

**Therapeutischer Nutzen der
Sentinel-Lymphknoten-Dissektion für Melanome
im Kopf-Hals-Bereich
Eine retrospektive Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von
Dr. med. Nicola Piroth
aus Köln
2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. S. J. Bergé
2. Gutachter: Prof. Dr. Th. Tüting

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.04.2007

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des
Universitätsklinikums Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. H. Reich

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Für Robert

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 DEFINITION DES MALIGNEN MELANOMS, INZIDENZ UND PATHOGENESE	7
1.2 HISTOPATHOLOGIE UND KLINIK DES MALIGNEN MELANOMS	7
1.2.1 <i>Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)</i> :.....	8
1.2.2 <i>Nodulär malignes Melanom (NMM)</i> :.....	8
1.2.3 <i>Lentigo-maligna-Melanom (LMM)</i> :.....	9
1.2.4 <i>Akral-lentiginöses Melanom (ALM)</i> :.....	9
1.2.5 <i>Amelanotisches malignes Melanom (AMM)</i> :.....	10
1.2.6 <i>Schleimhautmelanom</i>	10
1.3 STADIENEINTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS.....	11
1.4 PROGNOSE DES MALIGNEN MELANOMS	12
1.5 THERAPIE DES MALIGNEN MELANOMS	15
1.5.1 <i>Sentinel Lymphnode-Diagnostik (SLND)</i>	16
1.6 FRAGESTELLUNG	19
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 STUDIENDESIGN UND AUSWAHL DER PATIENTEN	20
2.2 VERFAHREN DER SENTINEL-LYMPHKNOTEN-DISSEKTION	20
2.3 ERFASSTE DATEN	21
2.3.1 <i>Epidemiologische Daten</i>	21
2.3.2 <i>Diagnostische Daten</i>	21
2.3.3 <i>Daten zu dem Verlauf der Erkrankung</i>	21
2.4 AUSWERTUNG UND VERARBEITUNG DER DATEN	22
3 ERGEBNISSE	23
3.1 VORSTELLUNG DER UNTERSUCHUNGSGRUPPEN.....	23
3.1.1 <i>Geschlecht und Alter der Patienten</i>	23
3.1.2 <i>Vertikale Tumordicke nach Breslow</i>	25
3.1.3 <i>Tumorstadien nach AJCC</i>	27
3.1.4 <i>Rezidivierung und Rezidivfreies Intervall</i>	29
3.1.5 <i>Nachsorgezeitraum</i>	31
3.1.6 <i>Überlebenszeit der verstorbenen Patienten</i>	33
3.1.7 <i>Überlebenszeit und Überlebensrate aller Patienten</i>	34
3.2 ZUSAMMENFASSUNG FÜR DAS NON-SLND-KOLLEKTIV	37
3.3 ZUSAMMENFASSUNG FÜR DAS SLND-KOLLEKTIV	38

4	DISKUSSION	40
4.1	ÜBERLEGUNGEN ZUM STUDIENDESIGN	40
4.2	DIAGNOSTISCHE DATEN UND IHR EINFLUSS AUF DIE PROGNOSE.....	41
4.2.1	<i>Geschlecht und Altersstruktur</i>	<i>41</i>
4.2.2	<i>Vertikale Tumordicke und Tumorstadium.....</i>	<i>41</i>
4.3	MÖGLICHER EINFLUSS DER SLN-DISSEKTION AUF REZIDIVFREIHEIT UND MORTALITÄT	44
4.3.1	<i>Positive und negative Lymphknotenbefunde in der Sentinel-Diagnostik</i>	<i>44</i>
4.3.2	<i>Konventionelle Diagnostik und Sentinel-Diagnostik.....</i>	<i>44</i>
4.4	BEANTWORTUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FRAGESTELLUNG.....	49
4.5	FAZIT	52
5	ZUSAMMENFASSUNG	53
6	ANHANG	55
7	LITERATURVERZEICHNIS	56
8	DANKSAGUNG	69
9	LEBENS LAUF	70

1 Einleitung

1.1 Definition des malignen Melanoms, Inzidenz und Pathogenese

Das maligne Melanom gehört zu den bösartigsten Neoplasien der Haut und Schleimhäute (Boss, 1993; Braun-Falco et al., 1984). Zur Zeit sind in Europa etwa 2% aller bösartigen Tumore maligne Melanome (Voliotis et al., 1995). Mit einer Inzidenzsteigerung von 5-10% pro Jahr zeigt es weltweit eine deutliche Häufigkeitszunahme (Boss, 1993; Rassner, 1997). Das maligne Melanom wird definiert als „bösartiger Tumor der pigmentbildenden Zellen der Epidermis (Melanozyten) mit einer frühzeitigen Neigung zu lymphozytärer und hämatogener Metastasierung“ (Kerl, 1998). Die Entartung der Melanozyten entwickelt sich aus atypischen Melanozytenproliferationen, welche zunächst einzelne, später konfluierende Nester in der Epidermis bilden (Boss, 1993). Über die Entstehung immer neuer Zellklone sowie deren klonaler Evolution (Selektion der stärker malignen Klone) bilden sich schließlich metastasierungsfähige Tumorzellen heraus (Kerl, 1998; Rassner, 1997). Wie ihren Stammzellen fehlt den Melanomzellen ein interzellulärer Kontakt, worauf sich die frühzeitige Infiltration der Tumorzellen hauptsächlich in die dünnwandigen Lymphgefäße des oberen Koriums zurückführen lässt (Braun-Falco et al., 1984).

Die Bösartigkeit des malignen Melanoms erklärt sich demnach weniger aus dem lokal destruierenden Wachstum als aus der sehr starken Neigung zu frühzeitiger Metastasierung (Boss, 1993; Braun-Falco et al., 1984). Hierbei zeigt die zunächst meist lokoregionäre oder lymphogene Metastasierung im weiteren Verlauf in der Regel eine fortschreitende Metastasenprogression mit schließlich letaler Multiorganmetastasierung (Rassner, 1997).

1.2 Histopathologie und Klinik des malignen Melanoms

Melanome zeigen kein einheitliches morphologisches, histologisches oder biologisches Erscheinungsbild. Die vier häufigsten klinisch-histologischen Melanomtypen sind das superfiziell spreitende Melanom, das nodulär maligne Melanom, das Lenigo-maligna-Melanom und das akral-lentiginöse Melanom.

Sonderformen treten als amelanotische maligne Melanome oder Schleimhautmelanome auf (Braun-Falco et al., 1984; Kerl, 1998; Rassner, 1997).

1.2.1 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM):



Das SSM umfasst 50-65% aller malignen Melanome und zeigt ein vornehmlich horizontal ausgerichtetes, oberflächliches Wachstum innerhalb und dicht unterhalb der Epidermis. Nach Jahren kommt es zu einem Übergang in eine vertikale Wachstumsphase mit der Bildung invasiver Tumorknoten (sekundär noduläres Melanom).

Je nach Stadium demonstriert sich das SSM als flach-erhabener, später knotiger Herd mit meist unregelmäßiger schwarzbrauner, grauer, blauer oder rötlicher Pigmentierung (Braun-Falco et al., 1984; Kerl, 1998; Rassner, 1997).

Abbildung 1: Superfiziell spreitendes Melanom.

1.2.2 Nodulär malignes Melanom (NMM):



Die nodulär malignen Melanome zeichnen sich durch ein rasches vertikales Tumorwachstum aus. Häufig imponiert das NMM als exophytisch hervortretender, kugelig tastbarer Knoten von schwarz-blauer bis grau-brauner Färbung mit erosiv oder ulzerativ veränderter Oberfläche (Braun-Falco et al., 1984; Kerl, 1998; Rassner, 1997). Noduläre Melanome zeigen sich bei 25-30% (Braun-Falco et al., 1984), anderen Quellen zufolge bei 7-10% der Patienten

(McKie, 1995).

Abbildung 2: Nodulär malignes Melanom

1.2.3 Lentigo-maligna-Melanom (LMM):

Das LMM entsteht auf sonnengeschädigter Haut auf dem Boden einer Lentigo maligna (obligate Präkanzerose / Melanoma in situ) meist im Gesicht. Es macht etwa 10% der malignen Melanome aus. Atrophische Epidermis und aktinische Elastose sind immer histologisch nachweisbar. Klinisch stellt es sich zunächst als flache, im Verlauf knotige Läsion mit unscharfer Begrenzung und unregelmäßiger Braunpigmentierung dar (Braun-Falco et al., 1984; Kerl, 1998; Rassner, 1997).

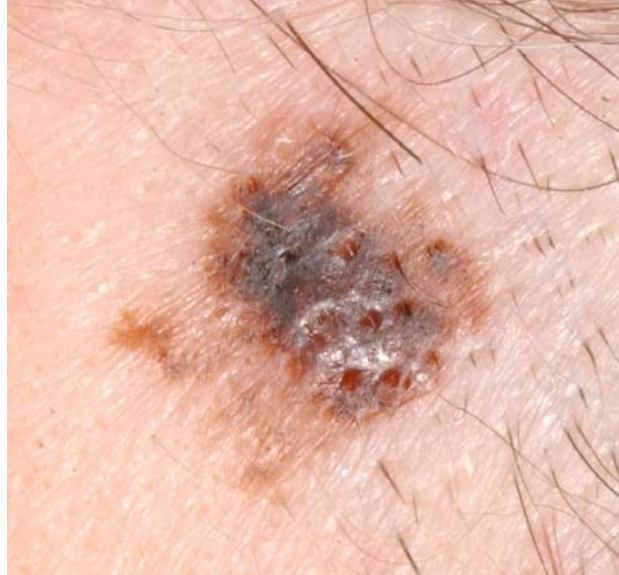


Abbildung 3: Lentigo-maligna-Melanom

1.2.4 Akral-lentiginöses Melanom (ALM):

Das ALM kommt in der unbehaarten Haut der Palmoplantar-, Ungual- und Periungualregion vor und bildet etwa 10% der Melanome. Klinisch zeigt das ALM ein vielfältiges Erscheinungsbild mit kleinen braun-schwarzen Flecken bis hin zu ulzerierten Knoten, fleckiger oder streifiger Pigmentierung des Nagelbettes. Das Wachstumsverhalten der ALM ähnelt dem der superfiziell spreitenden Melanome (Braun-Falco et al., 1984; Kerl, 1998; Rassner, 1997).



Abbildung 4: Akral-lentiginöses Melanom

1.2.5 Amelanotisches malignes Melanom (AMM):



Abbildung 5: Amelanotisches Melanom

Das AMM zeigt in den proliferierenden Tumorzellen keine Melaninbildung. Die schwierige Diagnosestellung und die scheinbar besondere biologische Aggressivität bedingen die schlechte Prognose (Braun-Falco et al., 1984).

1.2.6 Schleimhautmelanom

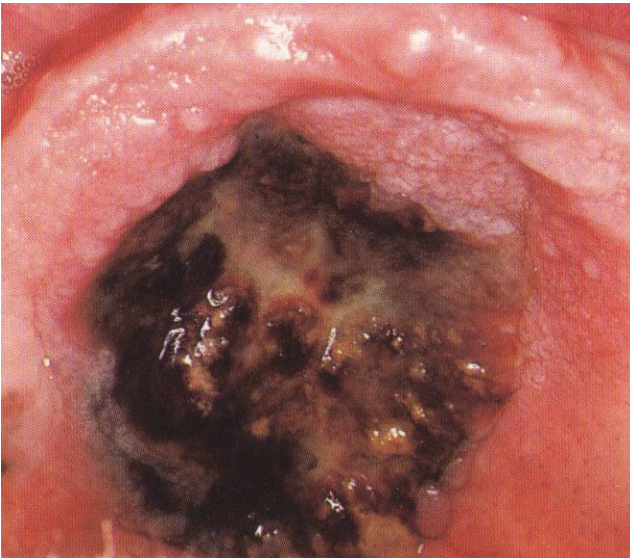


Abbildung 6: Schleimhautmelanom des Gaumens

Schleimhautmelanome treten häufiger bei dunkelhäutigen Rassen auf als bei Weißen. Auf Grund der meist späten Diagnosestellung ist die Prognose schlechter als bei Hautmelanomen (Braun-Falco et al., 1984).

1.3 Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Die Einteilung in verschiedene klinische (TNM) oder pathologische (pTNM) Krankheitsstadien erfolgt nach den neuen Richtlinien des American Joint Committee on Cancer (AJCC) aus dem Jahre 2001 (s. Tabelle 1). Diese beruht auf Messungen der vertikalen Tumordicke nach Breslow (s. Abbildung 7), dem Vorkommen einer Ulzeration des Tumors ergänzt durch die Invasionstiefe nach Clark (s. Tabelle 2) sowie auf dem Ausmaß einer möglichen Metastasierung (Balch et al., 2000; Balch et al., 2001; Balch et al.; 2003; Merkel et al., 2002).

Tabelle 1: Klinische Stadien und pTNM-Stadien des Melanoms nach AJCC (Balch et al. , 2001)

Klin. Stadium	pTNM-Stadium	Tumordicke	Ulzeration / Level	Lymphknotenbefall	Fernmetastasen
IA	T _{1a} N ₀ M ₀	≤ 1 mm	ohne Ulzeration	-	-
IB	T _{1b} N ₀ M ₀	≤ 1 mm	mit Ulzeration/Lev. IV/V	-	-
	T _{2a} N ₀ M ₀	>1 < 2 mm	ohne Ulzeration		
IIA	T _{2b} N ₀ M ₀	>1 < 2 mm	mit Ulzeration	-	-
	T _{3a} N ₀ M ₀	> 2 < 4 mm	ohne Ulzeration		
IIB	T _{3b} N ₀ M ₀	> 2 < 4 mm	mit Ulzeration	-	-
	T _{4a} N ₀ M ₀	> 4 mm	ohne Ulzeration		
IIC	T _{4b} N ₀ M ₀	> 4 mm	mit Ulzeration	-	-
IIIA	T ₁₋₄ N _{1a} M ₀	jede	ohne Ulzeration	1 Mikrometastase	-
	T ₁₋₄ N _{2a} M ₀			2-3 Mikrometastasen	
IIIB	T ₁₋₄ N _{1a} M ₀	jede	mit Ulzeration	1 Mikrometastase	-
	T ₁₋₄ N _{2a} M ₀			2-3 Mikrometastasen	
	T ₁₋₄ N _{1b} M ₀		ohne Ulzeration	1 klin./sonogr. bef. LK	
	T ₁₋₄ N _{2b} M ₀			2-3 kli./sonogr. bef. LK	
IIIC	T ₁₋₄ N _{1b} M ₀	jede	mit Ulzeration	1 klin./sonogr. bef. LK	-
	T ₁₋₄ N _{2b} M ₀			2-3 kli./sonogr. bef. LK	
	T ₁₋₄ N ₃ M ₀		mit Ulzeration oder ohne Ulzeration	≥ 4 mikroskopisch oder klin./sonogr. bef. LK	
IV	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M _{1a}	jede	mit Ulzeration oder ohne Ulzeration	jeder	Haut, Subkutis
	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M _{1b}				Lunge
	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M _{1c}				Andere Organe

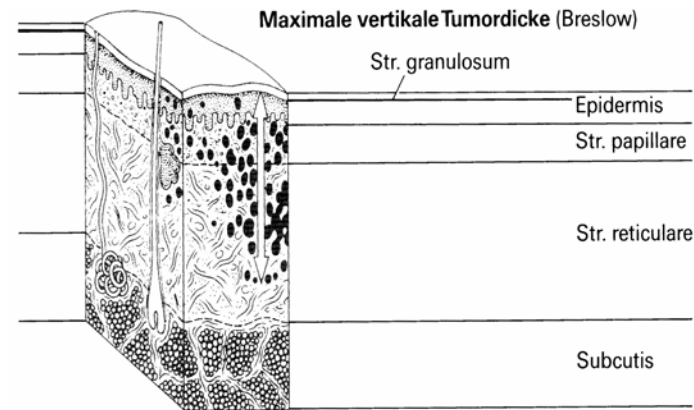


Abbildung 7: Maximale vertikale Tumordicke nach Breslow. (Aus: Czernetzki, Kerl, Sterry: Dermatologie und Venerologie; Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1992, S. 246)

Tabelle 2: Invasionslevel nach Clark

Level	Invasionstiefe
Level I	Streng intraepidermal
Level II	Invasion in papilläre Dermis
Level III	Invasion bis an die Grenze zwischen Stratum papillare und Stratum reticulare
Level IV	Invasion in das Stratum reticulare
Level V	Invasion in subkutanes Fettgewebe

1.4 Prognose des malignen Melanoms

Die Prognose des Melanoms ist in erster Linie abhängig von dem klinischen Krankheitsstadium (s. Tabelle 1). Hierbei stellt das Auftreten von Metastasen einen prognostischen Wendepunkt dar (Balch et al., 1978; Barth et al., 1995): Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) überleben nur selten länger als ein Jahr nach der Diagnosestellung, die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) liegt bei 3 bis 9%. Während bei einem klinisch oder sonographisch festgestellten Lymphknotenbefall (fortgeschrittenes Stadium IIIB, Stadium IIIC) 30% bis 50% der Patienten fünf Jahre überleben (10-JÜR: 16%), steigt die Überlebensrate bei rein histologisch festgestellter Mikrometastasierung (Stadium IIIA, frühes Stadium IIIB) die 5-JÜR auf bis zu 70%. Für metastasenfremde Melanome im Stadium I und II steigt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit abnehmender Tumordicke auf eine 10-Jahresüberlebensrate von 80 bis über 90% (Balch et al., 2001; Garbe et al., 1990; Kerl, 1998; Rassner, 1997; Voigt und Kleeberg, 1986).

In zahlreichen Studien wurden klinische und histopathologische Eigenschaften der Primärtumoren untersucht und mit dem Auftreten von Metastasen in Zusammenhang gebracht:

Der signifikanteste Prognosefaktor ist die nach Breslow gemessene vertikale Tumordicke (s. Abbildung 7, Seite 12). In zahlreichen Studien wurde der lineare Anstieg der Metastasierungstendenz mit zunehmender Tumordicke nachgewiesen. Demnach liegt die Metastasierungs-häufigkeit bei dünnen Melanomen <0,75 mm Tumordicke bei etwa 3%, bei Melanomen >3 mm Tumordicke bei über 80% (Balch et al., 1985; Binder et al., 1990; Garbe et al., 1990; Landthaler et al., 1990; Buttner et al., 1995).

Eine unabhängige prognostische Signifikanz wird zudem dem Geschlecht und dem Alter der Patienten, dem Vorkommen einer mikro- oder makroskopisch sichtbaren Ulzeration und der Lokalisation des Primärtumors zugesprochen:

Frauen haben eine bessere Prognose als Männer (Andersson et al., 1996; Garbe et al., 1995; McKie et al., 1995; Parker und Zitelli, 1996). Zwar sind Männer häufiger von ulzerierten Melanomen und solchen mit ungünstiger Lokalisation oder größerer Tumordicke betroffen, während Frauen zudem häufiger Melanome mit prognostisch günstigerem kleineren Durchmesser aufweisen (Balch et al., 1985; Landthaler et al., 1990; Rogers et al., 1983; Schmoekel et al., 1983; Thorn et al., 1989). Verschiedene Studien weisen jedoch in vergleichenden Analysen eine von Tumordicke und Lokalisation unabhängige bessere Prognose für Frauen nach (Garbe et al., 1990; Kuehnl-Petzoldt et al., 1984; Shaw et al., 1980). In Kombination mit anderen Prognosefaktoren kommt dem Geschlecht bei der Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppen eine große Bedeutung zu (Kuehnl-Petzoldt, 1983; Meyskens et al., 1988; Salman und Rogers, 1990; Slingluff et al., 1988).

Einem höheren Lebensalter wird eine schlechtere Prognose zugesprochen, während jüngere Patienten bessere Überlebenschancen zu haben scheinen (Andersson et al., 1996; Balch et al., 1985; McGovern, 1983; Parker und Zitelli, 1996; Salman und Rogers, 1990). Einige Autoren erklären dies damit, dass im höheren Lebensalter meist dickere Tumoren auftreten und sprechen damit diesem Merkmal die unabhängige Signifikanz ab (Balch et al., 1985; Rivers et al., 1989; Shaw et al., 1980). Singluff und Seigler (1988) stellten bei älteren Patienten lediglich eine Häufung lokaler Hautmetastasen ohne Auswirkung auf weitere Metastasen oder die Überlebenszeit fest. In anderen Studien konnte dem Alter als Prognosefaktor keine Signifikanz bescheinigt werden (Day et al., 1982; Garbe et al., 1990; Kuehnl-Petzoldt et al., 1987; Mansson-Brahme et al., 1994; Rogers et al., 1983).

Die Rolle der anatomischen Lokalisation des Primärtumors als prognostischer Faktor wird kontrovers diskutiert. Den von Day et al. 1982 vorgestellten ungünstigen Lokalisationen der BANS-Regionen (upper *Back*, posterolateral upper Arm, posterior and lateral Neck, posterior Scalp, d.h. oberer Rücken, Hinterseite der Oberarme, Hinterseite und Seitabschnitte des Halses, hinterer Teil des Kopfes) stehen die günstigeren non-BANS-Regionen (oberer Stamm, Extremitäten ohne Oberarme, Gesicht) gegenüber. Allerdings werden auch die Hand- und Fußregion zu den prognostisch ungünstigeren Regionen gezählt.

