

Aus der Klinik für Dermatologie
des Universitätskrankenhauses Eppendorf

Direktor: Frau Prof. Dr. med. I. Moll

Die prognostische Validität der 20-MHz
Sonographie maligner Melanome im Primärstadium

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der
Universität Hamburg vorgelegt von

Michael Herde

aus Hamburg

Hamburg, 2001

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Epidemiologie	3
1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.2.1	Ethnische Faktoren	4
1.2.2	Geschlechtsspezifische Faktoren.....	4
1.2.3	Genetische Faktoren	4
1.2.4	Umweltfaktoren	5
1.3	Klinik und Histologie	6
1.3.1	Auflichtmikroskopie.....	7
1.3.2	Histologische Diagnose	7
1.3.3	Differentialdiagnosen des malignen Melanoms	12
1.3.4	Ausbreitungsdiagnostik	13
1.4	Therapie.....	14
1.4.1	Operative Therapie im Primärstadium	14
1.4.2	Adjuvante operative Maßnahmen.....	15
1.4.3	Konservative Therapien.....	16
1.4.4	Operative Therapie im Stadium der Metastasierung	17
1.4.5	Palliative Therapie bei multipler Fernmetastasierung	18
1.4.6	Supportive Therapie	18
1.5	Nachsorge des malignen Melanoms.....	19
1.6	Prävention.....	19
1.7	Prognose	20
1.8	Ultraschall in der Dermatologie	24
1.8.1	Physikalische Grundlagen	24
1.8.2	Ultraschallwirkung auf den Organismus	29
1.8.3	Hochauflösende Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie.....	30
1.8.4	Ultraschallcharakteristik der Haut und des malignen Melanoms	31
1.9	Fragestellung dieser Arbeit	34
2	Material und Methoden.....	36
2.1	Patienten	36
2.2	Nachsorgeschema.....	37
2.3	Histologie	38
2.4	Sonographie-Geräte.....	38
2.5	Messtechniken	40
2.6	Ermittlung des Tumordurchmessers.....	41
2.7	Erläuterung der Skalen der A- und B-Mode Bilder.....	41
2.8	Vergleich des maximalen Tumordurchmessers A - Mode / B - Mode.....	42
2.9	Probleme / Grenzen des Messverfahrens	43
2.10	Statistik.....	43
3	Ergebnisse	45
3.1	Vergleich sonometrischer und histometrischer Tumordicken.....	45
3.1.1	Regressionsanalyse Tumordicke Breslow und A-Mode revidiert	47
3.1.2	Regressionsanalyse Tumordicke Breslow und B-Mode.....	53
3.2	Korrelationsanalysen sono- u. histometrischer Tumordicken.....	57
3.2.1	Korrelationsanalysen in den pT-Kategorien der UICC ¹⁹⁸⁷ -Klassifikation	58
3.2.2	Korrelationsanalysen in den pT-Kategorien der DGG ^{1994*} -Klassifikation	64
3.3	Verteilung auf histologische Subtypen.....	68

3.4	Geschlechterverteilung	69
3.5	Altersverteilung	72
3.6	Lokalisationsverteilung	76
3.7	Kasuistiken	83
3.8	Überlebensanalysen	89
3.8.1	Überlebensfunktionen in den pT-Kategorien der UICC ¹⁹⁸⁷ -Klassifikation....	90
3.8.2	Überlebensfunktionen in den pT-Kategorien der DGG ^{1994*} Klassifikation ..	97
3.8.3	Überlebensanalysen unterteilt nach Geschlecht und Tumorlokalisation	106
3.9	Cox-Regressionsanalysen.....	114
3.9.1	univariate Cox-Regressionsanalysen	115
3.9.2	multivariate Cox-Regressionsanalysen.....	117
3.10	Metastasierungsanalysen	121
4	Diskussion.....	127
4.1	Korrelationen der histologischen und sonographischen Tumordicken	127
4.2	Grenzen der Ultraschalldiagnostik maligner Melanome	135
4.3	Prognostische Faktoren des malignen Melanoms	139
4.4	Überlebenscharakteristiken und Staging Systeme.....	151
4.5	Schlussfolgerung zur prognostischen Validität der sonographischen Tumordickenparameter	155
4.6	Ausblick	158
5	Zusammenfassung.....	160
6	Literaturverzeichnis	161

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Zu den bösartigsten Tumoren der Haut zählt das maligne Melanom. Obwohl es nur 5 % aller bösartigen Tumoren der Haut stellt, gehen mehr als 75% aller Todesfälle bei Hautkrebs zu Lasten des malignen Melanoms [14]. Im Vordergrund steht weniger das lokal destruierende Wachstum, als vielmehr die Eigenschaft des malignen Melanoms lymphogen und hämatogen zu metastasieren. Maligne Melanome kommen außer an der Haut auch im ZNS (Leptomeningen), am Auge (Retina, Uvea), im Innenohr (Cochlea und vestibuläres System) und an Schleimhäuten (oral, ösophago-sigmoidal, anorektal, urogenital) vor. Das maligne Melanom ist vorwiegend ein Tumor der hellhäutigen Menschen. Die Weltweite Inzidenz liegt derzeit bei 1,6 pro Jahr und 100.000 Einwohnern [3]. In einigen Regionen Japans liegt die Inzidenz nur bei 0,2 je 100000 Einwohnern pro Jahr im Gegensatz zu Queensland/Australien, wo die Inzidenz der Bevölkerung irisch-englischer Herkunft 40 je 100.000 Einwohner pro Jahr beträgt [50, 86]. In Deutschland betrug die Inzidenz in den 70er Jahren ca. 3 je 100.000 Einwohner pro Jahr und ist in den 90er Jahren auf 10-12 je 100.000 Einwohner pro Jahr angestiegen [13, 43]. Damit ist die Zunahme der Inzidenz des malignen Melanoms in den letzten 30 Jahren höher als die aller anderen Tumoren [2].

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des malignen Melanoms ist letztendlich noch ungeklärt. 50%-65% der kutanen malignen Melanome entstehen de novo in klinisch gesunder Haut. Bei 5% der Patienten entstehen Melanome auf dem Boden einer Lentigo maligna, wobei die Latenzzeit etwa 15-20 Jahre beträgt. Ungefähr 30% der Melanome entwickeln sich aus einem melanozytären Nävus. Das Risiko für die Melanomentwicklung steigt mit der Anzahl erworbener melanozytärer Nävi. Dies gilt insbesondere für die atypischen melanozytären Nävi, wie z.B. Beim sogenannten Syndrom der dysplastischen Nävi. Personen mit mehr als 5 dieser atypischen Nävi haben ein 6-fach erhöhtes Risiko ein malignes Melanom zu entwickeln [44].