Diese Einteilung wird durch Ergebnisse verschiedener Studien gestützt (Garbe et al., 1990; Garbe et al., 1995; Mansson-Brahme et al., 1994; Parker und Zitelli, 1996). Salman und Rogers sehen axial gelegene Primärtumoren als ungünstig an. Nach ihnen könne die schlechte Prognose von Tumoren der BANS-Regionen aus dem eingeschlossenen Anteil axial gelegener Tumoren hergeleitet werden (Salman und Rogers, 1990). Auch diese Theorie wird durch verschiedene Untersuchungen gestützt (Kuehnl-Petzoldt, 1987; Slingluff et al., 1988; Shaw et al., 1992).

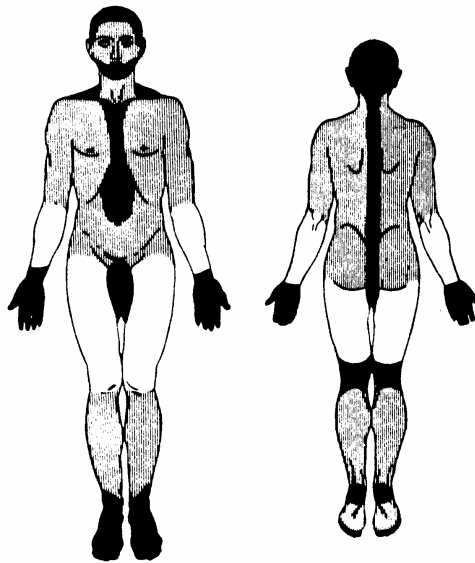


Abbildung 8: Einfluss der Lokalisation des Tumors auf die Prognose nach Rogers (1983): schwarze Fläche-hohes Risiko, graue Fläche-mittleres Risiko, weiße Fläche-niedriges Risiko.

Vereinfachend ließe sich eine besonders schlechte Prognose für Tumoren im Kopf-Halsbereich und am Stamm, eine besonders gute Prognose für Melanome im Extremitätenbereich ausgenommen Hände und Füße ableiten (Garbe et al., 1995; Mansson-Brahme et al., 1994; Mussack et al., 1996; Pontikes et al., 1993; Shaw et al., 1992). Demgegenüber entziehen viele Studien nach multivariaten Analysen der anatomischen Lokalisation die Bedeutung als signifikanter Prognosefaktor (Binder et al., 1990; Cascinelli et al., 1986; Karakousis et al., 1989; Karakousis et al., 1986; Meyskens et al., 1988).

Das Vorliegen einer Ulzeration des Primärtumors hat nach mehreren Studien auf die Überlebensrate einen ungünstigen Einfluss (Balch et al., 1985; Balch et al., 1982; McGovern et al., 1982; Meyskens et al., 1988; Schmoeckel et al., 1983). In dem revidierten Staging-system des AJCC aus dem Jahre 2001 hat das Auftreten einer Ulzeration einen zentralen Stellenwert eingenommen (Balch et al., 2001).

1.5 Therapie des malignen Melanoms

Die Therapie des malignen Melanoms richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Aufgrund der geringen Chemo- und Strahlensensibilität dieses Tumors stellt die lokale Exzision von Primärtumor und Metastasen im Allgemeinen die wichtigste (kurative) Therapiemöglichkeit dar (Parker und Zitelli, 1996).

Großflächige Lentigo-maligna-Läsionen (Stadium 0) sind auf Grund ihrer ausgeprägten subklinischen Extension und der Lage im kosmetisch sensitiven Gesichtsbereich unter Umständen nur unzureichend chirurgisch zu therapieren (Ahmed und Berth-Jones, 2000; Fleming et al., 2004; Huang, 2004; Powell et al., 2004). Eine neue, noninvasive Therapiemöglichkeit ergibt sich für diese Fälle aus der topischen Anwendung des Immunmodulators Imiquimod in Form einer 5%igen Creme (Aldara®, Firma 3M, St. Paul, Minnesota, USA) (Ahmed und Berth-Jones, 2000; Naylor et al., 2003; Powell et al., 2004).

Wird ein bereits invasiv wachsendes Melanom im Stadium einer geringen Eindringtiefe ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Stadium I/II) diagnostiziert, kann eine Heilung durch lokale Exzision erreicht werden (Parker und Zitelli, 1996).

Neue Ansätze beschäftigen sich mit Konzepten der Zytokintherapie, der aktiven spezifischen Immunisierung (ASI) und der Gentherapie (Alexander et al., 1996; Barth und Morton, 1995; Curiel-Lewandrowski und Demierre, 2000; Dummer et al., 1998; Hauschild und Volkenandt, 1999; Parker und Zitelli, 1996). Eine zunehmende Bedeutung scheint hier insbesondere der Immuntherapie mit Interferonen zuzukommen (Alexander et al., 1996; Gershenwald, 2001; Hauschild und Volkenandt, 1999; Kawakami, 2000; Shaw et al., 1997). Aufgrund mangelnder Daten zur Durchführung dieser Konzepte sollten diese Therapien zur Zeit jedoch nur in kontrollierten Studien Anwendung finden (Hauschild und Volkenandt, 1999).

Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit Dacarbazin (DTIC), Cisplatin oder Tumornekrosefaktor kann als Ergänzung zur chirurgischen Therapie bei ausgedehnten oder multiplen Befunden an den Extremitäten angesehen werden. Der Nutzen einer solchen adjuvanten Maßnahme wird jedoch ebenso wie die Rolle einer systemischen Chemotherapie (Alexander et al., 1996; Barth und Cerny, 1994; Barth und Morton, 1995; Bartlett et al., 1997; Rahoty et al., 1997) oder der Radiotherapie (Fenig et al., 1999; Strom und Ross, 1995) kontrovers diskutiert und nicht generell empfohlen.

Liegt ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor, so ist in der Regel eine individuelle adjuvante palliative Therapie angezeigt (Bong et al., 2002; Braun-Falco et al., 1984; Kerl, 1992; Wolf et al., 2004).

Die Rolle einer prophylaktischen Lymphadenektomie wird bei zweifelhaftem Nutzen aufgrund erheblicher Spät komplikationen wie dem Auftreten von Lymphödemen oder Parästhesien kontrovers diskutiert (Coates et al., 1995; Huber et al., 1996; Parker und Zitelli, 1996; Rompel et al., 1995; Shen et al., 2000).

1.5.1 Sentinel Lymphnode-Diagnostik (SLND)

Eine zunehmende Bedeutung hat die selektive Entfernung der ersten Station des Lymphabflussgebietes (sentinel lymph node, Sentinel-Lymphknoten, SLN) gefunden, welche bei minimal invasivem Eingriff das mikroskopische Staging der Lymphknotensituation bei blandem klinischen Befund zulässt (Bachter et al., 1998; Balch et al., 2000; Dummer et al., 1998; Gershenwald et al., 2000; Porter et al., 2000; Ross und Reintgen, 1998).

Der sentinel lymph node gilt als primäre, den regionären Lymphknoten vorgeschaltete, Filterstation. Nach Morton et al. (1992) und Konz et al. (1998) ist eine fortschreitende lymphogene Metastasierung nur nach vorhergegangener tumoröser Infiltration dieses „Wächterlymphknotens“ möglich. Das Ausmaß der Infiltration wird im Rahmen der histologischen Aufarbeitung des entnommenen Materials beurteilt und erlaubt die Zuordnung des Primärtumors in die verschiedenen Stadien der pTNM-Klassifikation (vgl. Tabelle 1, Seite 11). Vorteilhaft erscheint gegenüber der konventionellen prophylaktischen Lymphadenektomie die Möglichkeit der minimal invasiven Diagnostik mit einer deutlich geringeren Entnahmemorbidity für den Patienten.

Auf Grund der potenziell variablen Lymphabflusswege ist die Lage der zuständigen regionären Lymphknotenstation im Kopf-Hals-Bereich klinisch lediglich eingeschränkt vorhersagbar (Wanebo et al., 1985). Über die im Rahmen der SLND durchgeführte präoperative szintigraphische Darstellung der Lymphabflusswege ist die exakte Lokalisation der zuständigen Lymphknoten möglich und die SLND in diesem Gebiet indiziert (Pijpers et al., 1995; Wenzel et al., 2001).

Zu Beginn der Sentinel-Diagnostik des Malignen Melanoms in den 90er Jahren wurde lediglich eine Patentblau-Lösung peritumorös infiltriert, um die filternden Lymphknoten farblich zu markieren (Morton et al., 1992). Dieses Vorgehen barg eine Misserfolgsrate von 15-20%, so dass heute eine modifizierte Methode nach Alex und Krag (1993) zur Anwendung kommt, die die exaktere Detektion des Sentinel-Knotens mittels einer Gammasonde nach Anreicherung mit radioaktiv markierten Kolloiden zulässt.

Zur szintigraphischen Darstellung der Lymphabflusswege erfolgt zunächst die intrakutane Injektion radioaktiv markierter Substanzen im Abstand von 0,5 bis 1 cm um den Primärtumor bzw. um die Wunde oder Narbe nach einer bereits erfolgten Tumorexzision. Zur Anwendung kommen mit Tc 99m markierte Humane Serum-Albumine, Schwefel-Kolloide, Nanokolloide oder Zinn-Sulfide mit einer Gesamtradioaktivität von etwa 80 MBq.



Abbildung 9: Intrakutane Injektion radioaktiv markierter Tracer in die Umgebung der Exzisionsnarbe. (Aus: Gretschel und Markwardt. Technik der Sentinel-Lymphonodektomie. In: Schlag PM: Sentinel Lymphknoten Biopsie. Ecomed-Verlag, Landsberg, 2001: 35-47)

Im Anschluss werden serielle Szintigraphien zur Erstellung planarer Szintigramme in mindestens zwei Ebenen durchgeführt.

Nach einer eindeutigen Darstellung der anreichernden Sentinel-Lymphknoten im Szintigramm erfolgt mit Hilfe einer Gammasonde die perkutane Überprüfung der Lokalisation am Patienten. Die Lage der Lymphknoten wird auf der Haut markiert (Vogt et al., 1999). Die Residualaktivität des applizierten Tracers ist ausreichend, um am Folgetag intraoperativ die exakte Lage des SLN perkutan und in situ mit Hilfe einer Gammasonde zu ermitteln (Büchels et al., 1998; Kaptejn et al., 1997).

Nach perkutaner Radioaktivitätsmessung zur Lagekontrolle des anvisierten Lymphknotens erfolgt intraoperativ mit der Gammasonde die wiederholte Überprüfung der Präparationsrichtung auf den radioaktiven Wächterlymphknoten zu. Die klinisch-visuelle Differenzierung zwischen dem zu exstirpierenden Lymphknoten und dem umgebenden Weichgewebe wird durch die vorhandene Strahlungsdifferenz ergänzt. Anreichernde Lymphknotenkonglomerate oder benachbart liegende Lymphknoten können so sicherer erkannt und vollständig entfernt werden.

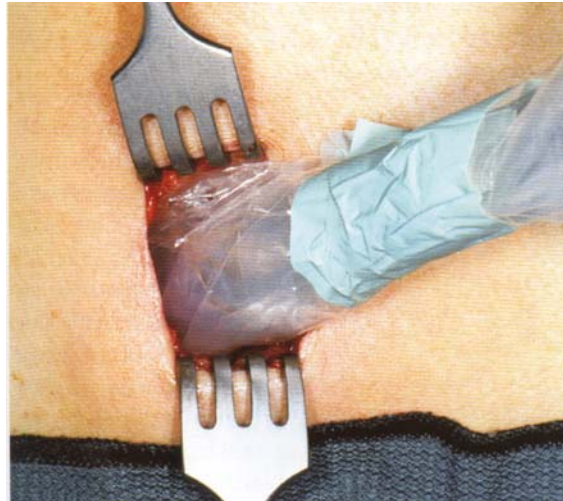


Abbildung 10: Intraoperative Ermittlung des Sentinel Lymphknoten mittels Gammasonde. (Aus: Gretschel und Markwardt. Technik der Sentinel-Lymphonodektomie. In: Schlag PM: Sentinel Lymphknoten Biopsie. Ecomed-Verlag, Landsberg, 2001: 35-47)

Nach erfolgter Exstirpation der gesuchten Lymphknoten wird das Ergebnis intraoperativ mit Hilfe der Gammasonde überprüft. Die auf dem Instrumentiertisch separierten Lymphknoten zeigen eine hohe Radioaktivität, während in dem verbliebenen tracerfreien Umgebungsgewebe lediglich ein geringer Bruchteil dieser Strahlungsintensität zu messen ist.



Abbildung 11: Intraoperative Überprüfung der Radioaktivität des exstirpierten Lymphknotens. (Aus: Gretschel und Markwardt. Technik der Sentinel-Lymphonodektomie. In: Schlag PM: Sentinel Lymphknoten Biopsie. Ecomed-Verlag, Landsberg, 2001: 35-47)

Die unter Umständen problematische radiographische Detektion des markierten Lymphknotens (Carlson et al., 2000; Kovács et al., 2001; Rasgon et al., 2001), wie auch die schwierige chirurgische Konsequenz der Exstirpation in einer anatomisch komplexen Region machen dieses Verfahren im Kopf-Hals-Bereich zu einer technisch anspruchsvollen Prozedur (Jansen et al., 2000).

Bei einer deutlich geringeren Morbidität der Sentinel-lymph-node-Dissektion (SNLD) ist die Aussagekraft bezüglich der Mortalität nicht gesichert (Roberts und Cochran, 2004). Verschiedene Studien verweisen auf das verlängerte rezidivfreie Intervall nach einer SNLD, während die Überlebenszeit nicht beeinflusst werde (Cherpelis et al., 2001; Huber et al., 1996; Roberts und Cochran, 2004; Rutkowski et al., 2003). Eine mögliche prognostische Relevanz ergebe sich durch die Einleitung gezielter adjuvanter Maßnahmen nach positivem Mikrostaging der Sentinel-lymph-node-Station (Ross und Reintgen, 1998; Ross, 1996; Smart et al., 2000).

1.6 Fragestellung

Die vorliegende Studie ist mit dem Ziel konzipiert worden, Aussagen über eine mögliche prognostische Bedeutung der Sentinel-lymphnode-Dissektion bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich bezüglich Rezidivfreiheit und Mortalität zu treffen.

Die Untersuchung beruht auf einer Analyse der über mehrere Jahre gesammelten Patientendaten im Krankengut der Tumorambulanzen der Klinik für Dermatologie und der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Universität zu Bonn und behandelt die folgenden Fragestellungen:

1. Welche Aussagen zu Rezidivfreiheit und Mortalität können für Melanome im Kopf-Hals-Bereich getroffen werden, wenn im Rahmen der Therapie keine Sentinel-lymph-node-Dissektion erfolgte?
2. Welchen Einfluss auf Rezidivfreiheit und Mortalität nimmt die Sentinel-lymph-node-Dissektion im Rahmen der Therapie von Melanomen im Kopf-Hals-Bereich?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Auswahl der Patienten

Die Untersuchung wurde als retrospektive klinische Studie konzipiert. Erfasst wurden alle Patienten mit mindestens einem malignen Melanom im Kopf-Hals-Bereich, welche im Zeitraum von März 2002 bis September 2004 in der onkologischen Ambulanz der Klinik für Dermatologie der Universität zu Bonn behandelt wurden.

Vergleichskollektive bildeten zum einen die Gruppe der Patienten, die mit einer Sentinel-Lymphknoten-Dissektion (SLND) behandelt wurden, im Folgenden auch SLND-Gruppe oder SLND-Patienten genannt, zum anderen die Gruppe der Patienten, die keine SLND erhielten (Non-SLND-Gruppe, Non-SLND-Patienten).

2.2 Verfahren der Sentinel-Lymphknoten-Dissektion

Auf Grund des schlecht vorhersagbaren Lymphabstroms bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich werden präoperativ szintigraphisch die Lymphabflusswege dargestellt (Pijpers et al., 1995). In Zusammenarbeit mit der Klinik für Nuklearmedizin erfolgt hierzu in der Regel einen Tag präoperativ die Infiltration des Tumorbereiches mit Tc 99m radioaktiv markierten Stoffen (Humanes Serum-Albumin, Schwefel-Kolloid, Nanokolloid, Zinn-Sulfid). Anschließend serielle Lymphszintigraphien in zwei Ebenen erlauben die räumliche Zuordnung des stark markierten Wächterlymphknotens (Sentinel lymph node, SLN).

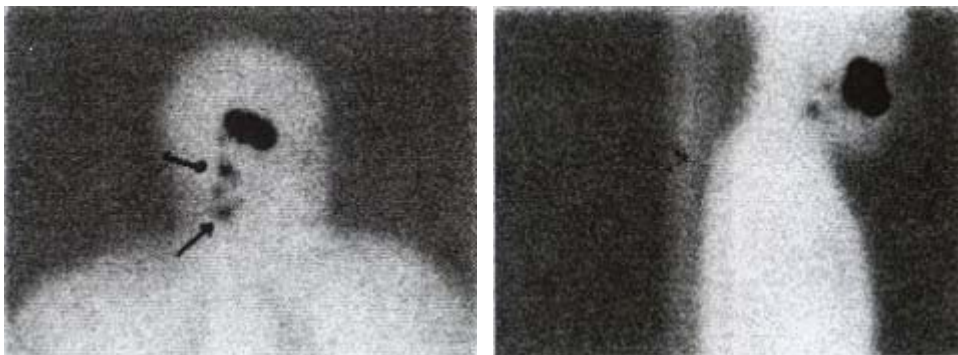


Abbildung 12: Darstellung der Sentinel Lymphknoten mit Hilfe der Lymphszintigraphie bei einem Melanom im Gesichtsbereich. Der Infiltrationsbereich im Gesicht zeigt sich stark angereichert. Distokaudal hiervon stellen sich im rechten Halsbereich die Wächterlymphknoten in Form einer schwächeren kleinervolumigen Anreicherung dar (s. Pfeilmarkierung). (Carlson et al., 2000).

Die Residualaktivität des applizierten Tracers ist ausreichend, um am Folgetag intraoperativ die exakte Lage des SLN perkutan und in situ mit Hilfe einer Gammasonde (hier: C-Trak®, Fa. Care wise, Morgan Hill, Kalifornien, USA) zu ermitteln (Büchels et al., 1998; Kaptejn et al., 1997). Der bzw. die stark radioaktiven Lymphknoten werden gezielt exstirpiert. Die Vollständigkeit des Eingriffs wird unmittelbar anhand der Verteilung der Radioaktivität überprüft: sind alle betroffenen Lymphknoten entfernt, so ist im verbleibenden Umgebungsgewebe mit Hilfe der Gammasonde lediglich eine minimale Reststrahlung messbar, während die auf dem Instrumentiertisch separierten exstirpierten Lymphknoten eine hohe Aktivität aufweisen.

Die herkömmliche histologische und immunhistochemische Aufarbeitung des entnommenen Materials erlauben die Detektion klinisch blander Mikrometastasen.

2.3 Erfasste Daten

Dokumentiert wurden die im Weiteren aufgeführten epidemiologischen, diagnostischen und therapeutischen Daten sowie eine mögliche Progression der Erkrankung. Die Angaben wurden der Datenbank der dermatoonkologischen Ambulanz, den Patientenakten und den Operationsberichten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie entnommen.

2.3.1 Epidemiologische Daten

- Geschlecht des Patienten,
- Alter des Patienten zur Zeit der Diagnosestellung.

2.3.2 Diagnostische Daten

- Tumordicke nach Breslow (1970), (s. Abbildung 7 Seite 6),
- Erkrankungsstadium nach AJCC (Balch et al., 2001), (s. Tabelle 1, Seite 5),
- Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Dissektion sowie das Vorkommen histologisch positiver Lymphknoten.

2.3.3 Daten zu dem Verlauf der Erkrankung

- Zeitpunkt einer Metastasierung bzw. Dauer des rezidivfreien Intervalls,
- Auftreten einer Metastasenprogredienz,
- Angabe über den Tod eines Patienten.

2.4 Auswertung und Verarbeitung der Daten

Die erhobenen Daten wurden computergestützt mittels der Datenbankapplikation Microsoft Access® (Version Office 2003®, Fa. Microsoft, Redmond, Washington, USA) erfasst. Die weitere statistische und graphische Auswertung erfolgte nach Importierung der entsprechenden Datensätze mit dem Softwarepaket SPSS für Windows (Version 11.0, Fa. SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und Microsoft Excel® (Version Office 2003, Fa. Microsoft, Redmond, Washington, USA). Die Ergebnisse wurden im Sinne einer deskriptiven Statistik ausgewertet.