1.2.1 Ethnische Faktoren

Die Inzidenz in der kaukasischen Bevölkerung liegt im Vergleich zur asiatischen und afrikanischen Bevölkerung um den Faktor 10 - 100 mal höher [45]. Während unter der afrikanischen und asiatischen Bevölkerung das Melanom selten und hauptsächlich plantar und an anderen, minder pigmentierten Bereichen (palmar, Schleimhäute) vorkommt [124], ist die anatomische Verteilung in der wesentlich häufiger betroffenen kaukasischen Bevölkerung geschlechtspezifisch.

1.2.2 Geschlechtsspezifische Faktoren

Bei Männern ist die Hauptlokalisation des malignen Melanoms der obere Stamm, bei Frauen dagegen sind die Beine die Hauptlokalisation dieses Tumors. Die zweithäufigste Lokalisation bei Frauen ist jedoch ebenfalls der Stamm [112]. Die Häufigkeitsverteilung des malignen Melanoms unter den Geschlechtern variiert in der kaukasischen Weltbevölkerung. In den USA liegt das Verhältnis Frauen:Männer bei 1:1, während in Europa derzeit Frauen etwas häufiger am Melanom erkranken als Männer. Im deutschsprachigen Raum beträgt das prozentuale Verhältnis von Männern zu Frauen 43% : 57% [41].

1.2.3 Genetische Faktoren

Die Rolle der genetischen Faktoren für die Entstehung des malignen Melanoms ist nicht endgültig geklärt. Auf dem Genlocus 9 p21 liegt das kodierende Gen für p16 (Zellzyklus inhibierendes Protein), welches als Tumorsuppressor-Gen fungiert. Bei einer Reihe von Patienten mit familiärer Häufung maligner Melanome wurde dieses Chromosom 9 p21 mutiert gefunden [63, 64]. Eine familiäre Häufung liegt in 5-10% der Fälle vor. Wobei das Risiko mit der Anzahl der betroffenen Verwandten ansteigt [51, 60]. Beim FAMMM - Syndrom (familial atypical multiple mole melanoma syndrome) oder auch atypisches Nävus-Syndrom bei familiärem Melanom genannt, ist das Risiko für die Melanomentwicklung mehrere hundertfach erhöht. Betroffene Personen entwickeln in 50% der Fälle im Alter von 20-60 Jahren ein Melanom. Familienangehörige ohne Ausprägung des atypischen Nävus-Syndroms haben interessanter Weise kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Melanoms [52, 24]. Bisher ist allerdings weder für familiäre noch für

spontane Melanome das entscheidende Gen identifiziert worden, welches bei einer Mehrzahl der Melanompatienten mutiert oder verändert exprimiert gewesen wäre.

1.2.4 Umweltfaktoren

Ein Teil des Sonnenlichts besteht aus ultravioletter (UV-) Strahlung. Sie wird klassischer Weise in 3 Bereiche mit folgenden Wellenlängen aufgeteilt: UVC (200 - 290 nm), UVB (290 - 320 nm) und UVA (320 - 400 nm). Ein Teil der UV Strahlung wird durch das Ozon in der Stratosphäre absorbiert. Mit der zunehmenden Ausdünnung der Ozonschicht erreicht mehr schädliche UVB- und UVC-Strahlung die Erdoberfläche. Welche Auswirkung diese erhöhte UV-Belastung der Menschen auf die Inzidenz von des malignen Melanoms weltweit haben wird, ist derzeit noch nicht abzusehen. Für die Entstehung des Melanoms bei den hellhäutigen Menschen scheint die Sonnenbelastung eine erhebliche Rolle zu spielen. Rotblonde Menschen mit Hauttyp I (nach Fitzpatrick) haben eine hohe Neigung zu Sonnenbränden und sind besonders gefährdet. Die starke Sonnenbelastung im Kindes- und Jugendalter, einhergehend mit schweren Sonnenbränden (Blasenbildung), ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Melanoms verbunden [61]. Intermittierende Sonnenexposition der ungebräunten Haut hellhäutiger Menschen (z.B. im Urlaub) in Regionen mit starker Sonneneinstrahlung, erhöht das Risiko für die Entstehung eines Melanoms [38, 61, 90, 126].

Ein direkter Zusammenhang scheint zwischen der kumulativen Sonnenbelastung und der Entstehung des Lentigo maligna Melanoma zu bestehen. Sein Auftreten ist vergesellschaftet mit Hautveränderungen im Sinne einer chronischen Sonnenschädigung wie der solaren Elastose und der aktinischen Keratose, aber auch mit anderen epithelialen Neoplasien, z.B. Basalzellkarzinomen. Aufgrund der Prädilektionsstellen im Gesicht sind sie als biologische Reaktion der Haut auf die chronische Sonnenbelastung zu werten [3]. Patienten mit Basalzellkarzinomen und spinözellulären Karzinomen in der Vorgeschichte sind daher einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms ausgesetzt [75]. Eine Aktivierung humaner Melanozyten durch UV-Strahlung zum Wachstum und zur Mitose, konnte in vitro gezeigt werden. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass UV-Strahlung hauptsächlich von den beiden Chromophoren Melanin und DNA absorbiert wird.

Dies führt bei entsprechender Strahlenbelastung zu Schäden an der DNA mit der Bildung von Pyrimidin Dimeren, welche als eine der häufigsten Photoprodukte nach UVB Strahlung entstehen [16]. Versagen hier die zellulären DNA-Reparaturmechanismen, so kann es zu Punktmutationen kommen. Wie im Einzelnen die Transformation dieser Mutationen zu der Entartung eines Melanozyten und damit zum Melanom führt, ist derzeit noch ungeklärt. Wahrscheinlich spielen u.a. die Aktivierung von Onkogenen bzw. die Inaktivierung von Antionkogenen eine Rolle. Ein Beispiel welches diese These stützt ist die Genodermatose Xeroderma pigmentosum mit bisher 10 verschiedenen Phänotypen. In der Mehrzahl der Fälle liegt ein erblicher, mehr oder minder schwerer Defekt verschiedener DNA-Reparaturenzyme, speziell des excision-repairs vor. Durch UV Strahlung kommt es bei betroffenen Personen zu Zelltod und Zellmutation. Dies äußert sich an der Haut in einem bunten und vielfältigen Bild von frühauftretenden Hauttumoren wie Basalzellkarzinomen, spinozellulären Karzinomen und auch malignen Melanomen. Das Risiko für die Melanomentwicklung ist hierbei um mehr als das tausendfache erhöht. Neben der direkten karzinogenen Wirkung der UVB-Strahlung, die auch tierexperimentell eindeutig belegt ist, spielt möglicherweise eine UV-induzierte Immunsuppression bei der Tumorentstehung eine Rolle. In einer Studie mit Mäusen wurde den Tieren Melanomzellen ins Ohr injiziert. Eine Gruppe der Tiere wurde zuvor mit UV bestrahlt. In der Kontrollgruppe, ohne vorherige UV Bestrahlung, traten die Melanome viel später und in deutlich geringerer Zahl auf [98].