Die im Ergebnisteil verwendeten Boxplot-Diagramme wurden auf der Grundlage des Medians, der Quartile und der Extremwerte berechnet. Die Box stellt den Interquartilbereich mit 50% der Werte dar. Die von der Box ausgehenden Senkrechten führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen. Die quer über die Box gelegte Gerade gibt die Lage des Medians wieder. Als Ausreißer gelten Fälle mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt liegen. Als Extremwerte gelten Werte, die mehr als 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Boxrand entfernt liegen.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen März 2002 und September 2004 wurden in der onkologischen Ambulanz der Klinik für Dermatologie der Universität zu Bonn 148 Patienten mit mindestens einem malignen Melanom im Kopf-Hals-Bereich behandelt.

Hierbei handelte es sich um 23 Patienten, welche eine SLND erhielten und 125 Patienten, die keine Sentinel-Lymphnode-Diagnostik erhielten.

3.1 Vorstellung der Untersuchungsgruppen

3.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten

In der Gruppe der Nicht-SLN-Diagnostizierten waren 64 Patienten (51,2%) männlichen und 61 Patienten (48,8%) weiblichen Geschlechts. Dieses Verhältnis zeigt graphisch die Abbildung 13. Die Patienten waren zwischen 24 und 90 Jahre alt, der Mittelwert lag bei 63,52 Jahren. Die Verteilung des Alters verdeutlicht die Abbildung 14.

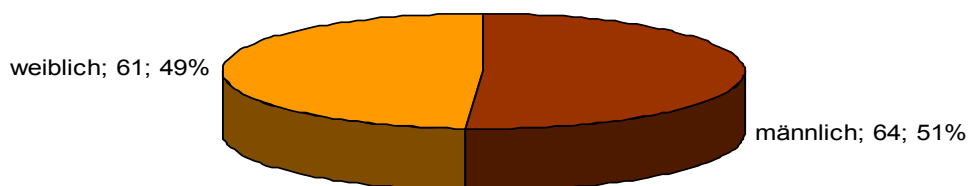


Abbildung 13: Geschlechterverteilung in der Gruppe der Non-SLND-Patienten.

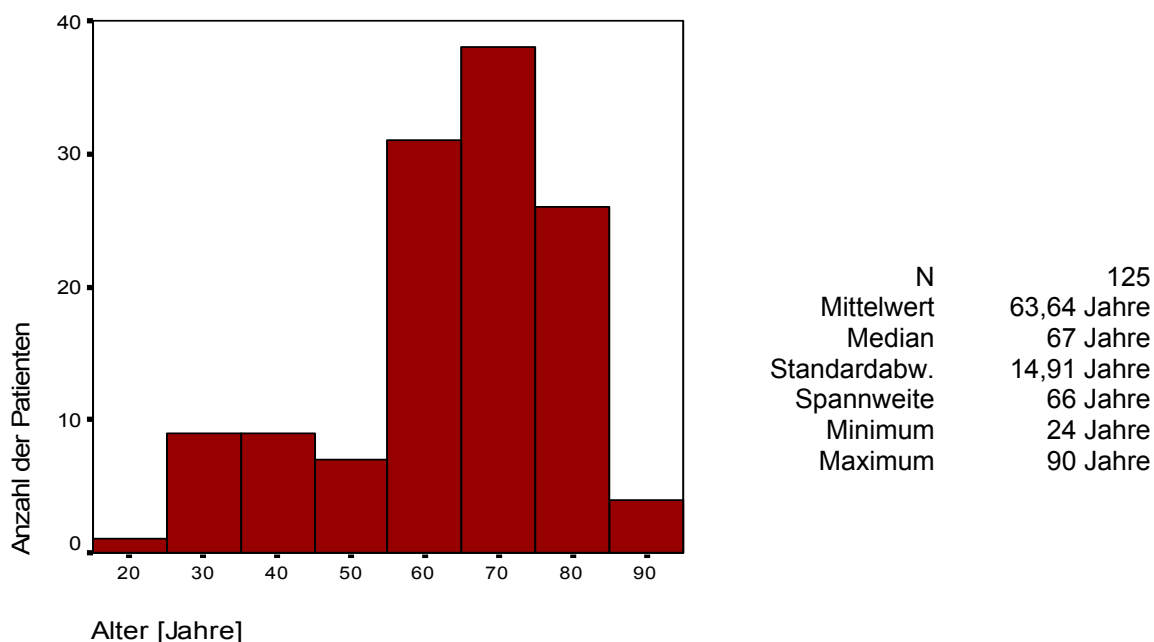


Abbildung 14: Altersverteilung in der Gruppe der Non-SLND-Patienten.

Die Gruppe der 23 Patienten, die eine Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik erhielten, bestand aus 16 (69,57%) Männern und 7 (30,43%) Frauen. Die Verteilung der Geschlechter ist graphisch in der Abbildung 15 dargestellt.

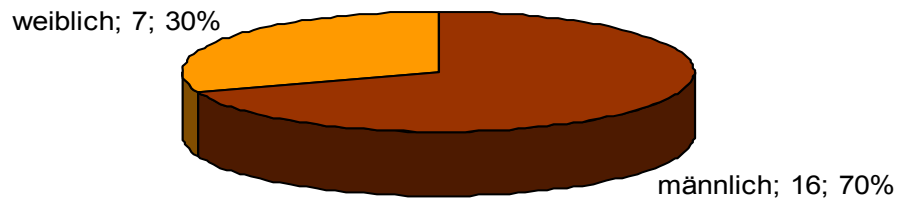


Abbildung 15: Geschlechterverteilung in der Gruppe der SLND-Patienten.

Das Alter der Patienten der SLND-Gruppe lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel bei 55,48 Jahren und zeigte eine Streuung von 20 bis 78 Jahren. Die Häufigkeitsverteilung des Alters in der Gruppe der SLND-Patienten zeigt graphisch die Abbildung 16.

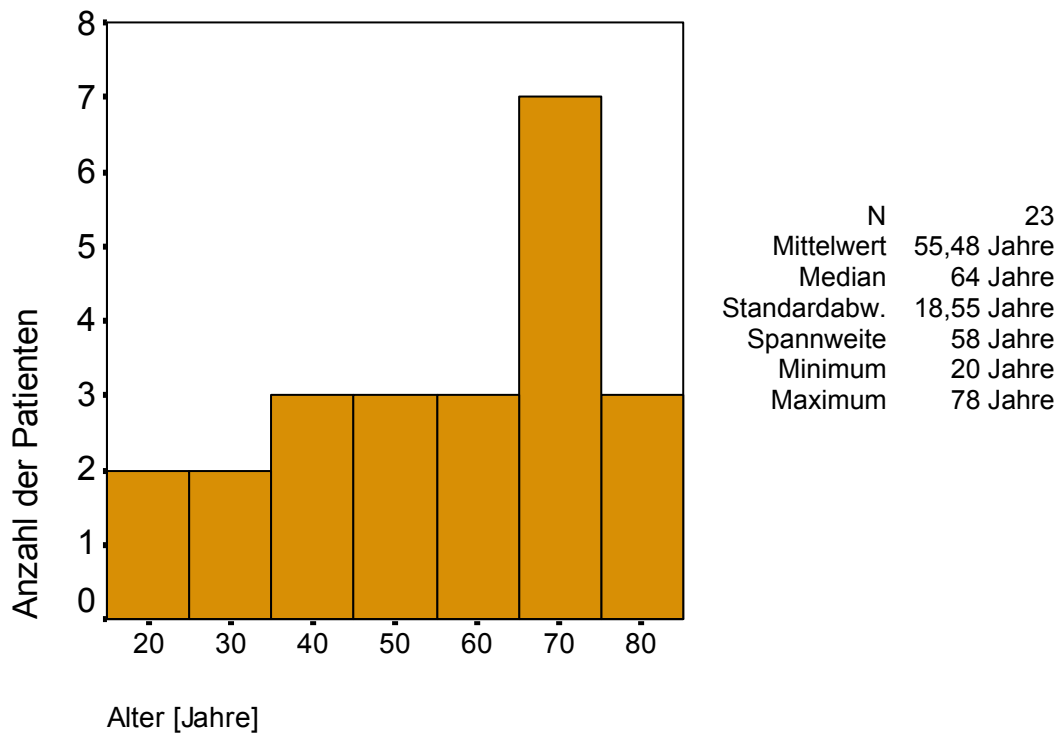


Abbildung 16: Altersverteilung in der Gruppe der SLND-Patienten.

3.1.2 Vertikale Tumordicke nach Breslow

Unter Einschluss der In-situ-Melanome (n=33) lagen die gemessenen Tumordicken in der Non-SLND-Gruppe (N=112) zwischen 0 und 17 mm bei einem Mittelwert von 0,97 mm und einem Median von 0,47 mm.

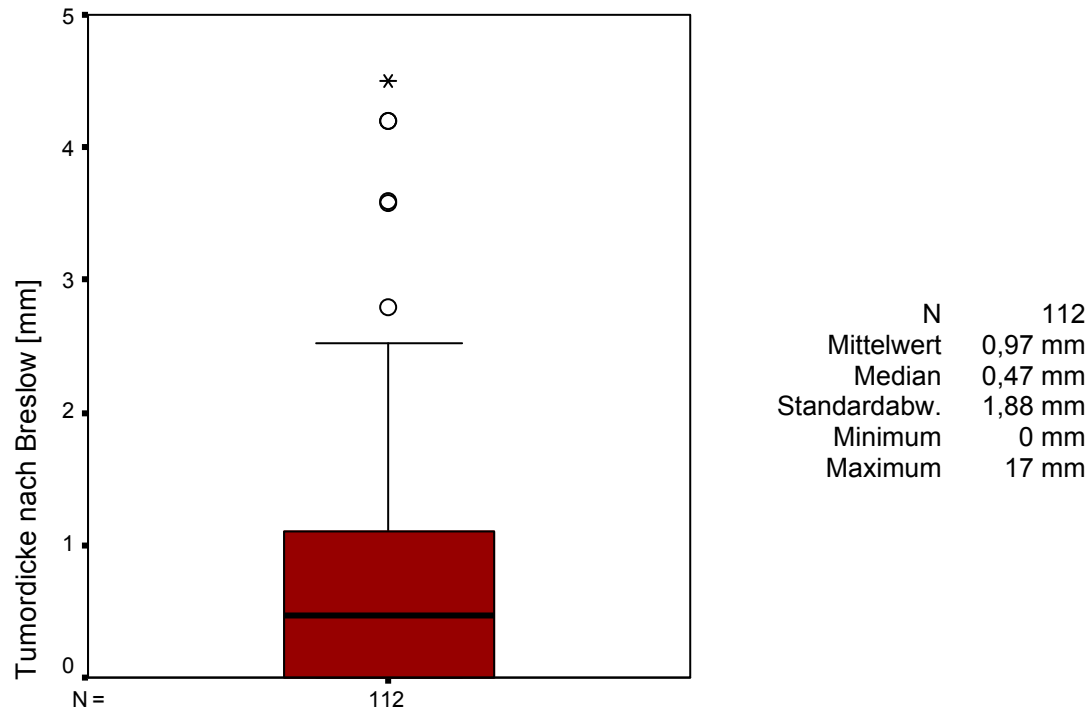


Abbildung 17: Verteilung der Tumordicken in der Gruppe der Non-SLND-Patienten unter Einschluss der In-situ-Melanome. o : Ausreißer, * : Extremwerte.

Unter Ausschluss der 33 In-situ-Melanome (danach N=92) bewegten sich die gemessenen Dicken (N=79) zwischen 0 und 17 mm bei einem Mittelwert von 1,37 mm und einem Median von 0,73 mm. In 13 Fällen (10,4%) waren keine Angaben über die Tumordicken vorhanden. Die Verteilung der Tumordicken ist graphisch unter Ergänzung der statistischen Eckdaten in Form von Boxplots in den Abbildungen 17 und 18 dargestellt. Aus Gründen der besseren Darstellbarkeit sind zwei Extremwerte (6 und 17 mm) nicht abgebildet.

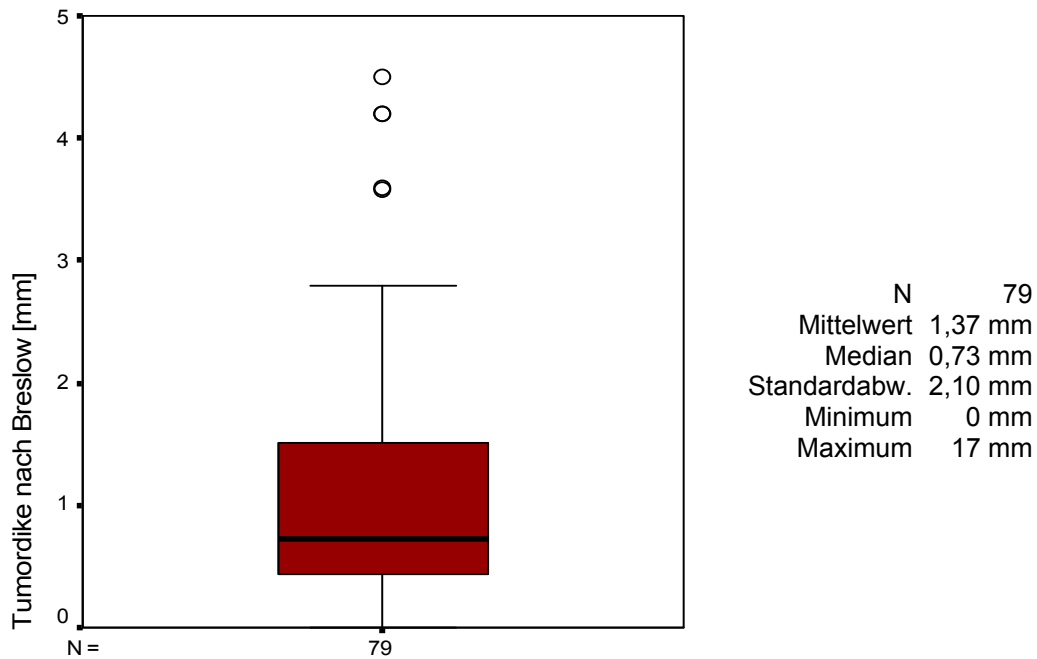


Abbildung 18: Verteilung der Tumordicken in der Gruppe der Non-SLND-Patienten unter Ausschluss der In-situ-Melanome. o : Ausreißer, * : Extremwerte.

In der SLND-Gruppe wurden Tumordicken von 0,78 bis 4,50 mm bei durchschnittlich 2,12 mm gemessen. Der Median lag bei 1,26 mm. Bei zwei Patienten war die Tumordicke nicht dokumentiert. Diese Verteilung ist mit ergänzender Angabe der statistischen Eckdaten in der Abbildung 19 dargestellt.

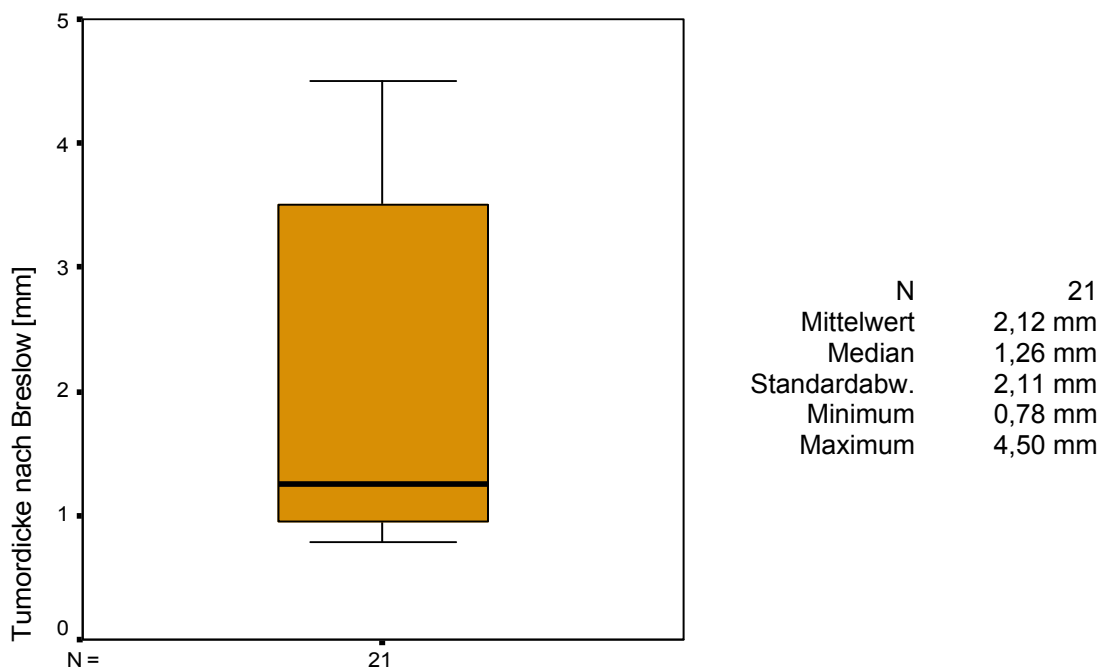


Abbildung 19: Verteilung der Tumordicken in der Gruppe der SLND-Patienten. o : Ausreißer, * : Extremwerte.

Die Unterteilung der Tumordicken in Teilbereiche von <1 mm, 1,0 bis 1,99 mm, 2,0 bis 2,99 mm, 3,0 bis 3,99 mm und ≥ 4 mm zeigt den hohen Anteil dünner Melanome <1 mm in der Gruppe der invasiven Non-SLND-Melanome (51,09%, n=59). Die Anteile der übrigen Teilbereiche nahmen mit zunehmender Tumordicke ab. In der Gruppe der SLND-Melanome stehen dem Anteil dünner Melanome <1 mm (30,43%, n=7) große Anteile mäßig dicker Melanome (1,0-1,99 mm) und sehr dicker Melanome ≥ 4 mm (je 21,74%, n=5) gegenüber. Diese Beobachtungen sind in der Abbildung 20 graphisch dargestellt.

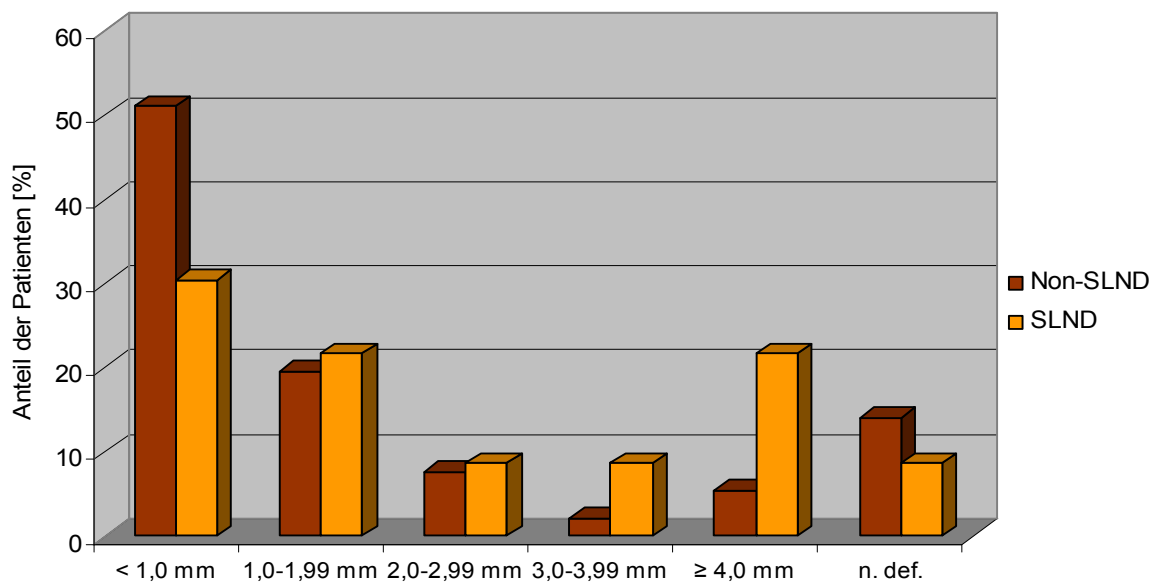


Abbildung 20: Verteilung der Tumordicken der invasiven Melanome in beiden Untersuchungskollektiven.
n. def.: nicht definiert.

3.1.3 Tumorstadien nach AJCC

In dem Kollektiv der Non-SLND-Patienten kamen 33 (26,4%) In-Situ-Melanome vor (Stadium 0), 45 Patienten (36%) zeigten Stadium IA und 15 (12%) Stadium IB (Stadium I insgesamt 60 Fälle, 48%).

In 9 Fällen (7,2%) lag Stadium IIA vor, in 8 Fällen (6,4%) Stadium IIB, in einem Fall (0,8%) konnte eine Untereinteilung nicht vorgenommen werden (Stadium II insgesamt 18 Fälle, 14,4%).

Die Erkrankungen im Stadium III teilten sich auf in je einen Fall (0,8%) im Stadium IIIA und IIIC und zwei Fälle im Stadium IIIB (Stadium III insgesamt 4 Fälle, 3,2%).

Ein Patient (0,8%) hatte bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen entwickelt und fiel somit ins Stadium IV. In neun Fällen (7,2%) war das Krankheitsstadium nicht definiert.