1.3 Klinik und Histologie

Das maligne Melanom zeigt klinisch eine außerordentliche morphologische Vielfalt. Farbe, Größe, Gestalt und sekundäre Veränderungen (Regression, Ulzeration, Erosion, Verkrustung, Nässen) variieren sehr stark. Dies erschwert die klinische Diagnosestellung erheblich. Zur Optimierung der klinische Diagnosefindung wurde die Kriterien der ABCDE-Regel eingeführt. Die ABCDE - Regel dient zur Erhebung der Verdachtsdiagnose auf ein malignes Melanom. Folgende Kriterien stehen für die Buchstaben:

- A = Asymmetrie (vorhanden)
- B = Begrenzung (unregelmäßig)
- C = Colorit (wechselnd in der Läsion)
- D = Durchmesser (> 5 mm)
- E = Elevation (erhabene Anteile in der Läsion)

1.3.1 Auflichtmikroskopie

Die Auflichtmikroskopie stellt eine Bereicherung in der Diagnostik pigmentierter Hauttumoren dar. Hierbei wird ein Mikroskop mit integrierter Lichtquelle auf die Haut gesetzt. Immersions-Öl dient zur Minderung der Lichtreflexion der Hautoberfläche.

Kriterien der Auflichtmikroskopie:

1. Pigmentnetzwerk: stark ausgeprägt, unregelmäßig, abrupter Abbruch in der Peripherie
2. Braune Globuli: in Form und Größe variierend, unregelmäßig verteilt
3. Blackdots: unregelmäßig verteilt, in Form und Größe variierend
4. Diffuse Pigmentierung: inhomogen, scharf begrenzt, unregelmäßig
5. Depigmentierung: unregelmäßig verteilt
6. Grau-blauer oder weißlicher Schleier: vorhanden
7. Pseudopodien: vorhanden
8. Radiäres Strömen: vorhanden

1.3.2 Histologische Diagnose

Für die histologische Diagnose des malignen Melanoms gibt es, neben den unten aufgeführten spezifischen histologischen Charakteristika der jeweiligen Subtypen, allgemeingültige Malignitätskriterien und Standards zur Befundung des malignen Melanoms.

Malignitätskriterien:

1. Vorkommen von Mitosen
2. Hyper- und Dyschromasie der Kerne
3. vergrößerte, polymorphe Zellen mit reichlich Zytoplasma
4. fehlende Reifung zur Tiefe hin
5. diffuse Invasion von der Basalmembran ins Korium
6. asymmetrische Architektur der Läsion mit unscharfer Randbegrenzung
7. pagetoide Durchwanderung der Epidermis mit abgelösten einzelnen Melanomzellen
8. Auftreten von Regressionsphänomenen
9. Vorhandensein eines lympho-histiozytären Infiltrats

1.3.2.1 Vorläuferläsionen des malignen Melanoms

Melanoma in situ

Beim Melanoma in situ, einem auf die Epidermis beschränkten Frühstadium der Erkrankung, sind die klinischen Merkmale der ABCD-Regeln oft bereits erfüllt. Die makulösen oder nur wenig infiltrierte Pigmentläsionen sind mäßig asymmetrisch und zeigen unscharf begrenzte Areale.

Lentigo maligna

Die Lentigo maligna stellt eine Sonderform des Melanoma in situ dar. Sie findet sich überwiegend an sonnenexponierten Lokalisationen; größtenteils im Gesicht aber auch an Unterschenkeln und Unterarmen. Die Lentigo maligna tritt vorwiegend Ende der 6. bis Anfang der 7. Lebensdekade auf.

Atypische melanozytäre Nävi

Melanozytäre Nävi, die in Form und Pigmentierung stark variieren und die auffällig groß sind, werden als atypisch bezeichnet. Ob atypische Nävi Vorläuferläsionen sind, oder nur ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Melanoms darstellen, wird derzeit noch diskutiert.

1.3.2.2 Subtypen des malignen Melanoms

Lentigo Maligna Melanoma (LMM)

Das LMM entsteht auf dem Boden einer Lentigo maligna. Treten zum buntscheckigen Bild schwärzliche Komponenten (ggf. mit Krusten/kleinen Hämorrhagien oder leichten Infiltrationen) hinzu, so handelt es sich histologisch oft schon um ein invasiv wachsendes Melanom. Prädilektionsstellen sind zu 70 % das Gesicht und bei älteren Frauen zusätzlich die Unterschenkel. Das mediane Alter ist 68 Jahre und die Häufigkeit unter den 4 Haupttypen beträgt im deutschen Sprachraum 8,8 % [42]. In der Histologie sieht man eine atrophische Epidermis mit verstrichenen Reteleisten. Das Korium zeigt eine solare Elastose. Nestförmige Aggregate atypischer, meist stark pigmentierter Melanozyten finden sich in der Junktionszone. Die Zellkomplexe haben die Basalmembran durchbrochen und dringen infiltrierend ins Korium ein. An den seitlichen Rändern findet sich meist eine lentiginöse Proliferation (Melanozytenhyperplasie meist aus Einzelzelementen).

Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

Das mediane Erkrankungsalter bei diesem Melanomtyp ist 51 Jahre, und seine Häufigkeit unter den 4 Haupttypen beträgt in Deutschland 57,4% [42]. Die bevorzugte Lokalisation ist der Rumpf. Die Morphologie ist rundlich bis ovalär mit relativ scharfer, polyzyklischer oder bogiger Begrenzung mit zungenförmigen Ausläufern. Neben den hellbraunen bis bräunlichschwärzlichen Anteilen bietet die Farbpalette auch weißliche (Regressionszonen), graue, bläulichschwarze und rosa bis rötliche Anteile (entzündliche Stromareaktion). Histologisch weist dieser epitheloide bis pagetoide Zelltyp ein helles reichliches Zytoplasma auf. Unregelmäßige Nester liegen oberhalb der Papillenspitzen und in der mittleren Dermis. Die seitliche Begrenzung des Tumors ist unscharf und erstreckt sich per Definition über mindestens 3 Reteleisten. An der Tumorbasis liegt häufig ein dichtes, lympho-histiozytäres Infiltrat mit reichlich Melanophagen.

Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Die Häufigkeit des ALM beträgt in Deutschland nur 4,0% und das mediane Alter ist 63 Jahre [42]. In Asien und Afrika ist dieser Typ jedoch die häufigste Form maligner Melanome. Zumeist ist dieser Typ an Handflächen, Fußsohlen sowie den Phalangen lokalisiert. Die meist unregelmäßig konfigurierte, unterschiedlich große Macula weist eine fleckige Farbschattierung von hellbraun bis schwarz auf. Konvertiert das Wachstum von horizontal nach vertikal, so treten Knötchen und kleinere Tumore hinzu. Aufgrund der akralen Lokalisation kommt es durch die mechanische Belastung öfters zu Erosionen oder gar Ulzerationen mit Blutungen und konsekutiver Krustenbildung. Die Histologie zeigt die für Palmae und Plantae typische Akanthose und Orthohyperkeratose. Das charakteristische lentiginöse Wachstumsmuster wird besonders in den seitlichen Tumoranteilen sichtbar. Es liegen hauptsächlich epitheloide Zellen, und gelegentlich auch spindelförmige Zellen vor.

Noduläres Melanom (NM)

Dieser zweithäufigste Melanomtyp stellt einen Anteil von 21,4 % mit einem medianen Alter von 56 Jahren [42]. Die Anamnese ist aufgrund der meist raschen Entwicklung sehr kurz. Das Wachstum ist primär vertikal. Bei der histologischen Untersuchung zeigen sich die atypischen Melanozyten in vielseitiger Morphologie und Charakteristik. Es kommen spindelige, epitheloide und polymorphe Zellen vor. Neben den pigmentierten Zellen sieht man auch häufiger amelanotische Melanomzellen.

Die Tumorformationen bilden kaum noch abgrenzbare Nester, vielmehr sind es große, kompakte, knotige Zellkomplexe. Wichtiges Kriterium der Abgrenzung zum sekundär knotigen SSM ist die geringe oder fehlende intraepidermale Expansion zur Seite (sie darf per Definition 3 Reteleisten nicht überschreiten). Mitosen beim NM sind häufiger als bei den anderen Typen. Atypische Riesenzellen können vorkommen. Die Tumoren sind häufig stark vaskularisiert und oft fehlt ein lympho-histiozytäres Infiltrat.

1.3.2.3 Invasionslevel nach Clark

Neben der Tumordicke wird der Invasionslevel nach Clark bestimmt [25, 79]. Folgende Einteilung gilt hiernach:

- Invasionslevel I: Tumor streng intraepidermal, Basalmembran nicht durchbrochen (Melanoma in situ)
- Invasionslevel II: Basalmembran durchbrochen, Tumor dringt nur bis ins Stratum papillare ein
- Invasionslevel III: Tumor invadiert das Stratum papillare, überschreitet jedoch nicht die Grenze zum Stratum reticulare
- Invasionslevel IV: Tumor hat das Stratum reticulare invadiert, die Grenze zur Subkutis ist aber nicht überschritten
- Invasionslevel V: Tumor dringt bis in die Subkutis vor.

1.3.2.4 Regression / Ulzeration

Ist ein Defekt vorhanden, welcher die Epidermis zur Tiefe hin überschreitet und in das Stratum reticulare der Dermis reicht, so spricht man von einer Ulzeration. Histologisch ist in diesen Arealen oft eine Kruste erkennbar. Die histologischen Charakteristika einer Regression wurden von Kang und Mitarbeitern in drei Phasen beschrieben [65]:

a) Frühstadium

Dichtes lympho-histiozytäres Infiltrat dringt in die Tumorformation ein, keine narbige Umwandlung, zerstörte Melanomzellen müssen nicht unbedingt vorhanden sein;

b) Fortgeschrittenes Stadium

Weiterhin kräftiges lympho-histiozytäres Infiltrat, Abnahme der Tumorformation, Zunahme dichten Bindegewebes - beginnende narbige Umwandlung, Gefäßneubildung, Melanophagen vorhanden;

c) Endstadium

Keine erkennbaren Tumorformationen, narbige Umwandlung mit Neuformation von Gefäßen und mit reichlich dichtem Bindegewebe, lympho-histiozytäres Infiltrat liegt nur noch diskret vor, Melanophagen vorhanden.

1.3.2.5 Tumordicke

Bei der Befundung wird die Tumordicke am histologischen Präparat nach der Methode von Breslow gemessen [21]. Mittels eines Messokulars wird der maximale vertikale Tumordurchmesser ermittelt. Die Messung erfolgt ab dem Stratum granulosum (unterhalb des Stratum corneum) bis zur tiefsten erkennbaren Tumorlokalisation (einzelne Zellen / Zellverbände). Komponenten melanozytärer Nävi in der Läsion werden nicht mitgemessen. Immunhistologische Färbung (s.u.) können zur Abgrenzung und Auffindung der tiefsten Tumoranteile beitragen.

1.3.2.6 Seltene Subtypen des Melanoms

Amelanotisches malignes Melanom (AMM)

Oft ergibt erst die Histologie die Diagnose dieses Tumors, die klinisch schwer zu stellen ist. Vor allem bei erosiven, nicht-pigmentierten Tumoren an Händen und Füßen sollte man an das AMM denken.

Okkultes Melanom

Lässt sich beim metastasierten Melanom kein Primärtumor eruieren, wird die Diagnose okkultes Melanom gestellt. Häufig treten zuerst subkutane oder Lymphknotenmetastasen auf.

Desmoplastisches malignes Melanom

Die Diagnose wird nur histologisch am tiefen Exzidat gestellt. Typisch für diese Variante ist ihr Neurotropismus. Bei scheinbar freien Tumorrändern wächst diese Variante perineural invasiv über die scheinbaren Tumorgrenzen hinaus [32].

Ballonzellmelanom

Die Diagnose ergibt sich allein aus der Histologie. Neben den typischen Malignitätskriterien sieht man die charakteristischen Ballonriesenzellen mit optisch leerem Zytoplasma [66, 78].

Melanom auf großem kongenitalen Nävus

Beträgt der Durchmesser eines kongenitalen Nävus bei Erwachsenen mehr als 20 cm so wird er als groß bezeichnet. Das Risiko auf dem Boden einer solchen Läsion ein Melanom zu entwickeln wird auf 5-10% geschätzt.

Maligner Blauer Nävus

Die häufigste Lokalisation ist der behaarte Kopf. Der maligne blaue Nävus entsteht meistens in einem zellreichen blauen Nävus [49] und lässt sich klinisch nicht von letzterem unterscheiden.

1.3.2.7 Immunhistologische Marker

HMB-45 ist derzeit der wichtigste Marker. Durch immunhistologische Markierung wird eine exaktere Bestimmung der Tumordicke möglich indem einzelne melanozytäre Zellen in der Tiefe abgrenzbar werden [123]. Einen immunologischen Marker, der eine sichere Differenzierung zwischen malignen und benignen melanozytären Neubildungen ermöglicht, gibt es bisher jedoch nicht.