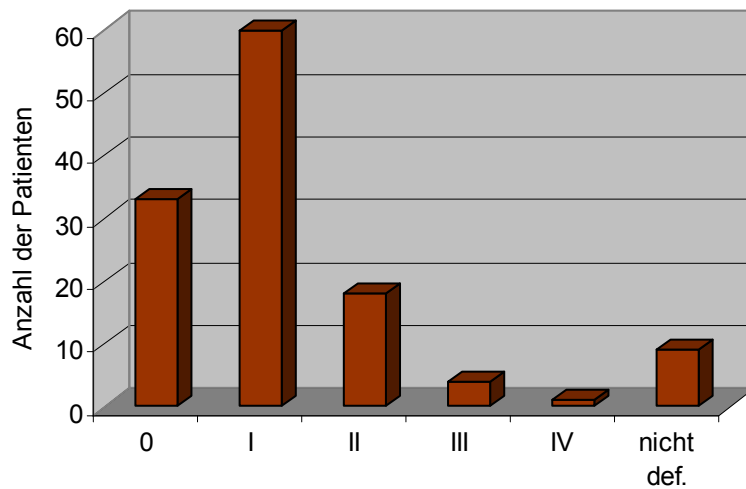


Abbildung 21: Verteilung der Tumorstadien in der Gruppe der Non-SLND-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Stadium 0 : Melanoma in situ.

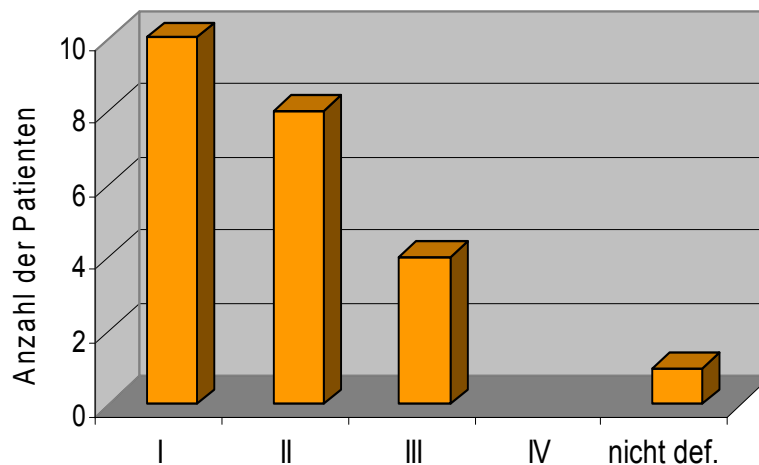


Abbildung 22: Verteilung der Tumorstadien in der Gruppe der SLND-Patienten nach erfolgter SLN-Diagnostik.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. nach der SLN-Dissektion konnte in der Gruppe der SLND-Patienten in einem Fall (4,35%) keine Zuordnung in ein Krankheitsstadium vorgenommen werden. Zwei Patienten (8,7%) befanden sich im Stadium IA und acht Patienten (39,13%) im Stadium IB (Stadium I insgesamt zehn Fälle (43,48%)). Fünf Patienten (21,74%) waren dem Stadium IIA, drei Patienten (13,04%) dem Stadium IIB zugeordnet (Stadium II insgesamt acht Fälle (34,78%)).

Vier Patienten (17,39%) wiesen positive Lymphknotenbefunde im Rahmen der SLN-Diagnostik auf und entfielen somit ins Stadium III. In zwei Fällen (50%) erfolgte auf Grund des positiven Befundes die primäre Einstufung ins Stadium IIIB, in einem Fall (25%) ins Stadium IIIC. Die Verteilung der Tumorstadien zeigen die Abbildungen 21, 22 und 23.

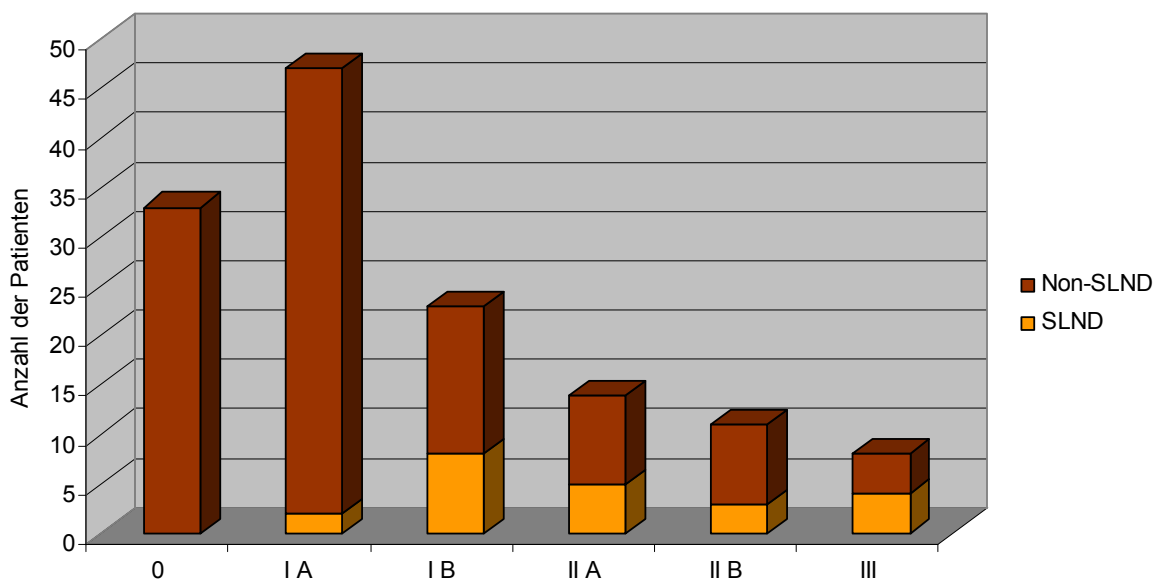


Abbildung 23: absolute Verteilung der Tumorstadien in beiden Untersuchungskollektiven.

3.1.4 Rezidivierung und Rezidivfreies Intervall

Im Verlauf der Nachsorge entwickelten 20 Non-SLND-Patienten (16% des Gesamtkollektivs, 21,74% der invasiven Melanome) Tumorrezidive. Die Rezidive traten nach 2 bis 72 Monaten, im Mittel nach 25,7 Monaten auf. Hierbei betrug die Rezidivrate für die Melanome im Stadium IA 0% und im Stadium IB 4,44%. Im Stadium IIA rezidierten 33% der Non-SLND-Melanome, im Stadium IIB waren es 62,5%. Die primär metastasierten Melanome des Stadiums III entwickelten in 75% weitere Metastasen.

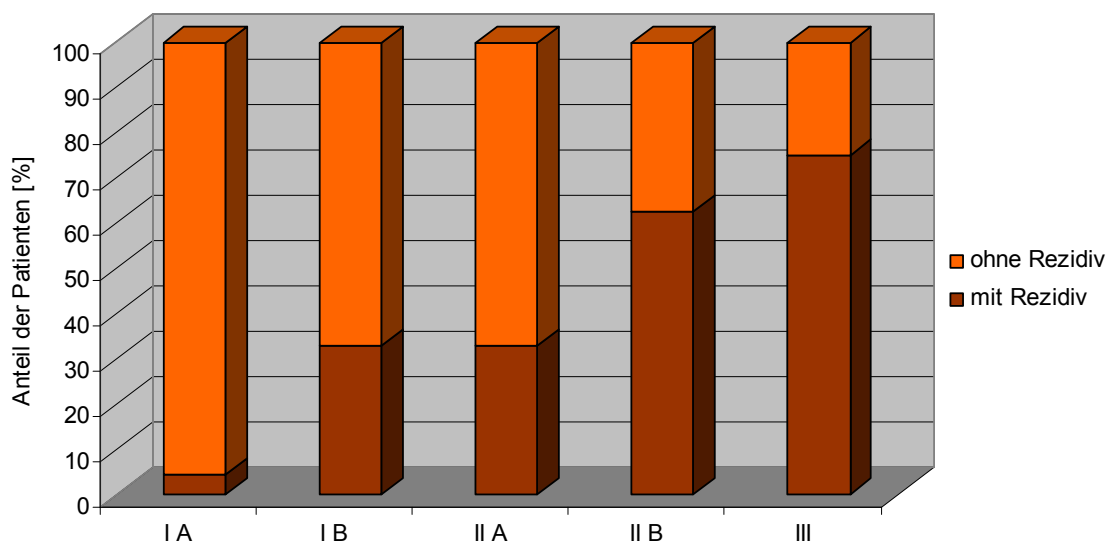


Abbildung 24: Anteile rezidivierender Melanome in der Gruppe der Non-SLND-Patienten in Abhängigkeit von dem primären Tumorstadium.

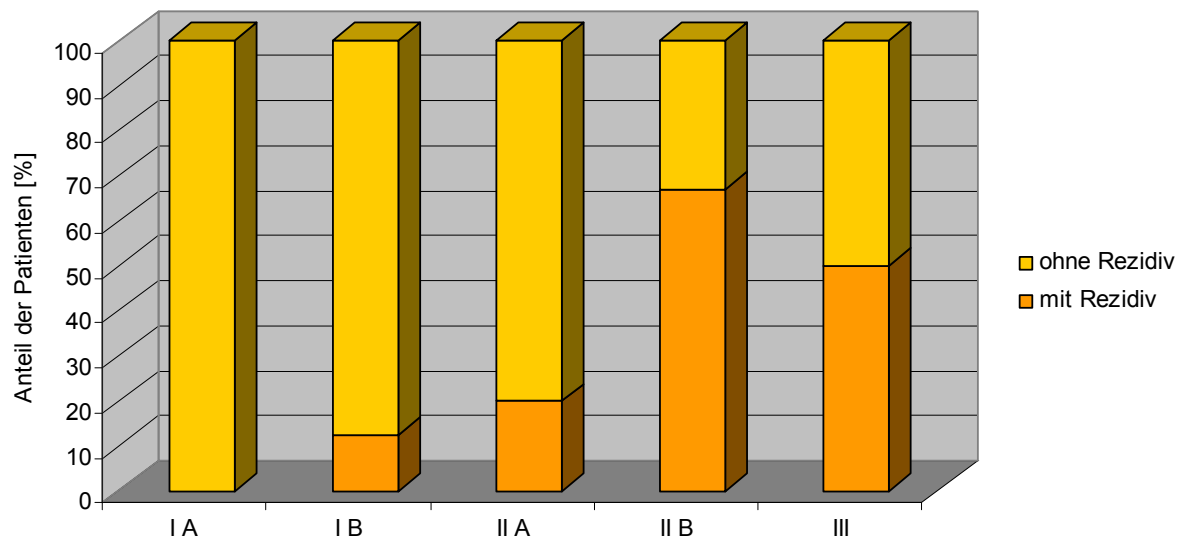


Abbildung 25: Anteile rezidivierender Melanome in der Gruppe der SLND-Patienten in Abhängigkeit von dem primären Tumorstadium.

In der SLND-Gruppe zeigten im Verlauf der Nachsorge sechs Patienten (26,09%) eine weitere Tumorprogression. Die Rezidive traten hier nach acht bis 36 Monaten, im Mittel nach 15,57 Monaten, auf.

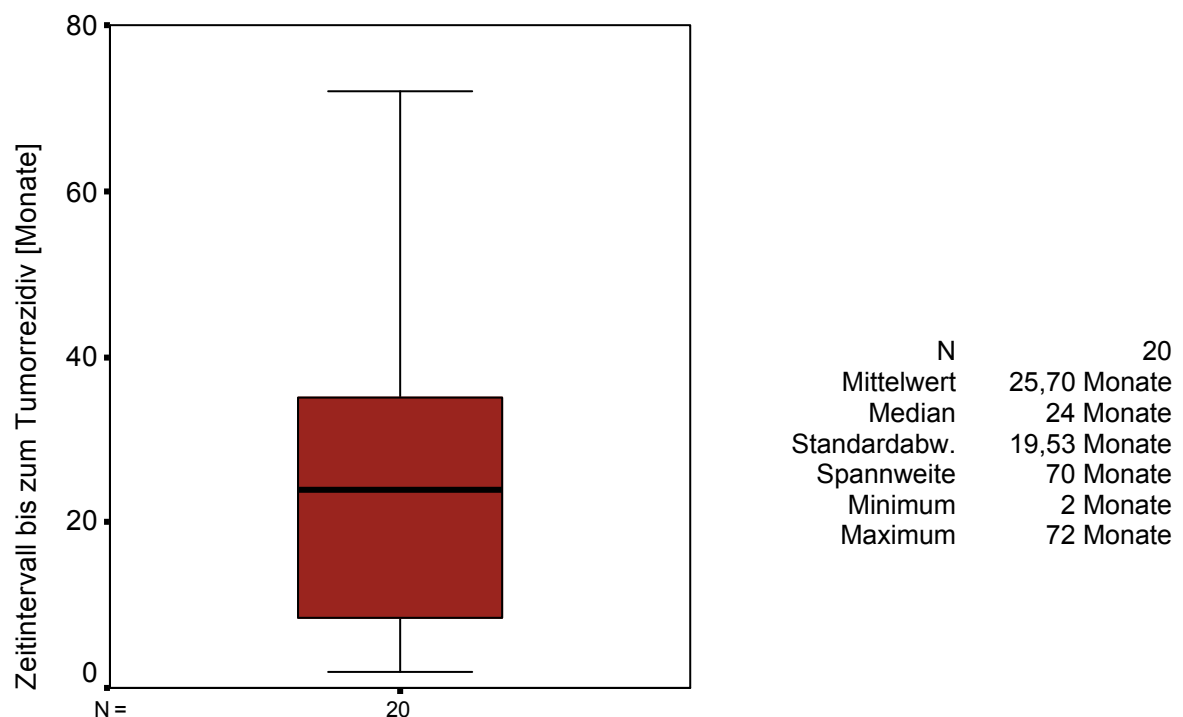


Abbildung 26: Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs in der Gruppe der metastasierten Non-SLND-Melanome.

Für das Stadium IA betrug die Rezidivrate in dem bisherigen Nachsorgezeitraum 0%, im Stadium IB zeigte ein Patient von acht eine Metastasierung. Im Stadium IIA metastasierten 20% der fünf Melanome, im Stadium IIB waren es 67%. Von den primär lymphknotenbefallenden Melanomen des Stadiums III zeigen 50% Tumorezidive. Die Anteile rezidivierender Melanome in beiden Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von dem primären Tumorstadium zeigen die Abbildungen 24 und 25. Die Zeitintervalle bis zur Rezidivierung sind graphisch in den Abbildungen 26 und 27 in Form von Boxplots unter Ergänzung der statistischen Eckdaten dargestellt.

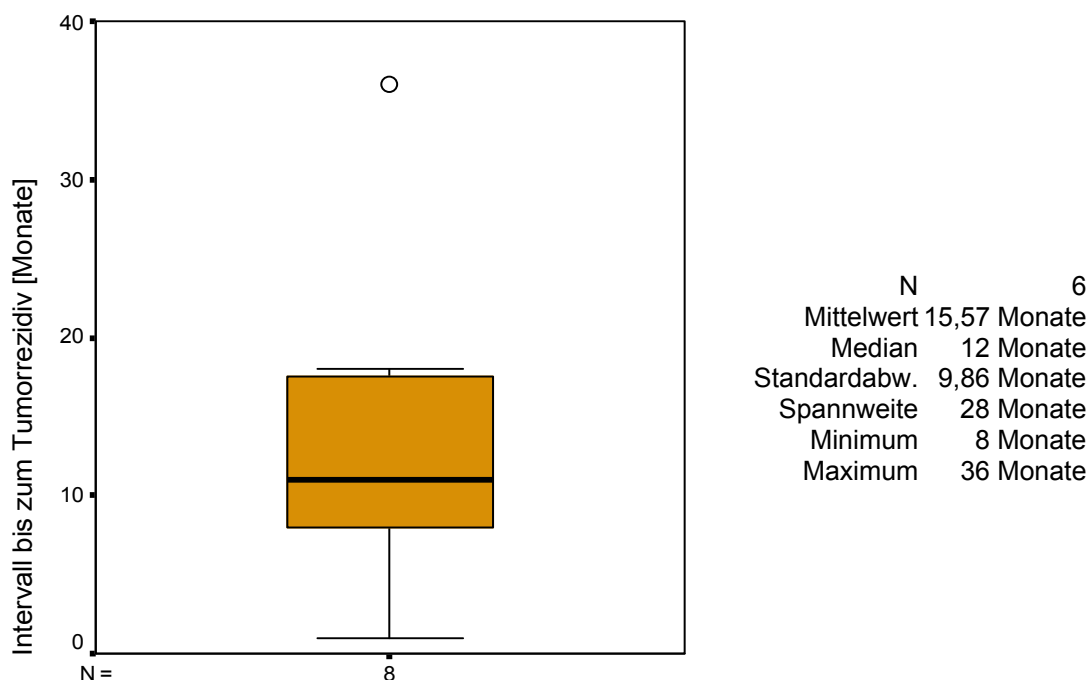


Abbildung 27: Zeitpunkt der Rezidivierung in der Gruppe der SLND-Patienten. o : Ausreißer.

3.1.5 Nachsorgezeitraum

Der Nachbeobachtungszeitraum zeigte in der Gruppe der Non-SLND-Patienten eine Spanne von 0 bis 167 Monaten mit durchschnittlich 39,56 Monaten.

In der Gruppe der SLND-Patienten lag die Nachbeobachtungszeit zwischen acht und 47 Monaten bei einem Mittelwert von 24,48 Monaten. Die Nachsorgezeiträume sind in den Abbildungen 28 und 29 in Form von Boxplots dargestellt.

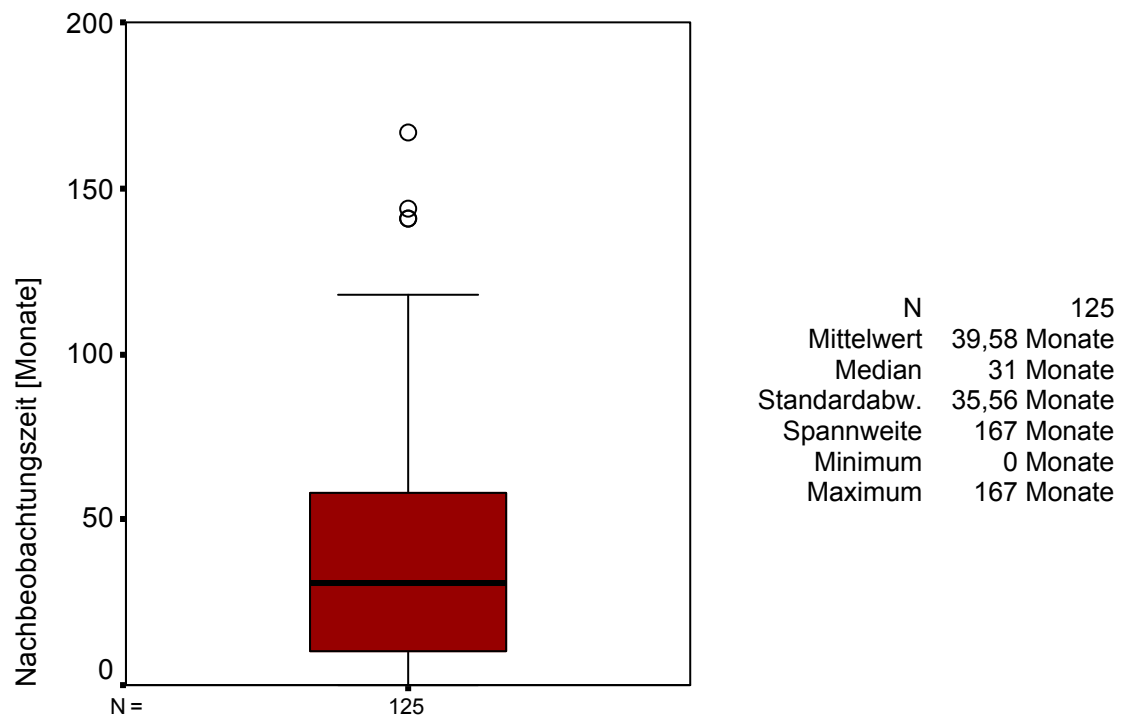


Abbildung 28: Nachbeobachtungszeit in der Gruppe der Non-SLND-Patienten. o : Ausreißer.

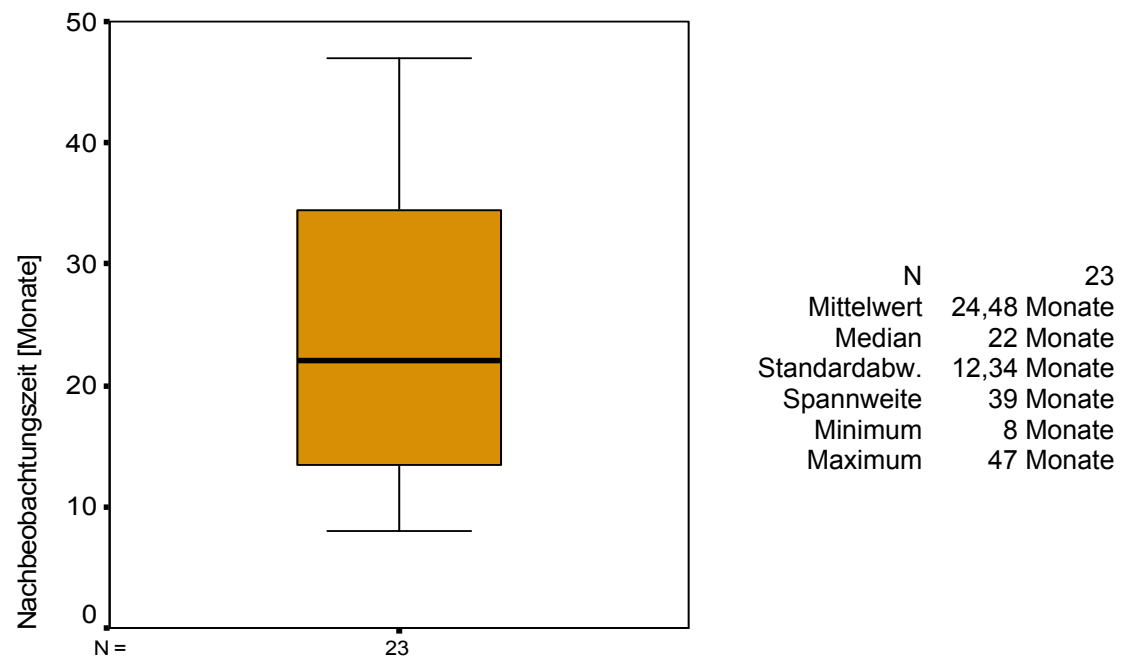


Abbildung 29: Nachsorgezeitraum in der Gruppe der SLND-Patienten.

3.1.6 Überlebenszeit der verstorbenen Patienten

Sechs Patienten der Non-SLND-Gruppe (4,8% des gesamten Non-SLND-Kollektivs bzw. 6,5% der Patienten mit invasiv wachsendem Melanom) verstarben im Verlauf der Nachsorge an ihrem Melanom. Es handelte sich hier um vier weibliche (66,66%) und zwei männliche (33,33%) Patienten. Die Dicke der Primärtumoren der Verstorbenen lag zwischen 0,9 und 2,1 mm, im Mittel bei 1,41 mm. Der Tod trat nach neun bis 104 Monaten, im Mittel nach 52,33 Monaten, ein.

In der SLND-Gruppe verstarben vier Patienten (17,39%) im Zeitraum der Nachbeobachtungsphase nach 25 bis 49, im Mittel nach 36 Monaten, an ihrer Melanomerkrankung. Unter den Verstorbenen waren drei Männer (75%) und eine Frau (25%). Die Tumordicken der Primärtumoren der Verstorbenen lagen zwischen 2,0 und 4,5 mm, im Mittel bei 3,54 mm. Die Überlebenszeit der im Verlauf verstorbenen Patienten zeigen die Abbildungen 30 und 31 unter Ergänzung der statistischen Eckdaten.

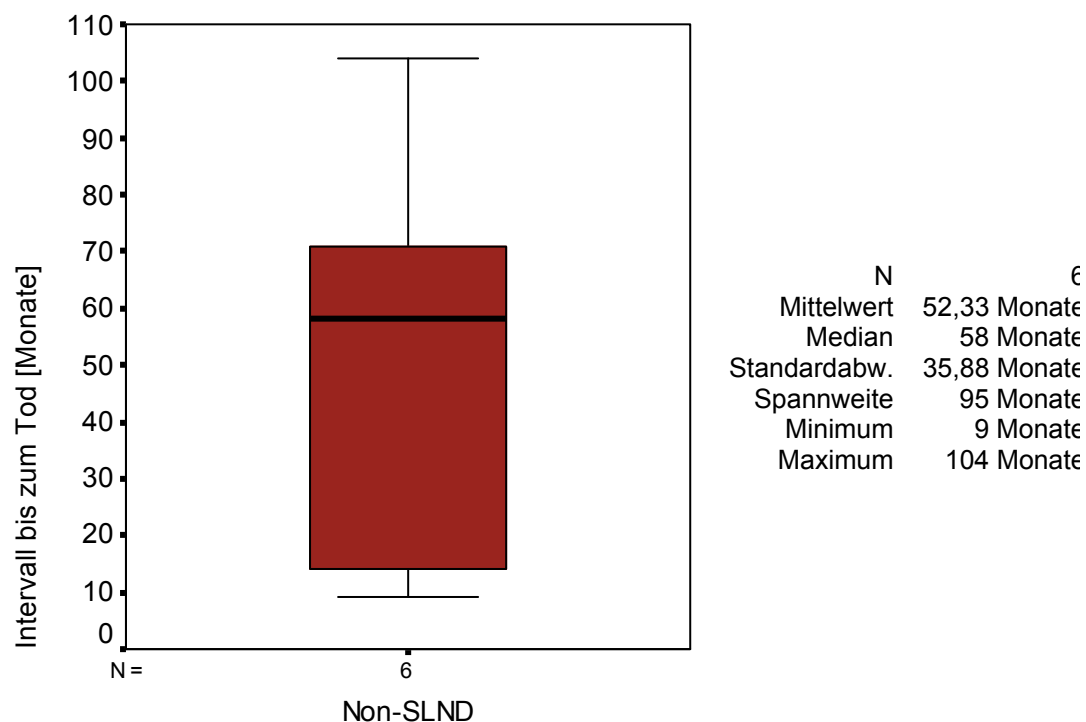


Abbildung 30: Überlebenszeit der im Verlauf verstorbenen Patienten der Non-SLND-Gruppe.

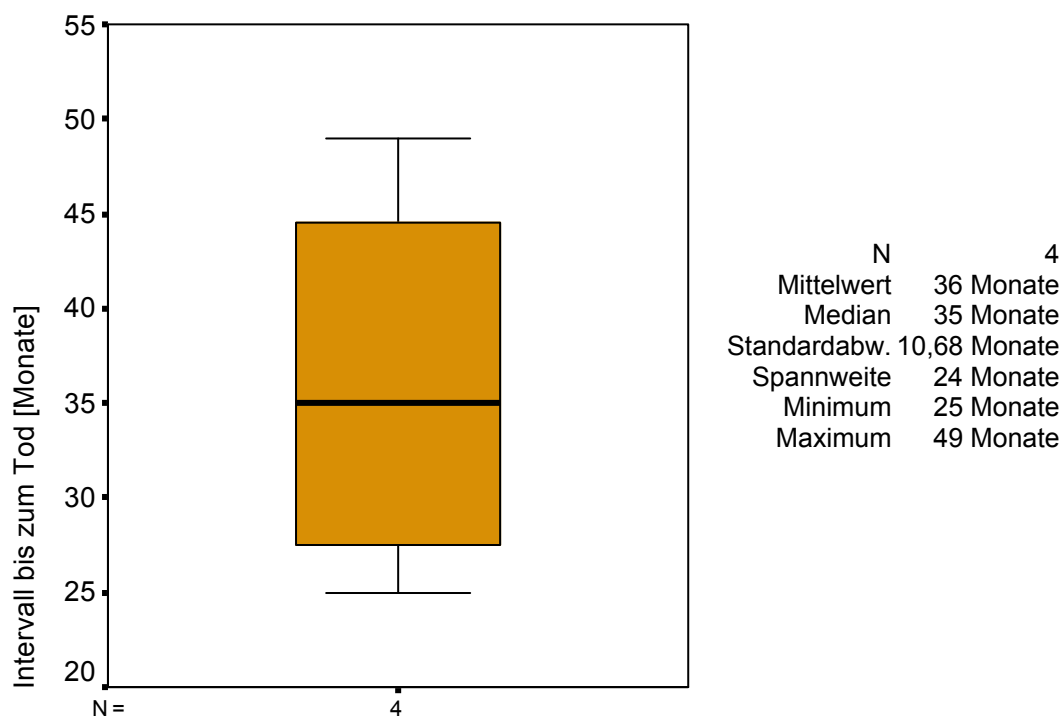


Abbildung 31: Überlebenszeit der im Verlauf verstorbenen Patienten der SLND-Gruppe.

3.1.7 Überlebenszeit und Überlebensrate aller Patienten

Die Gesamtüberlebenszeit aller Patienten mit einem invasiven Melanom der Non-SLND-Gruppe lag zwischen Null und 167 Monaten bei einem Mittelwert von 46,73 Monaten. Diese Beobachtungen zeigt unter Ergänzung der statistischen Eckdaten die Abbildung 32.

Ein Vergleich der Überlebensraten (ÜLR) der Non-SLND-Patienten ergibt für die verschiedenen Tumorstadien folgende Ergebnisse: im Stadium IA verstarb einer der 45 Patienten (97,8% ÜLR), im Stadium IB verstarben drei von 15 Personen (80% ÜLR). In den Stadien IIA und IIB war unter neun bzw. acht Patienten je ein Toter zu beklagen (St. IIA: 88,89% ÜLR, St. IIB: 87,5% ÜLR), im Stadium III verstarb kein Patient (100% ÜLR).

Die Überlebenszeit aller Patienten der SLND-Gruppe lag zwischen acht und 49 Monaten bei einem Mittelwert von 25,57 Monaten und einem Median von 22 Monaten. Diese Beobachtungen sind unter Angabe der statistischen Eckdaten in Abbildung 33 dargestellt.

Ein Vergleich der Überlebensraten der SLND-Patienten ergibt für die einzelnen Tumorstadien die folgenden Ergebnisse: im Stadium IA und IB überlebten alle Patienten die bisherige Nachsorgezeit. Im Stadium IIA überlebten vier der fünf Betroffenen (80% ÜLR), im Stadium IIB waren es zwei von drei Patienten (67% ÜLR). Im Stadium III verstarben insgesamt zwei der vier Patienten (50% ÜLR). Die Überlebensraten beider Untersuchungskollektive sind graphisch in den Abbildungen 34 und 35 dargestellt.

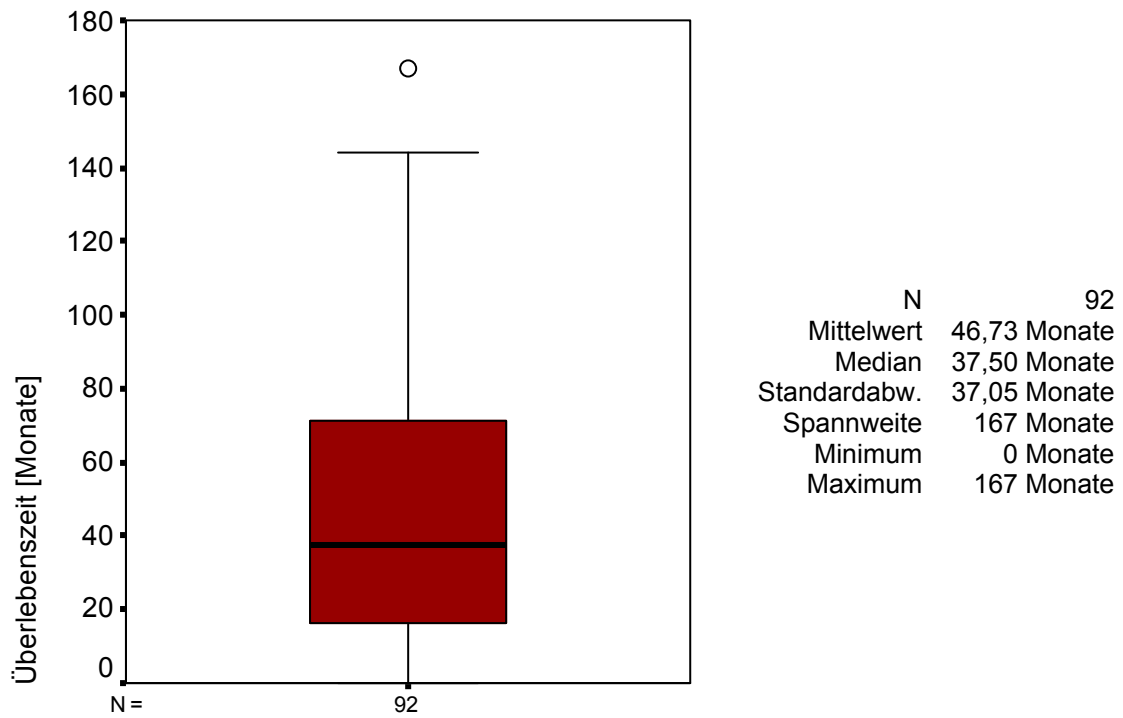


Abbildung 32: Überlebenszeit aller Patienten der Non-SLND-Gruppe mit invasivem Melanom. o: Ausreißer.

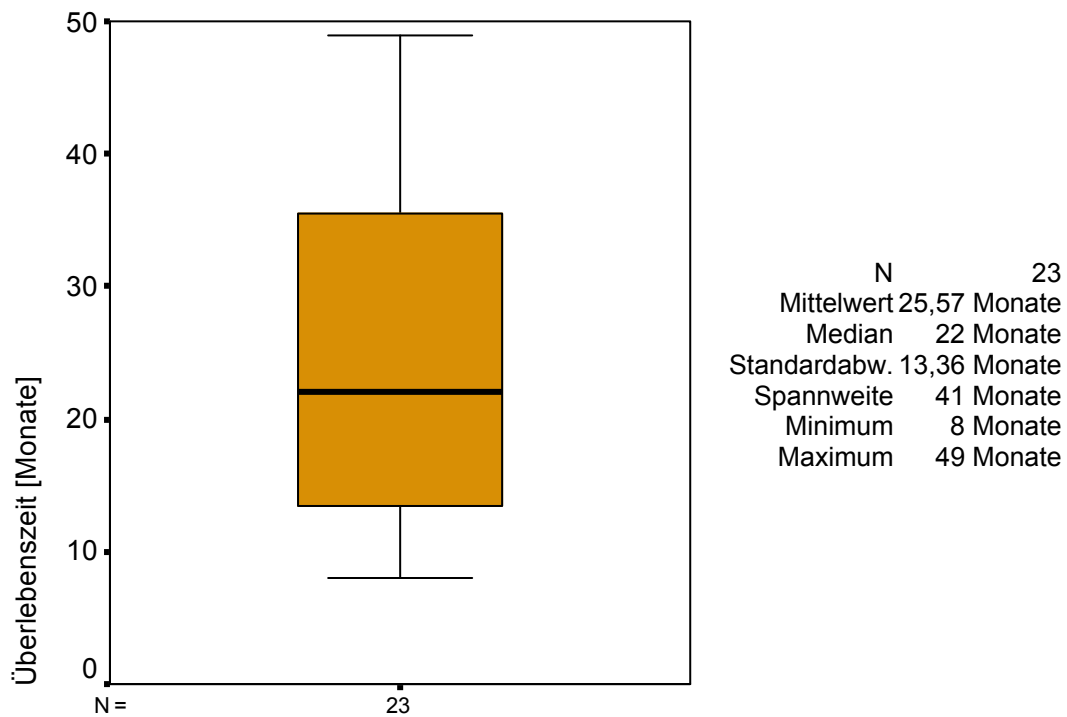


Abbildung 33: Überlebenszeit in der SLND-Gruppe.

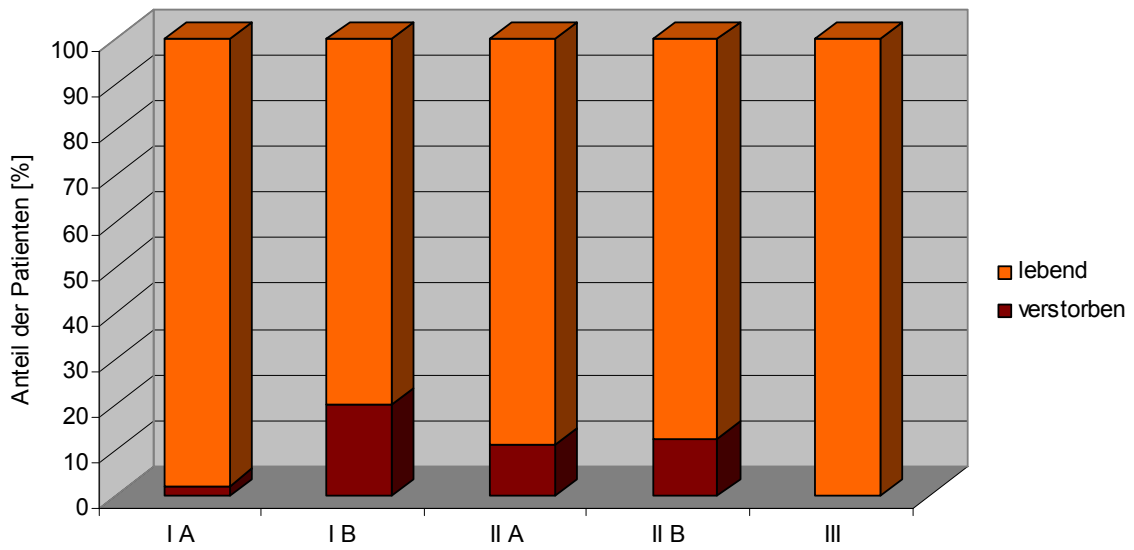


Abbildung 34: Überlebensraten der Non-SLND Patienten mit invasivem Melanom in Abhängigkeit von dem primären Tumorstadium.

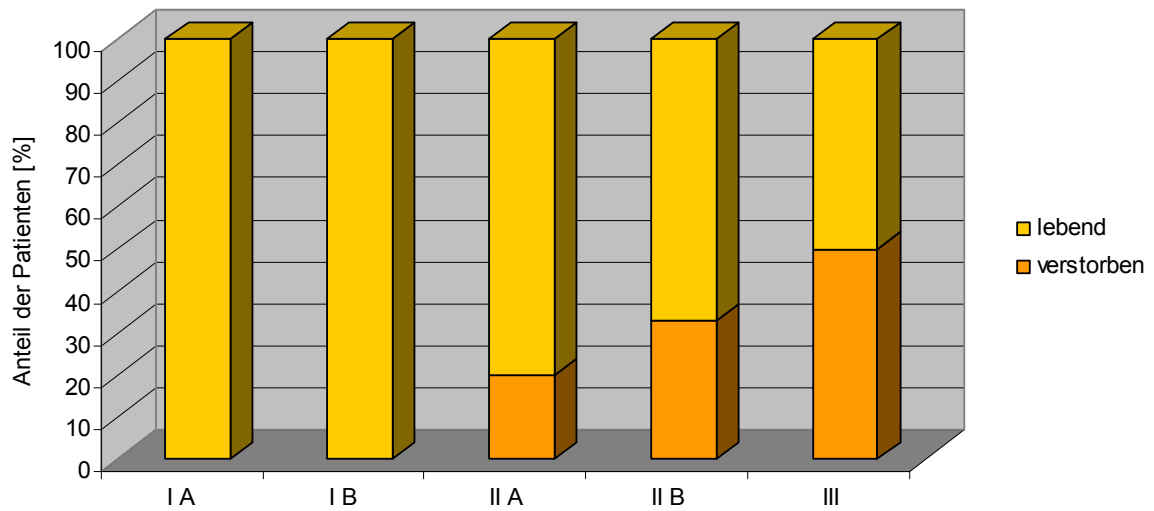


Abbildung 35: Überlebensraten der SLND-Patienten in Abhängigkeit von dem Tumorstadium.

3.2 Zusammenfassung für das Non-SLND-Kollektiv

Das Kollektiv der herkömmlich diagnostizierten Patienten umfasste 33 Patienten mit einem Melanoma in situ und 92 Patienten mit einem invasiv wachsenden Melanom.

64 Patienten (51,2%) waren männlichen und 61 Patienten (48,8%) weiblichen Geschlechts. Die Patienten waren zwischen 24 und 90 Jahre alt, der Mittelwert lag bei 63,52 Jahren.

Der Nachbeobachtungszeitraum zeigte eine Spanne von 0 bis 167 Monaten mit durchschnittlich 39,56 Monaten.

Im Verlauf der Nachsorge entwickelten 20 Patienten (16% des Gesamtkollektivs, 21,74% der invasiven Melanome) Tumorrezidive. Diese traten nach 2 bis 72 Monaten, im Mittel nach 25,7 Monaten auf.

Sechs Patienten (4,8% des gesamten Kollektivs bzw. 6,5% der Patienten mit invasiv wachsendem Melanom) verstarben im Verlauf der Nachsorge an ihrem Melanom. Der Tod trat nach neun bis 104 Monaten, im Mittel nach 52,33 Monaten, ein. Es handelte sich bei den Verstorbenen um vier weibliche (66,66%) und zwei männliche (33,33%) Patienten. Die Dicke der Primärtumoren der Verstorbenen lag zwischen 0,9 und 2,1 mm, im Mittel bei 1,41 mm.

Die gemessenen Tumordicken aller invasiven Melanomen (N=79) lagen zwischen 0 und 17 mm bei einem Mittelwert von 1,37 mm und einem Median von 0,73 mm. In 13 Fällen (10,4%) waren keine Angaben über die Tumordicken vorhanden. In neun Fällen (7,2%) war kein Tumorstadium definiert.