1.3.3 Differentialdiagnosen des malignen Melanoms

Die möglichen Differentialdiagnosen zum malignen Melanom sind vielseitig und lassen sich in vier Gruppen unterteilen in denen einige Beispiele aufgeführt sind:

1. Dermale Hautveränderungen

pigmentiertes Histiozytom

pigmentiertes Dermatofibrom

Neurofibrom

Mastozytom

2. Epidermale und adnexale Hautveränderungen

Melanoakanthom

pigmentiertes Basalzellkarzinom

pigmentiertes spinozelluläres Karzinom

pigmentierte Verruca seborrhoica

3. Vaskuläre Hautveränderungen

subunguale oder subkorneale Hämorrhagie

Kaposi-Sarkom

Angiokeratom

thrombosiertes oder sklerosiertes, eruptives Hämangiom

4. Pigmentierte melanozytäre Hautveränderungen

pigmentierter Nävuszellnävus und papillomatöser pigmentierter Nävuszellnävus

Spindelzellnävus (Spitz)

Lentigo maligna

Névus bleu

1.3.4 Ausbreitungsdiagnostik

Die Metastasierung des malignen Melanoms kann sowohl primär lymphogen (2/3 der Fälle), als auch primär hämatogen (1/3 der Fälle) erfolgen. Um die lymphogene und hämatogene Metastasierung zu erfassen, sollte eine umfangreiche Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden. Am Anfang steht eine gründliche klinische Untersuchung mit sorgfältiger Suche nach einer regionären Metastasierung. Regionäre Metastasen werden in drei Gruppen aufgeteilt:

1. Satelliten-Metastasen (in einem Umkreis von 2cm ab der Tumorgrenze)
2. In-transit-Metastasen (im Bereich der Strecke Primärtumor \Rightarrow regionäre Lymphknotenstation)
3. Metastasierung der regionären Lymphknotenstation

Fernmetastasen liegen in der Haut, Subkutis, oder in Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknotenstation, oder sie manifestieren sich viszeral und/oder osseär. Die weitere Ausbreitungsdiagnostik umfasst routinemäßig folgende Untersuchungen:

1. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen;
2. Oberbauch-Sonographie oder Computertomographie des Abdomens;
3. Lymphknoten-Sonographie.

Bei Patienten mit Hochrisikotumoren oder klinischen Hinweisen auf eine Tumorprogredienz kommen weitere Untersuchungen wie z.B. MRT des Schädels, Skelettszintigraphie oder Positronenemissionstomographie (PET) in Frage. Laborparametern kommt im Primärstaging eine geringe Bedeutung zu. Neben Routineparametern wie Differentialblutbild, BSG, Transaminasen (ALAT, ASAT), γ -GT, Kreatinin und Harnstoff kommt allenfalls der LDH-Bestimmung eine gewisse Bedeutung zu, ohne dass hiermit eine Fühldiagnose von Melanommetastasen möglich wäre. Die Bedeutung experimenteller Tumormarker im Serum (z.B. Tyrosinase-PCR, S-100) ist zur Zeit noch offen. Neben dem Ausschluss bzw. der Detektion von Metastasen, erhebt die apparative Ausbreitungsdiagnostik Ausgangsbefunde, welche in der Tumornachsorge die Verlaufskontrolle einer Metastasierung ermöglichen, bzw. ein Vergleich zu Voraufnahmen bei zweifelhaften Befunden erlauben.

1.4 Therapie

1.4.1 Operative Therapie im Primärstadium

Die operative Therapie des primären malignen Melanoms erfolgt mit kurativem Ansatz. Die optimale operative Strategie wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse neuerer Studien führten zur Empfehlung einer abgestuften Exzisionsradikalität mit kleineren Sicherheitsabständen. Die Empfehlung basiert auf einem an der Prognose orientierten Konzept [8, 62, 89, 97, 102, 119]. Diese Empfehlungen werden inzwischen von den meisten dermatologischen Zentren befolgt. Hierdurch ist die chirurgische Therapie des malignen Melanom in den letzten 15 Jahren immer zurückhaltender geworden. Der wichtigste Parameter für die Empfehlung der operativen Strategie ist die Tumordicke nach Breslow. In das aufgeführte Konzept fließen jedoch auch weitere prognostisch bedeutsame Faktoren ein:

Prognose orientierte operative Strategie:

<i>Tumordicke</i>	<i>Resektionsabstand</i>
Melanoma in situ (pTis, Clark Level I)	1 cm
Breslow < 1 mm	1 - 2 cm ¹
Breslow 1 - 4 mm	2 - 3 cm ¹
Breslow > 4 mm	3 cm

(¹ Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie z.B. Ulzeration gilt der nächst größere Sicherheitsabstand)

Die bioptische Exzision sollte bei verdächtigen Pigmentläsionen dreidimensional im Gesunden mit einem Sicherheitsabstand zwischen 0.5-1.0 cm erfolgen. Bei histologisch gesicherter Diagnose eines Melanoms sollte die Nachexzision innerhalb der nächsten 4 Wochen erfolgen. Für Patienten mit niedrigem Metastasierungsrisiko (Tumordicke < 1 mm) wird ein Sicherheitsabstand von 1 cm empfohlen. Für die Gruppe der Patienten mit mittlerem Metastasierungsrisiko (Tumordicke 1 - 4 mm) ist in einer prospektiven Studie gezeigt worden, dass eine Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm ausreichend ist [8].

1.4.2 Adjuvante operative Maßnahmen

Elektive Lymphknoten Dissektion (ELND = elective lymphnode dissection)

Adjuvante operative Maßnahmen und deren Gewinn für den Patienten im klinischen Stadium I werden weiterhin kontrovers diskutiert. Dementsprechend unterschiedlich sind die Empfehlungen der internationalen Literatur zur Rolle der elektiven Lymphknotendissektion, die in der Diskussion der vorliegenden Arbeit abgehandelt ist.

Schildwächter Lymphknoten Dissektion (SLND = sentinel lymphnode dissection)

Bei dieser neueren Methode erfolgt eine intraoperative Markierung (Primärexzision) des ersten drainierenden Lymphknoten (Schildwächter Lymphknoten) aus der lokoregionären Lymphknotengruppe. Dieser wird exzidiert und histologisch schematisiert aufgearbeitet.