Unter den invasiv wachsenden Melanomen waren 45 Patienten (36%) dem Stadium IA zugeordnet. Von diesen entwickelten im Verlaufe der Nachsorge zwei Patienten (4,44%) Tumorrezidive nach 27 bzw. 35 Monaten, ein Patient (2,22%) starb an den Folgen des Melanoms fünf Jahre nach der Erstdiagnose (97,8% ÜLR). Von 15 Patienten (16,30%), die primär dem Stadium IB zugeordnet waren, entwickelten fünf Personen (33,33%) Metastasen nach drei bis 71, im Mittel nach 29,8 Monaten; drei Patienten (20%) verstarben nach 14, 71 und 104 Monaten (80% ÜLR).

In neun Fällen (9,78%) lag ein Stadium IIA vor. Bei drei (33,3%) beobachteten Metastasierungen nach 35, 36 und 56 Monaten kam es zu einem Todesfall (11,11%) nach 56 Monaten (88,89% ÜLR). Von den acht Patienten (6,4%) im primären Stadium IIB entwickelten fünf (62,5%) Metastasen nach zwei bis 57, im Schnitt nach 17,6 Monaten, ein Patient (12,5%) verstarb nach 9 Monaten (87,5% ÜLR).

Bei einem Patienten (1,09%) zeigte sich nach erfolgter Lymphadenektomie lediglich eine Mikrometastasierung. Er wurde somit dem Stadium IIIA zugeordnet. Im Rahmen der bisherigen Nachsorge von 25 Monaten konnte keine weitere Metastasierung nachgewiesen werden (100% ÜLR). Bei einem der zwei Patienten mit primärem Stadium IIIB (2,17%) wurde

nach 32 Monaten eine Tumorprogression mit Fernmetastasen beobachtet. Beide Patienten lebten nach einem Follow-up von 32 bzw. 50 Monaten noch (100% ÜLR).

Der Patient im klinischen Stadium IIIC (1,09%) lebte zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach 19 Monaten Nachsorgedauer noch, hatte allerdings nach dieser Zeitspanne weitere Lymphknotenmetastasen entwickelt (100% ÜLR).

Ein Patient (1,09%) hatte bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen entwickelt und fiel somit ins Stadium IV. Er lebte bislang 37 Monate mit seiner Melanomerkrankung (100% ÜLR).

3.3 Zusammenfassung für das SLND-Kollektiv

Die Gruppe der 23 Patienten, die eine Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik erhielten, bestand aus 16 (69,57%) Männern und 7 (30,43%) Frauen. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel bei 55,48 Jahren und zeigte eine Streuung von 20 bis 78 Jahren.

Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen acht und 47 Monaten bei einem Mittelwert von 24,48 Monaten. Im Verlauf der Nachsorge zeigten sechs Patienten (26,09%) eine weitere Tumorprogression. Die Rezidive traten nach acht bis 36 Monaten, im Mittel nach 15,57 Monaten, auf.

Vier Patienten (17,39%) verstarben im Zeitraum der Nachbeobachtungsphase nach 25 bis 49, im Mittel nach 36 Monaten, an ihrer Melanomerkrankung. Unter den Verstorbenen waren drei Männer (75%) und eine Frau (25%). Die Tumordicken der Primärtumoren der Verstorbenen lagen zwischen 2,0 und 4,5 mm, im Mittel bei 3,54 mm.

In der gesamten SLND-Gruppe wurden Tumordicken von 0,78 bis 4,50 mm bei durchschnittlich 2,12 mm gemessen. Der Median lag bei 1,26 mm. Bei zwei Patienten war die Tumordicke nicht dokumentiert.

In einem Fall (4,35%) erfolgte keine Zuordnung in ein Krankheitsstadium.

Zwei Patienten (8,7%) befanden sich im Stadium IA. Sie entwickelten in dem vorliegenden Nachsorgezeitraum von 13 bzw. 14 Monaten keine Metastasen (100% ÜLR). Acht Patienten (34,78%) waren nach ihrer SLND dem Stadium IB zugeordnet. Von ihnen entwickelte ein Patient nach acht Monaten Lymphknotenmetastasen, überlebte aber die bisherige Nachsorge von 25 Monaten. Die Überlebenszeit aller acht Patienten des Stadiums IB lag zwischen 13 und 47, im Mittel bei 27,88 Monaten (100% ÜLR).

Fünf Patienten (21,74%) waren dem Stadium IIA zugehörig. Bei einem Patienten wurden nach zehn Monaten Lymphknotenmetastasen festgestellt, bei einem weiteren nach 12 Monaten ein Zweitmelanom.

Dieser Patient verstarb nach 40 Monaten, der andere überlebte bislang 31 Monate (80% ÜLR). Bei den drei Patienten im primären Stadium IIB (13,04%) trat in zwei Fällen eine weitere Tumorprogredienz auf. Ein Patient verstarb nach 30 Monaten an seiner Melanomerkrankung, die anderen beiden überlebten bisher 12 bzw. 15 Monate (67% ÜLR). Ein Patient (4,35%) entfiel primär in das Stadium IIIA. Er zeigte über einen Zeitraum von 25 Monaten bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine weitere Metastasierung (100% ÜLR). Beide Patienten des Stadiums IIIB (8,70%) zeigten nach 22 bzw. 36 Monaten eine fortschreitende Fernmetastasierung und verstarben nach 25 bzw. 49 Monaten an ihrer Erkrankung (0% ÜLR). Der ins Stadium IIIC eingestufte Patient (4,35%) entwickelte während der bisherigen Nachsorgezeit von 10 Monaten keine weiteren Metastasen (100% ÜLR).

4 Diskussion

4.1 Überlegungen zum Studiendesign

Die Untersuchung wurde als retrospektive Studie konzipiert. Dabei war der mittlere Nachsorgezeitraum der konventionell therapierten Patienten mit 39,58 Monaten zwar begrenzt, allerdings dennoch mehr als 15 Monate länger als der der SLND-Gruppe.

Dieser Unterschied ergibt sich aus der relativ jungen Geschichte der SLN-Diagnostik bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich, welche an der Universitätsklinik zu Bonn erstmals im März 2000 angewendet wurde. Das Patientenkollektiv der Tumorambulanz hingegen umfasst auch Patienten, die vor diesem Zeitpunkt konventionell therapiert wurden und seit vielen Jahren die Nachsorge der Klinik für Dermatologie in Anspruch nehmen.

Ein Vergleich der Überlebensraten und der bisher beobachteten und von der kurzen Nachsorgedauer begrenzten rezidivfreien Intervalle erscheint somit nur eingeschränkt interpretierbar. Die Fälle einer späteren Metastasierung und Tumorprogredienz entfallen der Erhebung, wodurch möglicherweise eine Verzerrung der längerfristig realen Verhältnisse hervorgerufen wird.

Es bliebe einer longitudinal angelegten Studie vorbehalten, die nachfolgenden Daten zu erfassen und ggf. die vorliegenden Ergebnisse korrigierend zu ergänzen.

4.2 Diagnostische Daten und ihr Einfluss auf die Prognose

4.2.1 Geschlecht und Altersstruktur

Laut Garbe et al. (1997) entwickeln Frauen in Gebieten niedriger Melanominzidenz wie in Deutschland häufiger maligne Melanome als Männer. Die vorliegenden Ergebnisse können diese Beobachtungen nicht stützen. Der Anteil männlicher Patienten überwog mit 54% den Frauenanteil (46%). Besonders ausgeprägt zeigte sich der Männerüberschuss in dem Teilkollektiv der SLND-Patienten mit 70% männlichen und 30% weiblichen Patienten, während das Verhältnis in der Gruppe der Non-SLND-Patienten mit 51% Männern und 49% Frauen ausgeglichener war.

In der Gruppe der SLND-Patienten verstarben drei Männer (75%) und eine Frau (25%) an ihrem Melanom. Das Verhältnis beider Geschlechter ähnelt damit dem des Ausgangskollektivs. In der Gruppe der Non-SLND-Patienten starben vier weibliche (66,67%) und zwei männliche (33,33%) Patienten. Hier wird eine diskrete Verschiebung zu einem verhältnismäßig höheren Frauenanteil beobachtet. Die in vielen Studien beschriebene bessere Prognose für Frauen (Garbe et al., 1990; Kuehnl-Petzoldt et al., 1984; Shaw et al., 1980) konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse demnach nicht bestätigt werden.

Bezüglich des Lebensalters lagen die Maxima in beiden Teilkollektiven im Bereich des 70. Lebensjahres. Dabei waren insgesamt über 70% der Patienten über 40 Jahre alt. Diese Angaben korrelieren mit den Ergebnissen von Garbe et al. (1997), die die höchste Melanominzidenz für Patienten zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr beschrieben.

4.2.2 Vertikale Tumordicke und Tumorstadium

Die Analyse der Tumordicken zeigt eine mit 1,37 mm deutlich geringere mittlere Tumordicke (Median: 0,73 mm) für die Gruppe der invasiven Non-SLND-Melanome gegenüber einer mittleren Dicke von 2,12 mm (Median: 1,26 mm) in der SLND-Gruppe.

Diese Werte ergeben sich aus dem hohen Anteil dünner Melanome <1 mm in der Gruppe der invasiven Non-SLND-Melanome (51,09%) gegenüber dem geringeren Anteil dieses Teilbereiches (30,43%) in der SLND-Gruppe. Entsprechend der „Leitlinie malignes Melanom“ der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Bonn werden nur diejenigen Patienten einer SLND zugeführt, die ein Melanom mit einer vertikalen Dicke von über 0,75 mm bei klinisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenbefund aufweisen. Patienten mit dünnerem Melanom fallen somit der Non-SLND-Gruppe zu und bewirken die beschriebene Differenz zwischen den Medianen und Mittelwerten beider Kollektive.

Die Anteile der mittleren Tumordicken von 1,0 bis 2,99 mm waren in beiden Kollektiven ähnlich verteilt, während in der SLND-Gruppe möglicherweise auf Grund der oben genannten Indikationsstellung zur Sentineldiagnostik vergleichsweise häufig (30,43%) dicke Melanome ≥ 3 mm vertreten waren.

Nach den neuen Richtlinien des American Joint Committee on Cancer (AJCC) aus dem Jahre 2001 werden in der klinischen Stadieneinteilung der Melanome neben den Abstufungen der Tumordicke das Vorkommen einer Ulzeration, die Invasionstiefe nach Clark sowie das Ausmaß einer möglichen Metastasierung als zusätzliche Prognosefaktoren berücksichtigt (Balch et al.; 2003; Balch et al., 2001; Balch et al., 2000; Merkel et al., 2002).

In der vorliegenden Studie zeigt die Verteilung der Krankheitsstadien eine Parallelität zu der beschriebenen Verteilung der Tumordicken in den beobachteten Untersuchungsgruppen: in der Gruppe der Non-SLND-Melanome fällt entsprechend der häufig gemessenen geringen Tumordicke die Häufung früher Krankheitsstadien auf. In der SLND-Gruppe wurden entsprechend der häufiger vertretenen dickeren Tumoren verhältnismäßig mehr Melanome eines fortgeschritteneren Krankheitsstadiums beobachtet.

Die Bedeutung der Tumordicke als nach wie vor wichtigster Vorhersagewert, und die zentrale Stellung dieses Prognosefaktors in der neuen klinischen Stadieneinteilung des malignen Melanoms werden hier klar verdeutlicht.

In zahlreichen Studien wurde der lineare Anstieg der Metastasierungstendenz und der Sterberate mit zunehmender Tumordicke nachgewiesen (Balch et al., 1985; Binder et al., 1990; Garbe et al., 1990; Landthaler et al., 1990; Buttner et al., 1995). Übereinstimmend konnte in der Gruppe der konventionell diagnostizierten Patienten wie auch in der Gruppe der SLND-Patienten mit zunehmendem Krankheitsstadium und somit mit zunehmender Tumordicke eine Häufung an Tumorrezidiven beobachtet werden. Eine Korrelation zwischen dem zunehmendem Krankheitsstadium und einem kürzeren freien Intervall zeigte sich hierbei nicht. Die durchschnittliche vertikale Tumordicke der rezidivierenden Melanome war mit 3,02 bzw. 3,07 mm in beiden Gruppen nahezu identisch. Die durchschnittliche Tumordicke der nicht metastasierten Melanome lag erwartungsgemäß mit 0,86 mm für die Non-SLND-Melanome bzw. 1,49 mm für die SLND-Melanome deutlich darunter.

Unterschiede zwischen den beobachteten Kollektiven zeigten sich in der Dauer der rezidivfreien Intervalle: der Zeitpunkt der Rezidivierung bewegte sich in der Non-SLND-Gruppe zwischen zwei und 71 Monaten nach der Erstdiagnose. Überwiegend traten die Rezidive hier nach zweieinhalb bis dreieinhalb Jahren auf. In der SLND-Gruppe traten die Rezidive früher, nämlich nach acht bis 36 Monaten, im Mittel nach 15,33 Monaten, auf.

Ebenso ergaben sich Differenzen bei dem Datenvergleich der Verstorbenen der Vergleichskollektive: in der Gruppe der verstorbenen Non-SLND-Patienten lag die Dicke der Primärtumoren zwischen 0,9 und 2,1 mm, im Mittel bei 1,41 mm. In der Gruppe der verstorbenen SLND-Patienten maß die Dicke 2,0 bis 4,5 mm, im Mittel 3,54 mm. Somit waren die Melanome der verstorbenen SLND-Patienten sowohl im Mittel als auch absolut erheblich dicker als die der verstorbenen Non-SLND-Patienten.

Die Überlebenszeiten aller Non-SLND-Patienten lagen im Rahmen der bis dato begrenzten Nachsorge für die einzelnen Krankheitsstadien im Mittel zwischen 37 und 69 Monaten. In der Gruppe der SLND-Patienten wurden stadienabhängige Überlebenszeiten von im Mittel 10 bis 35,5 Monaten beobachtet.

Nach Abstimmung der unterschiedlichen Überlebensraten der einzelnen Tumorstadien auf die bisherigen Überlebenszeiten zeichnet sich für die Non-SLND-Melanome eine Übereinstimmung zu den Ergebnissen ab, die Balch et al. 2001 in Zusammenhang mit dem neuen Stagingssystem veröffentlichten (s. Anhang Seite 55, Tabelle 5), während für die SLND-Melanome eine vergleichsweise schlechtere Prognose der Melanome aus dem Stadium II zu erkennen ist.

In dem beobachteten Kollektiv lässt sich der Verlauf der Erkrankung demnach nicht allein auf den Hauptprognosefaktor der vertikalen Tumordicke und das klinische Krankheitsstadium des Melanoms zurückführen. Der mögliche Einfluss einer Sentinel-Lymphknoten-Dissektion auf die Rezidivfreiheit und die Mortalität bei Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich soll daher im Folgenden diskutiert werden.

4.3 Möglicher Einfluss der SLN-Dissektion auf Rezidivfreiheit und Mortalität

4.3.1 Positive und negative Lymphknotenbefunde in der Sentinel-Diagnostik

Bei der Analyse der Rezidivierungshäufigkeit und der Sterberate der SLND-Patienten fällt auf, dass diejenigen mit einem negativen Lymphknotenbefund (N=19) mit 21,05% (n=4) Rezidiven und einer Sterberate von 10,53% (n=2) einen deutlich besseren Verlauf zeigten als die Patienten mit gesicherten Lymphknotenmetastasen (N=4), von denen 50% (n=2) Rezidive entwickelten und im weiteren Verlauf verstarben.

Laut Gadd et al. (1999) rezidivieren nur etwa 10% der negativ befundeten SLND-Melanome. Eine mögliche Erklärung fanden sie in der Vermutung, dass sich die verantwortlichen Melanomzellen zum Zeitpunkt der Lymphknotenexstirpation noch in den zuführenden Lymphgefäßen befinden könnten (Gadd et al., 1999). In dem beobachteten entsprechenden Kollektiv metastasierten im Vergleich zu Gadd et al. (1999) mit 21,05% (n=4) zwar mehr als doppelt so viele Melanome. Insgesamt spiegelt sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit dennoch die in verschiedenen Studien (Arens et al., 2003, Carlson et al., 2003; Cherpelis et al., 2001, Gershenwald et al., 2000, Nowecki et al., 2003) beschriebene prognostische Relevanz histologisch positiver Lymphknotenbefunde gegenüber negativen Befunden nach einer SLN-Diagnostik wider. Bei der geringen Fallzahl der Melanome mit Lymphknotenmetastasen könnte allerdings auch die nicht repräsentative Zusammensetzung der Patientenauswahl für dieses Ergebnis verantwortlich sein.

4.3.2 Konventionelle Diagnostik und Sentinel-Diagnostik

Die histologische Untersuchung klinisch unauffälliger Sentinel-Lymphknoten erlaubt durch die Aufdeckung eventuell vorhandener Mikrometastasen ein exakteres Staging. Die nach erfolgter SLND histologisch als metastasenfrem eingestuft Melanome stellen demnach im Gegensatz zu rein klinisch-radiologisch durchdiagnostizierten Tumoren, die möglicherweise unerkannt Mikrometastasen gesetzt haben, eine reinere N0-Population dar (Dessureault et al., 2001; Doting et al., 2002). Für die durch die Sentinel-Biopsie gesichert lokalisierten Stadien I und II sollte demnach eine bessere Prognose zu erwarten sein als für die rein klinisch als metastasenfrem eingestuft Melanome.

Vergleicht man die Rezidivierungshäufigkeit der Gruppe der SLND-Patienten mit denen der Non-SLND-Patienten, zeigt sich in der Gruppe der SLND-Patienten tatsächlich für die eingeschränkten Tumorstadien IA, IB und IIA eine geringere Rezidivrate. In den fortgeschritteneren Stadien IIB und III(A-C) kommt es zu einer Annäherung der Rezidivierungshäufigkeiten.

Insgesamt rezidierten in der Gruppe der SLND-Patienten mit 26,09% (n=6) verhältnismäßig mehr Melanome als in der Non-SLND-Gruppe (21,74%, n=20). Der Zeitpunkt der Rezidivierung lag in der Gruppe der Non-SLND-Melanome zwischen zwei und 71 Monaten, im Mittel knapp 32 Monate, nach der Erstdiagnose. In der Gruppe der SLND-Patienten kam es erheblich früher, nämlich nach acht bis 36 Monaten, im Mittel nach 15,33 Monaten, zu einem Tumorrezidiv. Der Rezidivierungszeitpunkt entspricht für die SLND-Patienten zwar den Ergebnissen von Medina-Franco et al. (2001), die im Mittel nach 15 Monaten eine Metastasierung beobachteten. Die Ergebnisse verschiedener Studien, die auf ein verlängertes rezidivfreies Intervall nach erfolgter SNLD verweisen (Cherpelis et al., 2001; Huber et al., 1996; Robert und Cochran, 2004; Rutkowski et al, 2003), konnten anhand der vorliegenden Studie jedoch nicht nachvollzogen werden.

Die Mortalität in der Gruppe der Patienten, die eine Sentinel-Lymphknotendiagnostik erhielten, war mit einem Anteil von 17,4% (n=4) insgesamt mehr als doppelt so hoch wie die in der Gruppe der Patienten mit einem invasiv wachsenden Melanom, bei denen keine Sentinel-Diagnostik durchgeführt wurde (6,5%, n=6).

Dessureault et al. (2001) beschrieben in ihrer Untersuchung von über 15000 lokalisierten Melanomen eine geringere Mortalität für SLND-Patienten gegenüber elektiv Lymphadenektomierten oder solchen, die auf Grund einer klinischen Untersuchung als metastasenfrem eingestuft worden waren. Die Ergebnisse betrafen Melanome einer Dicke von mehr als einem Millimeter, bei dünnen Melanomen konnte keine Auswirkung festgestellt werden. Abweichend von diesen Ergebnissen traf eine zu erwartende positive Prognose für die histologisch gesichert lokalisierten Melanome in der vorliegenden Studie nur für dünne Melanome ≤ 1 mm und nicht ulzerierte Melanome bis zu einer Tumordicke von zwei Millimetern (Stadium IA und IB) zu. Dickere und ulzerierte lokalisierte Melanome der SLND-Gruppe führten häufiger zum Tod des Patienten als vergleichbare Melanome der Non-SLND-Gruppe (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Überlebens- und Sterberaten in Abhängigkeit von dem primären Krankheitsstadium.

	Tumorstadium IA und IB		Tumorstadium IIA, IIB, IIC	
	überlebt	verstorben	überlebt	Verstorben
SLND St. I und II gesamt (N=18)	100% (10)	0	75% (6)	25% (2)
Non-SLND St. I und II gesamt (N=77)	93,33% (56)	6,67% (4)	88,24% (15)	11,76% (2)

Eine auf diesen Ergebnissen beruhende mögliche Konsequenz in der Behandlung der Melanompatienten läge somit in dem Verzicht auf eine SLND bei Patienten mit Melanomen der lokalisierten Stadien IIA und IIB. Zur exakten Einordnung eines Melanoms in diese Krankheitsstadien wird jedoch der histologische Ausschluss von Mikrometastasen in dem entsprechenden Lymphabflussgebiet vorausgesetzt; auf der Basis eines rein klinisch-radiologischen Stagings wäre die Diagnose eines rein lokalisierten Prozesses nach AJCC mit dem Ausschluss klinisch okkulten Mikrometastasen gar nicht sicher zu stellen. Ein völliger Verzicht auf die Sentinel-Diagnostik bei Melanomen dieser Größenordnung erscheint also unsinnig und gefährlich, zumal die SLND-Melanome mit einem positiven Lymphknotenbefund mit einer im Verlauf 50%igen Sterberate die deutlich schlechtere Prognose gegenüber 16,67% Verstorbenen in der Gruppe der lymphknoten-negativ diagnostizierten Patienten aufwiesen.

Einen hinsichtlich des therapeutischen Wertes der SLND klinisch anwendbaren Differenzierungsparameter stellt die vertikale Tumordicke nach Breslow dar. Deutlich fällt die unterschiedliche Verteilung der Tumordicken in den Gruppen der verstorbenen SLND- und Non-SLND-Patienten auf: während von den zwölf SLND-Patienten mit einem Melanom bis zu 2 mm vertikaler Tumordicke alle Patienten die bisherige Nachsorgezeit überlebten, steigt die Sterberate in der Gruppe der SLND-Patienten mit Melanomen ab 2 mm vertikaler Tumordicke auf einen Wert von 44,44% (n=4) an. In der Gruppe der Non-SLND-Patienten verstarben demgegenüber zwar mehr Patienten mit dünnen Melanomen (7,69%, n=5), jedoch deutlich weniger Patienten mit Melanomen einer vertikalen Dicke von ≥ 2 mm (7,14%, n=1). In diesem Kollektiv ist zudem keine derart große Diskrepanz zwischen den Überlebensraten bei Melanomen über und unter 2 mm vertikaler Tumordicke festzustellen wie in der SLND-Gruppe (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Überlebens- und Sterberaten in Abhängigkeit von der Tumordicke.

	Tumordicke <2 mm		Tumordicke ≥ 2 mm	
	überlebt	verstorben	überlebt	verstorben
SLND gesamt (N=21*)	100% (12)	0	55,56% (5)	44,44% (4)
SLND positiv (N=4)	100% (1)	0	0	100% (3)
SLND negativ (N=17)	100% (11)	0	83,33% (5)	16,67% (1)
Non-SLND (N=79*)	92,31% (60)	7,69% (5)	92,86% (13)	7,14% (1)

*: Die Differenz zum Gesamtumfang der entsprechenden Patientenkollektive ergibt sich aus der jeweiligen Anzahl an Patienten mit nicht dokumentierter Tumordicke.

Es ergibt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse eine günstige Prognose für Patienten mit einem Melanom <2 mm vertikaler Tumordicke, wenn eine Sentinel-Lymphknoten-Dissektion durchgeführt wird. Verschiedenen Studien zufolge könnte ein Vorteil der SLND mit entsprechend früher Aufdeckung klinisch okkulten Mikrometastasen in der frühzeitigen Einleitung adjuvanter Therapien liegen (Ross und Reintgen, 1998; Ross, 1996; Smart et al., 2000). Auf Grund der Anwendung solcher adjuvanter Therapien im Rahmen von zeitlich begrenzten Studien ist auf Jahre hinweg zur Zeit noch keine Regelmäßigkeit und damit Vergleichbarkeit in ihrer Anwendung gegeben. In dem vorliegenden Kollektiv konnte keinerlei Korrelation zwischen Sentinel-Diagnostik, frühzeitig eingeleiteter Zusatztherapie und Prognose bzw. Verlauf der Erkrankung festgestellt werden.

Neben dem diagnostischen Wert ist demnach für Melanome <2 mm Tumordicke auf einen positiven therapeutischen Effekt der SLND zu schließen. Für Melanome ≥ 2 mm vertikaler Tumordicke erscheint die Durchführung einer SLND bei einer deutlich höheren Sterberate im Vergleich zu herkömmlich therapierten Patienten prognostisch ungünstig.

Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu den Non-SLND-Melanomen schlechtere Prognose der Melanome mit negativ befundenen Sentinel-Lymphknoten der Stadien IIA und IIB könnte in dem Auftreten falsch-negativer SLND-Ergebnisse liegen. Die mangelnde Fähigkeit eines vollständig metastatisch durchsetzten oder degenerierten Lymphknotens, das verabreichte Radiokolloid zu speichern, wurde beschrieben (Heidenreich et al., 2001). Da mit zunehmender Tumordicke das Metastasierungsrisiko der Melanome steigt, kommt möglicherweise bei Melanomen einer Tumordicke von mehr als zwei Millimetern dieses Phänomen gehäuft vor.

Falsch negative Lymphknotenbefunde können ebenso durch eine problematische radiographische Detektion des markierten Lymphknotens (Carlson et al., 2000; Kovács et al., 2001; Rasgon et al., 2001) auftreten sein. Besonders bei voroperierten Patienten zu beobachtende kurzfristige Mehranreicherungen – so genannte Intervall-Lymphknoten – können sowohl Erweiterungen der Lymphgefäße, Lymphknoten ohne Filterfunktion oder funktionelle Sentinel-Lymphknoten sein (Bachter et al., 1999), wodurch die Interpretation dieser szintigraphischen Darstellung schwierig werden kann (Pijpers et al., 1997; Reintgen et al., 1994). Ein weiterer Grund für falsch-negative Ergebnisse in der SLN-Diagnostik könnte in dem Auftreten sogenannter Skip-Metastasen liegen. Hierbei kommt es unter Umgehung des SLN zu der metastatischen Durchsetzung eines nachfolgenden Lymphknotens. Die beschriebene hohe Inzidenz an Skip-Metastasen im Kopf-Hals-Bereich würde den Sinn einer SLN-Dissektion an sich in Frage stellen (Loree und Spiro, 1989; Vaglini et al., 1990), ist jedoch in der Literatur umstritten (Hauschild et al., 2000; Morton et al., 1990).

Bei positivem Sentinel-Befund (Stadium III) könnte es während der Exstirpation des Sentinel-Lymphknotens durch die Traumatisierung der betroffenen Lymphabflusswege zu einer lymphogen oder hämatogen weitreichenderen Verschleppung von Tumorzellen kommen, die unter Umständen auch durch eine zweizeitig durchgeführte großräumige Lymphknotenausräumung (z. B. Neck dissection) nicht mehr erfasst werden und eine spätere Metastasenprogredienz bedingen könnte. Im Rahmen primär durchgeführter En-Bloc-Lymphadenektomien unter Einschluss der zuführenden Lymphbahnen werden möglicherweise die dort befindlichen okkulten Tumorzellen noch vor einer weiteren Verschleppung erfasst und mit entfernt.

Jedoch nicht nur die Möglichkeit falsch-negativer Ergebnisse in der Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik oder eine mögliche „idiopathische“ Streuung von Tumorzellen aus Lymphknoten oder Lymphgefäßen können für eine unerwartete Tumorprogredienz verantwortlich gemacht werden. Beachtung finden sollte auch die Neigung zu einer hämatogenen Metastasierung des malignen Melanoms (Kerl, 1998), die im Rahmen der Sentinel-Diagnostik nicht erfasst werden kann. Zwar spricht Braun-Falco (1984) von der frühzeitigen Infiltration der Tumorzellen hauptsächlich in die dünnwandigen Lymphgefäße des oberen Koriums, Garbe (1998) beschreibt jedoch eine primär hämatogene Metastasierung in bis zu einem Drittel der Fälle. Bei einer synchronen Verschleppung maligner Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäße (Piepkorn et al., 1997) wäre ein positiver Lymphknotenbefund lediglich ein Indikator für die stattgefundenene Metastasierung. Möglicherweise spielt hier die Lokalisation der Primärtumore in einem optimal durchbluteten und drainierten Gewebe zusätzlich eine Rolle. Im Gesichtsbereich könnte es auf Grund dieser anatomischen Gegebenheiten früher zu einer hämatogenen metastatischen Verschleppung von Tumorzellen kommen als in den übrigen Körperregionen.

Bei letztendlich ungeklärten Metastasierungsmechanismen des malignen Melanoms ergibt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse wie oben genannt eine günstige Prognose für Patienten mit einem Melanom <2 mm vertikaler Tumordicke, wenn eine Sentinel-Lymphknoten-Dissektion durchgeführt wird. Neben dem diagnostischen Wert ist für dieses umgrenzte Kollektiv auf einen positiven therapeutischen Effekt der SLND zu schließen. Für Melanome ≥ 2 mm vertikaler Tumordicke erscheint die Durchführung einer SLND bei einer deutlich höheren Sterberate im Vergleich zu herkömmlich therapierten Patienten prognostisch ungünstig. Die Indikationsstellung sollte hier sehr kritisch überdacht werden.

4.4 Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung

Die gestellten Fragen können anhand der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zusammengefasst wie folgt beantwortet werden:

1. Welche Aussagen zu Rezidivfreiheit und Mortalität können für Melanome im Kopf-Hals-Bereich getroffen werden, wenn im Rahmen der Therapie keine Sentinel-Lymphknoten-Dissektion erfolgte?
 - Im Verlauf der Nachsorge wurden in der Gruppe der invasiven Non-SLND-Melanome mit 21,74% (n=20) möglicherweise auf Grund der Gruppenzusammensetzung weniger Tumorrezidive beobachtet als in der Gruppe der SLND-Patienten (26,09%, n=6).
 - Die Rezidive traten in der Non-SLND-Gruppe nach 2 bis 72 Monaten, im Mittel nach 25,7 Monaten, deutlich später auf als die der SLND-Gruppe.
 - Mit zunehmendem Tumorstadium war in der Gruppe der Non-SLND-Patienten eine Häufung an Rezidiven zu beobachten, eine Korrelation zwischen dem zunehmenden Krankheitsstadium und einem kürzeren rezidivfreien Intervall ergab sich hierbei nicht.
 - Die mittlere Tumordicke der rezidivierenden Melanome war mit 3,02 bzw. 3,07 mm in beiden Vergleichsgruppen identisch.
 - 6,5% der Patienten mit invasiv wachsendem Non-SLND-Melanom (n=6) verstarben im Verlauf der Nachsorge an ihrer Tumorerkrankung.
 - Die Dicke der Primärtumoren der Verstorbenen mit Non-SLND-Melanomen lag zwischen 0,9 und 2,1 mm, im Mittel bei 1,41 mm, und war damit erheblich geringer als die der verstorbenen SLND-Patienten. Der Tod trat nach neun bis 104 Monaten, im Mittel nach 52,33 Monaten, ein.
 - Die Überlebenszeiten aller Non-SLND-Patienten lagen im Rahmen der bis dato begrenzten Nachsorge für die einzelnen Stadien im Mittel zwischen 37 und 69 Monaten.
 - Nach Abstimmung der unterschiedlichen Überlebensraten der einzelnen Tumorstadien auf die bisherigen Nachsorgezeiten zeichnet sich trotz fehlender SLN-Diagnostik eine Übereinstimmung zu den Überlebensraten ab, die Balch et al. 2001 in Zusammenhang mit dem neuen Stagingssystem veröffentlichten (s. Anhang S. 55, Tabelle 2).

2. Welchen Einfluss auf Rezidivfreiheit und Mortalität nimmt die Sentinel-Lymphknoten-Dissektion im Rahmen der Therapie von Melanomen im Kopf-Hals-Bereich?

- In der SLND-Gruppe rezidierten mit 26,09% (n=6) insgesamt mehr Melanome als in der Non-SLND-Gruppe (21,74%, n=20).
- Die Rezidive traten nach acht bis 36 Monaten, im Mittel nach 15,33 Monaten, erheblich früher auf als in der Gruppe der Non-SLND-Patienten. Der Rezidivierungszeitpunkt entspricht für die SLND-Patienten dabei den Ergebnissen von Medina-Franco et al. (2001), die im Mittel nach 15 Monaten eine Metastasierung beobachteten.
- Bei einer sehr geringen Rezidivrate in dem Teilkollektiv der SLND-Melanome der Stadien IA und IB stieg der Anteil rezidivierender Melanome mit zunehmendem Tumorstadium rapide an. Eine Korrelation zwischen einem zunehmendem Krankheitsstadium und einem kürzeren freien Intervall ergab sich für die SLND-Gruppe nicht.
- Die mittlere Tumordicke der rezidivierenden Melanome war mit 3,02 bzw. 3,07 mm in beiden Vergleichsgruppen identisch.
- Melanome mit einem negativen Sentinel-Lymphknotenbefund (N=19) zeigten mit 21,05% (n=4) Rezidiven und einer Sterberate von 10,53% (n=2) einen deutlich besseren Verlauf als die Patienten mit gesicherten Lymphknotenmetastasen (N=4), von denen 50% (n=2) Rezidive entwickelten und im weiteren Verlauf verstarben.
- Die Mortalität war in der SLND-Gruppe mit einem Anteil von 17,39% (n=4) insgesamt mehr als doppelt so hoch wie die der Non-SLND-Patienten.
- Die Dicke der Primärtumoren der verstorbenen SLND-Patienten lag zwischen 2,0 und 4,5 mm, im Mittel bei 3,54 mm und war damit erheblich größer als die der verstorbenen Non-SLND-Patienten.
- Bei den letalen Melanomen handelte es sich ausnahmslos um Tumoren, die mindestens dem Stadium IIA zugeordnet waren.
- Der Tod der betroffenen SLND-Patienten trat nach 25 bis 49, im Mittel nach 36 Monaten, früher ein als in der Gruppe der verstorbenen Non-SLND-Patienten.
- Die bisherigen Überlebenszeiten in den einzelnen Stadien lagen im Mittel zwischen 10 und 35,5 Monaten.
- Nach der Abstimmung der unterschiedlichen Überlebensraten der einzelnen Tumorstadien auf die bisher verzeichneten Überlebenszeiten ist im Vergleich zu den von Balch et al. (2001) veröffentlichten Ergebnissen (s. Anhang S. 55, Tabelle 5 Tabelle 2) eine schlechtere Prognose der SLND-Melanome der Stadien IIA und IIB zu erkennen.

Es ergibt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse eine günstige Prognose für Patienten mit einem Melanom <2 mm vertikaler Tumordicke, wenn eine Sentinel-Lymphknoten-Dissektion durchgeführt wird. Neben dem diagnostischen Wert ist für dieses umgrenzte Kollektiv auf einen positiven therapeutischen Effekt der SLND zu schließen.

Für Melanome ≥ 2 mm vertikaler Tumordicke erscheint die Durchführung einer SLND bei einer deutlich höheren Sterberate im Vergleich zu herkömmlich therapierten Patienten prognostisch ungünstig.

4.5 Fazit

Anhand der vorliegenden Studie ergibt sich nach durchgeführter SLND übereinstimmend mit der Literatur auch für Melanome im Kopf-Hals-Bereich bezüglich der Mortalität eine schlechtere Prognose für Tumore mit positivem Lymphknotenbefall im Gegensatz zu der besseren Prognose für Melanome, die einen negativen Sentinel-Befund aufwiesen.

In dem Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Sentinel-Diagnostik zeigten sich in der SLND-Gruppe Rezidive in frühen Stadien zunächst seltener, mit zunehmendem Tumorstadium jedoch ähnlich häufig wie in der Non-SLND-Gruppe. Die Rezidive traten in der SLND-Gruppe erheblich früher auf. Ein positiver Einfluss der Sentinel-Diagnostik auf die Rezidivfreiheit der Melanome war demnach nicht festzustellen.

Zudem verstarben anteilig mehr Patienten der SLND-Gruppe nach einem im Mittel kürzeren Intervall an ihrer Erkrankung. Dennoch zeichnet sich für ein umgrenztes Kollektiv der Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen neben der diagnostischen Bedeutung ein therapeutischer Wert der SLND ab: mit einer Überlebensrate von 100% zeigte sich bezüglich der Mortalität eine optimale Prognose für Patienten mit einem Melanom <2 mm vertikaler Tumordicke, wenn eine Sentinel-Lymphknoten-Dissektion durchgeführt wurde. In der Vergleichsgruppe ohne SLND verstarben 7,69%.

Bei Melanomen einer Tumordicke von ≥ 2 mm ist das Ergebnis gegenläufig: für Melanome ≥ 2 mm vertikaler Tumordicke erscheint die Durchführung einer SLND bei einer deutlich höheren Sterberate von 44,44% im Vergleich zu herkömmlich therapierten Patienten (7,14%) prognostisch ungünstig.

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist sicherlich auf Grund der kleinen Vergleichskollektive der einzelnen Beobachtungsbereiche und auf Grund der bisher begrenzten Nachsorgedauer von durchschnittlich 24,48 Monaten für die SLND-Melanome und 39,56 Monaten für die Non-SLND-Melanome eingeschränkt. Es bliebe einer weiteren longitudinal angelegten Studie vorbehalten, die nachfolgenden Daten zu erfassen und die vorliegenden Ergebnisse korrigierend zu ergänzen.

Den bisherigen Ergebnissen nach sollte die Sentinel-Lymphknoten-Dissektion auf Grund des therapeutischen Nutzens bei allen Kopf-Hals-Melanomen einer Tumordicke <2 mm zum therapeutischen Behandlungsstandard gehören.

Die Indikation zur Sentinel-Lymphknoten-Dissektion bei Kopf-Hals-Melanomen einer Tumordicke von ≥ 2 mm muss bei deutlich fraglichem Nutzen für den Patienten jedoch kritisch gestellt werden.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen des Stagings bei malignen Melanomen hat die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation auf Grund der geringeren Entnahmemorbidität und der exakteren Lokalisierbarkeit des zuständigen Lymphknotens in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die prognostisch-therapeutische Relevanz dieser Maßnahme ist jedoch nach wie vor umstritten.

Ziel dieser Studie war es, die therapeutische Bedeutung der Sentinel-Lymphknoten-Dissektion bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich zu beleuchten.

In die retrospektive klinische Studie gingen 148 Patienten mit mindestens einem malignen Melanom im Kopf-Hals-Bereich ein, die im Zeitraum zwischen März 2002 und September 2004 in der onkologischen Ambulanz der Klinik für Dermatologie der Universität zu Bonn behandelt wurden. Hierbei handelte es sich um 23 Patienten, die eine SLND erhielten, und 125 Patienten ohne SLND (33 In-Situ-Melanome, 92 invasive Melanome). Die Nachsorgedauer betrug für die SLND-Melanome im Mittel 24,48 Monate, für die Non-SLND-Melanome im Mittel 39,56 Monate.

Innerhalb der SLND-Gruppe zeigte sich für Melanome im Kopf-Hals-Bereich bezüglich der Mortalität eine schlechtere Prognose für Tumore mit positivem Lymphknotenbefall (25% Überlebensrate) im Gegensatz zu der besseren Prognose für Melanome, die einen negativen Sentinel-Befund aufwiesen (94,12% Überlebensrate).

Im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Sentinel-Diagnostik zeigten sich in der SLND-Gruppe in frühen Stadien zunächst seltener Rezidive; mit zunehmendem Tumorstadium glich sich die Rezidivierungsrate an. Die Rezidive traten in der SLND-Gruppe erheblich früher auf. Ein positiver Einfluss der SLND auf die Rezidivfreiheit war somit nicht festzustellen. Zudem verstarben anteilig mehr Patienten der SLND-Gruppe nach einem im Mittel kürzeren Intervall an ihrer Erkrankung.

Dennoch zeichnet sich für ein umgrenztes Kollektiv der Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen ein therapeutischer Wert der SLND ab: mit einer Überlebensrate von 100% zeigte sich bezüglich der Mortalität eine optimale Prognose für Patienten mit einem Melanom <2 mm vertikaler Tumordicke, wenn eine Sentinel-Lymphknoten-Dissektion durchgeführt wurde. In der Vergleichsgruppe lag die Überlebensrate bei 92,31%. Bei Melanomen ≥ 2 mm hingegen erscheint die Durchführung einer SLND bei einer reduzierten Überlebensrate von 55,56% im Vergleich zu herkömmlich therapierten Patienten (92,86%) prognostisch ungünstig.

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist sicherlich auf Grund der kleinen Vergleichskollektive und der bisher begrenzten Nachsorgedauer eingeschränkt. Es bliebe einer weiteren longitudinal angelegten Studie vorbehalten, die nachfolgenden Daten zu erfassen und die vorliegenden Ergebnisse korrigierend zu ergänzen.

Den bisherigen Ergebnissen nach sollte die Sentinel-Lymphknoten-Dissektion auf Grund des therapeutischen Nutzens bei allen Kopf-Hals-Melanomen einer Tumordicke <2 mm zum therapeutischen Behandlungsstandard gehören.

Die Indikation zur Sentinel-Lymphknoten-Dissektion bei Kopf-Hals-Melanomen einer Tumordicke von ≥ 2 mm muss bei deutlich fraglichem Nutzen für den Patienten jedoch kritisch gestellt werden.