Bei histologischem Nachweis einer Metastasierung im Schildwächter Lymphknoten sollte die radikale Lymphknotendissektion der zugehörigen, lokoregionären Lymphknotengruppe erfolgen. Die postoperativen Komplikationen der SLND sind wesentlich geringer als bei einer ELND, die beim metastasenfremden Schildwächter Lymphknoten entfällt. Zwei Studien hierzu ergaben Mikrometastasen im Schildwächter Lymphknoten in 17-21% der Fälle bei Patienten mit dickeren Primärtumoren (< 0.76 mm). In der einen Studie waren bei 5 von 23 Patienten die Schildwächter Lymphknoten befallen [80], in der anderen Studie war dies bei 4 von 22 Patienten der Fall [115]. Ein „Überspringen“ des Schildwächter Lymphknoten bei einer Metastasierung wurde in den beiden Studien nur in knapp 2 % der Fälle nachgewiesen (die lokoregionären Lymphknoten zeigten Metastasen bei fehlender Metastasierung im markiertem Schildwächter Lymphknoten). Dies könnte die These der sequentiellen Metastasierung (erst lymphogen dann hämatogen) stützen, wobei sich der Beginn der regionären Lymphknoten-Metastasierung mit einer primären Absiedlung im Schildwächter Lymphknoten manifestiert. Die Bedeutung der SLND (nur Diagnostik oder auch Therapie?) wird in Kapitel 4 diskutiert.

1.4.3 Konservative Therapien

Radiotherapie (LMM)

Das maligne Melanom gilt als mäßig strahlensensibler Tumor. Nennenswerte Radiotherapeutische Erfolge mit kurativem Ansatz werden nur beim LMM verzeichnet.

Adjuvante Immunotherapien

Ziel der adjuvanten Therapie für definierte Risikogruppen (Patienten mit mittlerem und hohem Metastasierungsrisiko) ist einerseits die Zerstörung eventueller Mikrometastasierungen, andererseits die Verhinderung von Rezidiven. Die Therapie sollte innerhalb 4-6 Wochen nach der Primärexzision erfolgen. Melanome gehören zu den soliden Tumoren mit der höchsten Rate an Spontanremissionen. Dies könnte mit der Immunogenität des Tumors zusammenhängen. Histologisches Korrelat der Regressionszonen innerhalb des Tumors sind Infiltrate aus aktivierten T-Lymphozyten. Die erhöhte Inzidenzrate des malignen Melanoms bei immunsupprimierten Patienten ist ein weiterer Anhalt für seine Immunogenität. Diese Beobachtungen bilden die Rationale für die adjuvanten Immunotherapien mit den folgenden Substanzen:

- Unspezifische Immunostimulation mit Bacille Calmette Guerin (BCG);
- Spezifische Immunostimulation mit Interferonen oder Interleukin-2;
- Aktive spezifische Immunisierung mit Vaccina-Melanomonkolytat.

Chemotherapien / Systemische Applikation

Das Melanom weist eine hohe natürliche Zytostatikaresistenz auf. Dies ist wahrscheinlich der Grund für das mangelnde Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie. Zwar ergab eine retrospektive, randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie mit Vindesin eine Fünfjahresüberlebensrate von 49% gegenüber 28% in der Vergleichsgruppe ohne Therapie [95], mehrere Studien der letzten 3 Jahrzehnte zu Therapien mit Dacarbazin (DTIC) und Methyl-Chloroethyl-Nitrosurea (CCNU) zeigten jedoch keine Verbesserung der Überlebensraten. Die Wirksamkeit von Kombinationen aus Chemo-Immunotherapien wird derzeit durch laufende Studien überprüft.

Lokoregionäre Applikation

Durch die adjuvante, isolierte, hypertherme Extremitätenperfusion mit Melphalan kann zwar die Rate der lokoregionären Rezidive (In-transit-Metastasen) gesenkt werden; die Überlebenszeit wurde aber nicht signifikant beeinflusst. Wegen der bekannten Komplikationen (Toxizität und Langzeitnebenwirkungen) sollte dieses Verfahren in der adjuvanten Situation nicht mehr routinemäßig angewandt werden.

Strahlentherapie

Bisherige Studien zur adjuvanten Radiatio der Lymphknotenareale von Patienten, die eine radikale therapeutische Lymphknotendissektion (TLND) erhielten, erbrachten keine Verbesserung der Lokalrezidiv- oder Überlebensraten.

1.4.4 Operative Therapie im Stadium der Metastasierung

Therapeutische Lymphknoten Dissektion (TLND = therapeutic lymphnode dissection))

An der Indikation zur TLND bei Patienten mit klinisch verdächtigen oder histologisch verifizierten Lymphknotenmetastasen besteht heute kein Zweifel mehr. Die frühzeitige Entfernung von lokoregionären Metastasen kann bei einem Teil der Patienten zur Heilung führen. Eine Studie zeigte eine 10-Jahres-Überlebensrate von über 40% bei Befall nur

eines Lymphknotens bzw. 26% bei Befall von 2-4 Lymphknoten [7]. Eine andere Studie ermittelte eine durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate von 38% der Patienten nach TLND. Die 5-Jahres-Überlebensrate in einer anderen Studie von Patienten mit dünnen Melanomen und nur einem befallenen Lymphknoten betrug sogar bis zu 79% [83].

Solitäre viszerale Metastasen

Solitäre viszerale Metastasen sollten nach Möglichkeit ebenfalls entfernt werden, da ihre frühzeitige Exzision in Einzelfällen eine erhebliche Lebensverlängerung bewirken kann.

1.4.5 Palliative Therapie bei multipler Fernmetastasierung

Die Prognose bei Fernmetastasierung ist fast ausschließlich infaust. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt etwa 6 Monate. Standardtherapien der palliativen Maßnahmen beim metastasierten Melanom sind operative, strahlen- und chemotherapeutische Therapieverfahren. Studien zu Chemotherapien (Mono- u. Poly-Chemo u./o. Immunotherapien) konnten keine statistisch signifikante Erhöhung der Überlebenszeiten von Melanompatienten belegen [55]. Derzeit eingesetzte Chemotherapeutika sind Fotemustine, Dacarbazin, Carmustin, Cisplatin, Vindesin. Die Remissionsrate bei Chemotherapie mit Dacarbazin liegt bei 25 % mit einer Heilungsrate von praktisch 0% [4]. Die Remissionsraten der übrigen genannten Substanzen liegen zwischen 15-25 %. Auch durch Polychemotherapien konnte keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten erzielt werden.

1.4.6 Supportive Therapie

Aufgabe der supportiven Therapie ist es eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zu gewährleisten. Hierzu zählen die antiemetische Therapie unter Chemotherapien, die Schmerztherapie bei fortgeschrittener Metastasierung und die Therapie mit Kortikoiden bei Hindrucksymptomatik durch zerebrale Metastasen. Auch die anxiolytische oder antidepressive Medikation zählt zu den supportiven Therapien, ebenso wie alle nicht-medikamentösen Maßnahmen die zur Verbesserung des körperlichen und psychischen Befindens des Patienten beitragen können.

1.5 Nachsorge des malignen Melanoms

Unter Melanomnachsorge wird im Allgemeinen die postoperative, ambulante, kontinuierliche, medizinische und psychosoziale Betreuung der Patienten mit nicht-metastasiertem und metastasiertem Melanom bis zur Heilung oder zum Tod verstanden.

Die Nachsorge sollte folgende Aufgaben erfüllen:

- Kontinuierlichen Betreuung in risikoadaptierten Zeitabständen
- Früherkennung der Progression / Feststellung der Tumorfreiheit (Staging s.o.)
- Überwachung des Pigmentsystems / Detektion von Zweitmelanomen
- Rehabilitation / psychosoziale Betreuung der Patienten
- Therapieüberwachung / Sterbebegleitung der Patienten
- Datensammlung / Dokumentation der Krankheitsverläufe / Qualitätssicherung

Der finanzielle Aufwand eines Nachsorgeprogrammes und die möglichen psychischen Belastungen (wiederholte Konfrontation mit der Tumorerkrankung) der Patienten haben zwar zu einer kontroversen Diskussion über den allgemeinen Nutzen der Nachsorge geführt; jedoch abgesehen vom individuellen Gewinn einer psychosozialen Betreuung des Patienten mit der potentiell, infausten Diagnose Melanom, kann die frühzeitige Detektion lokoregionären Metastasen im Einzelfall sogar lebensrettend sein.

1.6 Prävention

Der Prävention kommt eine herausragende Bedeutung im Kampf gegen das maligne Melanom zu. Ihr Zweck ist es die Entstehung eines Melanoms zu vermeiden bzw. den Tumor im Frühstadium zu erkennen. Nur durch eine systematische Verbesserung der Früherkennung lassen sich die Heilungschancen dieses Tumors erhöhen. Die Prävention des Melanoms lässt sich in die primäre und sekundäre Prävention unterteilen.

Primäre Prävention

Durch Aufklärungskampagnen soll die Bevölkerung über die exogenen Risikofaktoren (z.B. Sonnenexposition / Freizeitverhalten) informiert werden. Ziel der Kampagnen ist es, einen Bewusstseinswandel in der Bevölkerung zu erreichen; insbesondere was Sonnenexposition im Kindes- und Jugendalter angeht. Dadurch sollte langfristig eine Stabilisierung oder gar Senkung der Inzidenz erzielt werden können.

Sekundäre Prävention

Sie ist als Früherkennung des Melanoms definiert und soll der Metastasierung bzw. der Tumorprogression zuvorkommen. Die Kampagnen richten sich neben der generellen Bevölkerung an spezielle Zielgruppen. Dies sind alle Mitarbeiter im öffentlichen Gesundheitswesen, insbesondere diejenigen die in der primären Patienten Versorgung tätig sind (Hausärzte, niedergelassene Hautärzte, Pflegekräfte, etc.). Die erste erfolgreiche flächendeckende Aufklärungskampagne in Deutschland wurde 1989 durchgeführt [20]. Nicht zuletzt durch die präventiven Aktivitäten ist die durchschnittliche Tumordicke in Deutschland in den Jahren von 1983 bis 1993 deutlich gesunken [42].

1.7 Prognose

Bei Tumoren ist der wichtigste prognostische Faktor in der Regel das Ausmaß der Tumorausbreitung (Primärtumor und Metastasierung). Hierzu gehört der größte Durchmesser des Primärtumors. Beim malignen Melanom ist dies die größte vertikale Tumordicke, gemessen vom Stratum granulosum bis zur tiefsten Ausdehnung in die Haut bzw. darunterliegende Strukturen [21]. Für die Einteilung des malignen Melanoms stehen mehrere Systeme, basierend auf der TNM Klassifikation, zur Verfügung, die im Folgenden tabellarisch aufgeführt werden. In Europa hat sich die TNM Klassifikation der UICC (Union Internationalis Contra Cancrum) von 1987 durchgesetzt und wurde auch schon in Japan für die Klassifizierung des malignen Melanoms angewandt [113].

Tabelle 1.7.1a TNM Klassifikation der **UICC 1987**

pT	Primärtumor¹
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Primärtumor
pTis	Melanoma in situ mit Clark - Level I (Breslow entfällt)
pT1	Tumordicke < 0,75 mm und /oder Clark - Level II ¹
pT2	Tumordicke 0,76 - 1,5 mm und /oder Clark - Level III ¹
pT3	Tumordicke 1,51 – 4,0 mm und /oder Clark - Level IV ¹
pT4(a)	Tumordicke > 4,0 mm und /oder Clark - Level V ¹
pT4(b)	Satellitenmetastasen innerhalb von 2 cm vom Primärtumor

¹Bei Diskrepanzen zwischen Tumordicke und Clark - Level richtet sich die pT-Kategorie jeweils nach dem ungünstigsten Befund

Tabelle 1.7.1b TNM Klassifikation der **UICC 1987**

N	Regionäre Lymphknoten
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung in irgendeinem regionäre Lymphknoten
N2	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung in irgendeinem regionäre Lymphknoten und /oder In-transit-Metastasen ²
N2(a)	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
N2(b)	In-transit-Metastase(n)
N2(c)	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung und In-transit-Metastase(n)

²In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen

Tabelle 1.7.1c TNM Klassifikation der **UICC 1987**

M	Fernmetastasen
MX	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1(a)	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten
M1(b)	viszerale Metastasen

Tabelle 1.7.1d Stadieneinteilung des Melanoms **UICC 1987**

Stadium	pT	N	M
Stadium I	pT1, pT2	N0	M0
Stadium II	pT3	N0	M0
Stadium III	pT4	N0	M0
	jedes pT	N1, N2	M0
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1

Die Kommission Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) hat mit der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) einen Vorschlag in Anlehnung an die TNM Klassifikation der UICC 1987 formuliert [89].

Tabelle 1.7.2a TNM Klassifikation nach Empfehlung der **DDG** und **ADO 1994**

pT	Primärtumor¹
pT1	Tumordicke < 0,75 mm bei fehlender Angabe zur Tumordicke Invasionsevel II
pT2	Tumordicke 0,76 - 1,5 mm bei fehlender Angabe zur Tumordicke Invasionsevel III
pT3	Tumordicke 1,51 - 4,0 mm bei fehlender Angabe zur Tumordicke Invasionsevel IV
pT4	Tumordicke > 4,0 mm bei fehlender Angabe zur Tumordicke Invasionslevel V
pTa ¹	Satellitenmetastasen innerhalb von 2 cm vom Primärtumor (bzw. Lokalrezidiv nach Entfernung mit Sicherheitsabstand)
pTb ¹	In-transit-Metastasen vor der regionären Lymphknotenstation

¹Die Attribute a und b sollten, soweit vorhanden, jedem pT (pT1-4) hinzugefügt werden.