6 Anhang

Tabelle 5: Überlebensraten für Melanome nach Balch et al., 2001.

Stadium	Überlebensraten [%]			
	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
IA	99,7	99,0	95,3	87,9
IB	99,5 – 99,8	97,3 – 98,7	89,0 – 90,9	79,2 – 83,1
IIA	98,2 – 98,7	92,9 – 94,3	77,4 – 78,7	63,8 – 64,4
IIB	94,8 – 95,1	84,8 – 88,6	63,0 – 67,4	50,8 – 53,9
IIC	89,9	70,7	45,1	32,3
IIIA	93,0 – 95,9	82,7 – 88,0	63,3 – 69,5	56,9 – 63,0
IIIB	76,8 – 93,3	65,6 – 81,0	46,3 – 52,8	35,9 – 47,7
IIIC	71,0 – 77,9	44,1 – 54,2	24,0 – 29,0	15,0 – 24,4
IV	40,6 – 59,3	23,6 – 36,7	9,5 – 18,8	2,5 – 15,7

7 Literaturverzeichnis

Alexander HR, Fraker DL, Bartlett DL: Isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Semin. Surg. Oncol.* 1996; 12: 416-428.

Andersson AP, Dahlstrom KK, Drzewiecki KT. Prognosis of thin cutaneous head and neck melanoma (<1mm). *Eur. J. Surg. Oncol.* 1996; 22: 55-57.

Bachter D, Balda BR, Vogt H, Buchels H. Primary therapy of malignant melanomas: sentinel lymphadenectomy. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37: 278-282.

Bachter D, Starz H, Volkmar C, Vogt H, Büchels H, Balda BR. Die Sentinel-Lymphonodektomie beim malignen Melanom. *Nuklearmediziner* 1999; Vol. 4, 22:245-252.

Balch C, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW. Analyse der Prognosefaktoren bei 4000 Patienten mit malignem Melanom der Haut. In: Balch C, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW, Hrsg. *Hautmelanome*. Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo: Springer Verlag, 1985: 306-327.

Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton A, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484-1491.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3635-3648.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin. Surg. Oncol.* 2003; 21: 43-52.

Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma. Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann. Surg.* 1978; 188: 732-742.

Balch CM, Sober AJ, Soong SJ, Gershenwald JE. The new melanoma staging system. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2003; 22: 42-54.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3622-3634.

Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM, McCarthy WH, Maddox WA. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann. Surg.* 1982; 196: 677-684.

Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma. II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 1979; 86: 343-351.

Barth A, Cerny T. Neuere Aspekte in der Behandlung des malignen Melanomas. [Current aspects in the treatment of malignant melanoma]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1994; 124: 1592-1603.

Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer* 1995; 75: 726-734.

Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 181: 193-201.

Bartlett DL, Ma G, Alexander HR, Libutti SK, Fraker DL. Isolated limb reperfusion with tumor necrosis factor and melphalan in patients with extremity melanoma after failure of isolated limb perfusion with chemotherapeutics. *Cancer* 1997; 80: 2084-2090.

Binder M, Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. Das maligne Melanom in Österreich. In: Orfanos CE, Garbe C, Hrsg. *Das maligne Melanom der Haut*. München Bern Wien San Francisco: W. Zuckerschwerdt Verlag, 1990: 25-31.

Boss N. Melanom(a). In: Roche Lexikon Medizin. München: Urban und Schwarzenberg, 1993.

Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Maligne Melanome. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Hrsg. *Dermatologie und Venerologie*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1984: 895-902.

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann. Surg.* 1970; 172: 902-908.

Buttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995; 75: 2499-2506.

Carlson GW, Murray DR, Greenlee R, Alazraki N, Fry-Spray C, Poole R, Blais M, Hestley A, Vansant J. Management of Malignant Melanoma of the Head and Neck using Dynamic Lymphoscintigraphy and Gamma Probe-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:433-437.

Cascinelli N, Vaglini M, Bufalino R, Morabito A. BANS. A cutaneous region with no prognostic significance in patients with melanoma. *Cancer* 1986; 57: 441-444.

Cherpelis BS, Haddad F, Messina J, Cantor AB, Fitzmorris K, Reintgen DS, Fenske NA, Glass LF. Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 762-766.

Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, Milton GW, O'Brien CJ, Thompson JF, McCarthy WH. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma unit from 1960 to 1991. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 180: 402-409.

Curiel-Lewandrowski C, Demierre MF. Advances in specific immunotherapy of malignant melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43: 167-185.

Day CL Jr., Lew RA, Mihm MC Jr., Sober AJ, Harris MN, Kopf AW, Fitzpatrick TB, Harrist TJ, Golomb FM, Postel A, Hennessey P, Gumport SL, Raker JW, Malt RA, Cosimi AB, Wood WC, Roses DF, Gorstein F, Rigel D, Friedman RJ, Mintzis MM, Grier RW. A multivariate analysis of prognostic factors for melanoma patients with lesions greater than or equal to 3.65 mm in thickness. The importance of revealing alternative Cox models. *Ann. Surg.* 1982; 195: 44-49.

Day CL Jr., Mihm MC, Sober A. Prognostic factors for Melanoma patients with lesions 0.76-1.69 mm in thickness: an appraisal of "thin" level IV lesions. *Ann. Surg.* 1982; 195: 30-34.

Drzewiecki KT, Frydman H, Andersen K, Poulsen H, Ladefoged C, Vibe P. Malignant melanoma. Changing trends in factors influencing metastasis-free survival from 1964 to 1982. *Cancer* 1990; 65: 362-366.

Dummer R, Davis-Daneshfar A, Dohring C, Dobbeling U, Burg G. Strategien zur Genterapie des Melanoms. [Strategies for gene therapy of melanoma]. *Hautarzt* 1995; 46: 305-308.

Dummer R, Nestle FO, Hofbauer G, Boni R, Burg G. Therapie des kutanen Melanoms. [Therapy of cutaneous melanoma]. *Ther. Umsch.* 1998; 55: 509-514.

Fenig E, Eidelevich E, Njuguna E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schechter J. Role of radiation therapy in the management of cutaneous malignant melanoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 1999; 22: 184-186.

Gadd MA, Cosimi AB, Yu J, Duncan LM, Yu L, Flotte TJ, Souba WW, Ott MJ, Wong LS, Sober AJ, Mihm MC, Halsuka FG, Tanabe KK. Outcome of Patients with Melanoma and Histologically Negative Sentinel Lymph Nodes. *Arch Surg* 1999; 134: 381-387.

Garbe C, Buttner P, Bertz J. Die Prognose des primären malignen Melanoms. In: Orfanos CE, Garbe C, Hrsg. *Das maligne Melanom der Haut*. München Bern Wien San Francisco: W. Zuckerschwerdt Verlag, 1990: 41-59.

Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75: 2484-2491.

Garbe, C. Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W, Hrsg. *Dermatologische Onkologie*. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer Verlag, 1997: 40-56.

Garbe C. Leitlinien und Qualitätssicherung in Diagnose und Therapie des malignen Melanoms. In: Garbe C, Hrsg.. *Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*, Berichte von der 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer Verlag, 1998, 254-261.

Gershenwald JE. Melanoma. *Oncologist*. 2001; 6: 402-406.

Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7: 160-165.

Hauschild A, Volkenandt M. Adjuvante Therapie des malignen Melanoms. [Adjuvant therapy of malignant melanoma]. *Ther. Umsch.* 1999; 56: 324-329.

Hauschild A, Lischner S, Christophers E. Operative und adjuvante medikamentöse Therapie des kutanen Melanoms im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngo-Rhino-Otol* 2000; 79: 428-433.

Heidenreich P, Bares R, Brenner W, Grünwald F, Kopp J, Lottes G, Munz DL, Reiners C, Risse JH, Schober O, Schümichen C, Vogt H, Wengenmair H, Werner E. Verfahrensweisung für die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten (sentinel lymph node, SLN) –Diagnostik. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 98-101.

Huber R, Kruger I, Stutzer H. Stellenwert der regionalen Lymphadenektomie für die Prognose des fortgeschrittenen malignen Melanoms unter Extremitätenperfusion. [Value of regional lymph node excision for prognosis of advanced malignant melanoma treated by perfusion of the extremity]. *Langenbecks Arch. Chir Suppl Kongressbd.* 1996; 113:118-21.

Jansen L, Koops HS, Nieweg OE, Doting MH, Kapteijn BA, Balm AJ, Vermey A, Plukker JT, Hoefnagel CA, Piers DA, Kroon BB. Sentinel Node Biopsy for Melanomas in the Head and Neck Region. *Head Neck* 2000, 22: 27-33.

Johnson OK Jr., Emrich LJ, Karakousis CP, Rao U, Greco WR. Comparison of prognostic factors for survival and recurrence in malignant melanoma of the skin, clinical Stage I. *Cancer* 1985; 55: 1107-1117.

Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U. Tumor thickness and prognosis in clinical stage I malignant melanoma. *Cancer* 1989; 64: 1432-1436.

Karakousis CP, Evlogimenos E, Suh O. Blood groups and malignant melanoma. *Journal of Surgical Oncology* 1986; 33: 24-26.

Kawakami Y. New cancer therapy by immunomanipulation: development of immunotherapy for human melanoma as a model system. *Cornea* 2000; 19: 2-6.

Kerl H. Malignes Melanom. In: Henz BM, Kerl H Rosenbach T, Sterry W, Hrsg. Dermatologie und Venerologie. Berlin New York: Walter de Gruyter Verlag, 1998: 211-217.

Konz B, Weiss M, Sander C, Volkenandt M, Hahn K, Plewig G. „Sentinel-Lymph-Node“-Exstirpation. Münch med Wschr 1998; Nr. 22, 140: 320-325.

Kovács AF, Acker P, Berner U, Risse HJ. Sentinel-Lymphknotenexstirpation. HNO 2001; 49: 646-653.

Kuehnl-Petzoldt C, Fischer S. Tumor thickness is not a prognostic factor in thin melanoma [see comments]. Arch. Dermatol. Res. 1987; 279: 487-488.

Kuehnl-Petzoldt C, Keil H, Schoepf E. Prognostic significance of the patient's sex, tumor site, and mitotic rate in thin (less than or equal to 1.5 mm) melanoma. Arch. Dermatol. Res. 1984; 276: 151-155.

Kuehnl-Petzoldt C, Wiebelt H, Berger H. Prognostic groups of patients with stage I melanoma. Arch. Dermatol. 1983; 119: 816-819.

Landthaler M, Braun-Falco O, Hölzel D, Konz B, Schubert-Fritschle G. Klinische Epidemiologie des malignen Melanoms im Einzugsbereich der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. In: Orfanos CE, Garbe C, Hrsg. Das maligne Melanom der Haut. München Bern Wien San Francisco: W.Zuckerschwerdt Verlag, 1990: 19-24.

Loree TR, Spiro RH. Cutaneous melanoma of the head and neck. Am J Surg 1989; 185: 388-391.

Mackie RM. Malignes Melanom. Klinische Varianten und prognostische Faktoren. H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten 2000; 75: 518-522.

Mackie RM, Aitchison T, Sirel JM, McLaren K, Watt DC. Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the Scottish Melanoma Group database 1979-86, and their subsequent validation. Br. J. Cancer 1995; 71: 173-176.

Mansson-Brahme E, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlof B, Ringborg U, Rutqvist LE. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1994; 73: 2324-2332.

McGovern VJ. Prognostic Significance of Histological Features of Malignant Melanoma. In: McGovern VJ, Hrsg. *Melanoma - Histological Diagnosis and Prognosis*. New York: Raven Press, 1983: 158-174.

McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW, McCarthy WH. Ulceration and prognosis in cutaneous malignant melanoma. *Histopathology* 1982; 6: 399-407.

McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Sober A, Fenske N, Glass F, Balch CM, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2851-5.

Medina-Franco H, Beenken SW, Heslin MJ, Urist MM. Sentinel Node Biopsy for cutaneous Melanoma in the Head and Neck. *Ann Surg Onc* 2001; 8: 716-719.

Merkel S, Meyer T, Papadopoulos T, Schuler G, Gohl J, Hohenberger W, Hermanek P. Testing a new staging system for cutaneous melanoma proposed by the American Joint Committee on Cancer. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 517-526.

Meyskens FL Jr., Berdeaux DH, Parks B, Tong T, Loescher L, Moon TE. Cutaneous malignant melanoma (Arizona Cancer Center experience). I. Natural history and prognostic factors influencing survival in patients with stage I disease [published erratum appears in *Cancer* 1989 Apr 1; 63:1436]. *Cancer* 1988; 62: 1207-1214.

Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clinics of North Am* 1990; 1: 247-259.

Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm K, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.

Mussack T, Waldner H, Kharraz-Tavakol A. [Risk factors for lymph node metastasis in malignant melanoma]. *Zentralbl. Chir.* 1996; 121: 465-468.

Naruns PL, Nizze JA, Cochran AJ, Lee MB, Morton DL. Recurrence potential of thin primary melanomas. *Cancer* 1986; 57: 545-548.

Parker T, Zitelli J. Malignant melanoma. *Dermatol. Surg.* 1996; 22: 234-240.

Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance in sentinel node biopsy in melanoma. *Eur. J. Nucl. Med.* 1995; 22: 1238-1241.

Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS. Sentinel node biopsy in melanoma patients: Dynamic Lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital Dye guidance. *World J Surg* 1997; 21: 788-793.

Pontikes LA, Temple WJ, Cassar SL, Lafreniere R, Huchcroft SA, Jerry LM, Alexander F, Marx LH. Influence of level and depth on recurrence rate in thin melanomas. *Am. J. Surg.* 1993; 165: 225-228.

Porter GA, Ross MI, Berman RS, Sumner WE, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE. How many lymph nodes are enough during sentinel lymphadenectomy for primary melanoma? *Surgery* 2000; 128: 306-311.

Rahoty P, Besznyak I, Erdelyi-Toth V, Sulvok Z, Peley G. Surgical chemotherapy in the management of melanoblastoma of the lower extremities. *Acta Chir Hung.* 1997; 36: 282-283.

Rasgon BM. Use of Low-Dose Technecium Tc-99m Sulfur Colloid to Locate Sentinel Lymphnodes in Melanoma of the Head and Neck: Preliminary Study. *Laryngoscope* 2001; 111: 1366-1372.

Rassner G. Maligne Melanome. In: Rassner G, Hrsg. Dermatologie Lehrbuch und Atlas. München Wien Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1997: 239-250.

Reintgen D, Cruse CW, Wells K et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994; 220: 759-767.

Rivers JK, Kelly MC, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS. Age and malignant melanoma: Comparison of variables in different age-groups. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 21: 717-722.

Roberts AA, Cochran AJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients: current and future trends. *J. Surg. Oncol.* 2004; 85: 152-161.

Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ, Levine JL, Levenstein M, Bart RS, Mintzis MM. Effect of anatomical location on prognosis in patients with clinical stage I melanoma. *Arch. Dermatol.* 1983; 119: 644-649.

Rompel R, Garbe C, Buttner P, Teichelmann K, Petres J. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Research* 1995; 5: 189-194.

Ross MI. Surgical management of stage I and II melanoma patients: approach to the regional lymph node basin. *Semin. Surg. Oncol.* 1996; 12: 394-401.

Ross MI, Reintgen DS. Role of lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the detection of melanoma nodal metastases. *Eur. J. Cancer* 1998; 34 Suppl. 3: 7 -11.

Rutkowski P, Nowecki ZI, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Lymph node status and survival in cutaneous malignant melanoma – sentinel lymph node biopsy impact. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003; 29: 611-618.

Salman SM, Rogers GS. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma [see comments]. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1990; 16: 413-418.

Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Braun-Falco O. Low- and high-risk malignant melanoma--II. Multivariate analyses for a prognostic classification. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* 1983 a; 19: 237-243.

Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Koutsis J, Braun-Falco O. Low- and high-risk malignant melanoma--I. Evaluation of clinical and histological prognosticators in 585 cases. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* 1983 b; 19: 227-235.

Schmoeckel C, Braun-Falco O. Prognostic index in malignant melanoma. *Arch. Dermatol.* 1978; 114: 871-873.

Schmoeckel C, Nejad KK, Braun-Falco O. [Prognostic index in malignant melanoma. A better method to determine metastasis risk]. *Pathologe* 1980; 1: 71-78.

Shaw HM, McCarthy WH, McCarthy SW, Milton GW. Thin malignant melanomas and recurrence potential. *Arch. Surg.* 1987; 122: 1147-1150.

Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, Farago GA, McCarthy WH. Malignant Melanoma: influence of site of lesion and age of patient in the female superiority in survival. *Cancer* 1980; 46: 2731-2735.

Shaw HM, Rivers JK, McCarthy SW, McCarthy WH. Cutaneous melanomas exhibiting unusual biologic behavior. *World J. Surg.* 1992; 16: 1196-202.

Shaw PM, Sivanandham M, Bernik SF, Ditaranto K, Wallack MK. Adjuvant immunotherapy for patients with melanoma: are patients with melanoma of the head and neck candidates for this therapy? *Head Neck* 1997; 19: 595-603.

Shen P, Guenther JM, Wanek LA, Morton DL. Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7: 114-119.

Slingluff CL Jr., Seigler HF. "Thin" malignant melanoma: risk factors and clinical management. *Ann. Plast. Surg.* 1992; 28: 89-94.

Slingluff CL Jr., Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann. Surg.* 1988; 208: 150-161.

Slominski A, Ross J, Mihm MC. Cutaneous melanoma: pathology, relevant prognostic indicators and progression. *Br. Med. Bull.* 1995; 51: 548-569.

Smart KR, Cahoon BW, Dale PS. Sentinel lymphadenectomy for staging patients with intermediate-level melanoma. *Am. Surg.* 2000; 66: 280-283.

Strom EA, Ross MI. Adjuvant radiation therapy after axillary lymphadenectomy for metastatic melanoma: toxicity and local control. *Ann. Surg. Oncol.* 1995; 2: 445-449.

Thorn M, Adami HO, Ringborg U, Bergstrom R, Krusemo, U. The association between anatomic site and survival in malignant melanoma. An analysis of 12,353 cases from the Swedish Cancer Registry. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* 1989; 5: 83-491.

Trau H, Rigel DS, Harris MN, Kopf AW, Friedman RJ, Gumport SL, Bart RS, Grier WR. Metastases of thin melanomas. *Cancer* 1983; 51: 553-556.

Vaglini M, Belli F, Santinami M, Cascinelli N. The role of parotidectomy in the treatment of nodal metastases from cutaneous melanoma of the head and neck. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 232-237.

Voigt H, Kleeberg UR. Stadieneinteilung und Prognose. In: Voigt H, Kleeberg UR, Hrsg. *Malignes Melanom*. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer Verlag, 1986 a: 104-110.

Voigt H, Kleeberg UR. Verlaufsdiagnostik und Nachsorge. In: Voigt H, Kleeberg UR, Hrsg. *Malignes Melanom*. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer Verlag, 1986 b: 173-201.

Vogt H, Bachter D, Büchels HK, Wengenmair H, Dorn R, Heidenreich P. Nachweis des Sentinel-Lymphknotens mittels präoperativer Lymphszintigraphie und intraoperativer Gammasondenmessung bei malignem Melanom. *Nuklearmedizin* 1999 a; 38: 95-100.

Vogt H, Wengenmair H, Kopp J, Dorn R, Gröber S, Heidenreich P. Der Sentinel-Lymphknoten (SLN): prä- und intraoperative nuklearmedizinische Diagnostik. *Der Nuklearmediziner* 1999 b; 4: 233-241.

Voliotis DL, Steinmetz HT, Groth W, Roux M. Malignes Melanom. In: Schmitz S, Tesch H, Hrsg. *Therapiemanual - Empfehlungen zur Therapie onkologischer und hämatologischer Erkrankungen*. Tumorzentrum Köln aus der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln/ Köln, 1995: 130-137.

Wanebo HJ, Harpole D, Teates CD. Radionuclide lymphoscintigraphy with technetium 99m antimony sulfide colloid to identify lymphatic drainage of cutaneous melanoma at ambiguous sites in the head and neck and trunk. *Cancer* 1985; 55: 1403-1413.

Wenzel S, Metternich FU, Sagowski C, Neuber K, Kehrl W. Kutane Maligne Melanome der Kopf-Hals-Region mit intermediärer Tumordicke: Hat die Primärlokalisation eine prognostische Relevanz?. *Laryngo-Rhino-Otol* 2001; 80: 313-317.

Woods JE, Soule EH, Creagan ET. Metastasis and death in patients with thin melanomas (less than 0.76 mm). *Ann. Surg.* 1983; 63-64.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. S. J. Bergé für die Überlassung des Themas,, sein Interesse am Fortgang der Arbeit und seine ständige unkomplizierte Bereitschaft zu Unterstützung, Diskussion, Anregung und Korrektur.

Herrn Prof. Dr. Th. Tüting danke ich für die Bereitstellung der Datenbank und seine Anregungen zu diesem Thema, Herrn Schweichel für seine unverzichtbare Einführung in die Nutzung der Datenbankdateien sowie Frau Steinbrecher für die Bereitstellung des Photomaterials.