Tabelle 1.7.2b Stadieneinteilung der **DDG** und **ADO 1994**

Stadium	pT	N	M
Stadium Ia	pT1 (< 0,75 mm)	N0	M0
Stadium Ib	pT2 (0,76 - 1,5 mm)	N0	M0
Stadium IIa	pT3 (1,51 – 4,0 mm)	N0	M0
Stadium IIb	pT4 (> 4,0 mm)	N0	M0
Stadium IIIa	pTa ¹ , pTb ²	N0	M0
Stadium IIIb	jedes pT	N1, N2	M0
Stadium IV	jedes pT	Jedes N	M1

¹Satellitenmetastasen; ²In-transit-Metastasen.

Des Weiteren gibt es eine revidierte Version des American Joint Committee on Cancer (AJCC 1992) zur Stadieneinteilung des malignen Melanoms, welche hauptsächlich in den Vereinigten Staaten von Amerika angewandt wird [54].

Tabelle 1.7.3 Stadieneinteilung des Melanoms; revidierte Fassung des **AJCC 1992**

Stadium	Kriterium	TNM
Stadium I	Primärtumor < 0,75 mm oder Level II*	pT1N0M0
Stadium I	Primärtumor 0,76 - 1,5 mm oder Level III*	pT2N0M0
Stadium II	Primärtumor 1,51 - 3,0 mm oder Level IV*	pT 3a N0M0
	Primärtumor 3,0 - 4,0 mm oder Level IV*	pT 3b N0M0
Stadium II	Primärtumor > 4,0 mm oder Level V*	pT 4a N0M0
	Satellitenmetastasen innerhalb von 2 cm des Primärtumors	pT 4b N0M0
Stadium III	N1: regionäre Lymphknotenmetastasen < 3cm; N2a: Jedes pT; regionäre Lymphknotenmetastasen > 3cm; N2b: In-transit-Metastasen; N2c: beides liegt vor (N2a und N2b)	N1,N2a-c M0
Stadium IV	M1a: cutane, subcutane oder lymphogene Mestastasen jenseits der regionalen Lymphknotenstation; M1b: viszerale Metastasen	jedes T, jedes N, M1a oder M1b

*Stimmen Tumordicke und Invasionslevel innerhalb der T-Kategorie nicht überein, entscheidet jeweils der ungünstigere Befund.

Sicherlich wird keines der genannten TNM Systeme einem komplexen Tumor, mit seiner vielfältigen Klinik und seinen unterschiedlichen prognostischen Faktoren, wie dem malignen Melanom vollständig Rechnung tragen. Ein System welches alle bedeutsamen prognostischen Faktoren berücksichtigen würde, wäre wahrscheinlich schwer überschaubar und wenig praktikabel.

Prognose im Stadium des Primärtumors

Die prognostisch bedeutsamen Faktoren, von Patienten mit malignem Melanom im Stadium des Primärtumors, sollten in die individuelle Planung der Therapie für den Patienten einbezogen werden. In den letzten zwei Jahrzehnten sind neben der Tumordicke nach Breslow und dem Clark Level zahlreiche weitere Faktoren diskutiert worden, die einen prognostisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit malignem Melanom im lokalisierten Stadium haben könnten. Hierzu gehörten der histologische Subtyp des Tumors, das Alter der Patienten, das Geschlecht der Patienten, die Tumorlokalisation, sowie die Ulzeration des Tumors [5, 112, 85, 53, 96, 73, 28, 41, 9]. Zwei weitere histologische Indikatoren mit prognostischer Relevanz sind der Mitose Index nach Clark (Mitosezahl / mm²) [26] und der Prognose Index nach Schmöckel (Tumordicke x Mitose Index) [104].

Prognose im Stadium der Metastasierung

Die Zehn-Jahres-Überlebensrate (10-J-ÜLR) beträgt bei Patienten mit Satelliten- und in-transit-Metastasen ca. 25-40% [46]. Patienten mit lokoregionärer Lymphknoten-Metastasierung haben bei frühzeitiger Entfernung einzelner Lymphknoten-Metastasen eine 10-J-ÜLR von 20-40% [7,45]. Im Stadium der Fernmetastasierung beträgt die 10-J-ÜLR nur 3% [53].

1.8 Ultraschall in der Dermatologie

1.8.1 Physikalische Grundlagen

Definition des Ultraschalls

Schall ist eine Form der Energie, die sich als Schwingungen innerhalb eines Mediums ausbreitet. Der Transport der Schallwellen ist dabei an das Medium, seine Struktur und seine chemischen und physikalischen Eigenschaften gebunden. Dies unterscheidet den Schall von anderen Energieformen wie Licht-, Röntgen- und elektromagnetischen Wellen, deren Ausbreitung nicht gebunden ist an die Materie, die sie durchdringen [82].

Schallwellen und ihre Ausbreitung

Im menschlichen Körper breiten sich Ultraschallwellen prinzipiell wie in Flüssigkeiten aus. Die Schallwellen durchdringen das Medium als mechanische Schwingungen in Längsrichtung von ihrer Quelle und werden Longitudinalwellen genannt. Nur der menschliche Knochen bildet eine Ausnahme. Hier treten, ebenso wie in anderen Festkörpern, neben den Longitudinalwellen auch Transversalwellen auf. Die Ausbreitung des Schalls erfolgt durch Schwingen der Moleküle um ihre Ruhelage, wobei die Energie jeweils auf die benachbarten Moleküle übertragen wird.

Schallgeschwindigkeit/Schallintensität

Die Schallgeschwindigkeit (m/s) hängt genau wie der Schallwiderstand ($\text{g/cm}^3 \times \text{s}$) von der Dichte des Mediums ab [56]. Im Allgemeinen gilt: Je dichter das Medium um so größer der Schallwellenwiderstand und desto höher die Schallgeschwindigkeit (Beispiele in Tab. 1.8.1). Die Schallintensität (Watt/m^2) ist diejenige Energie, die in bestimmter Zeit durch eine definierte Fläche hindurch tritt. Sie hängt von der Impulsstärke des Schallgenerators ab.

Tabelle 1.8.1

Schalldichte, -widerstand, und -geschwindigkeit in unterschiedlichen Medien.

	Dichte	Schallwiderstand	Schallgeschwindigkeit
Medium	(g/cm ³)	(g/cm ³ x s)	(m/s)
Luft	0,0013	0,0043 x 10 ⁵	330
Wasser	0,9982	1,49 x 10 ⁵	1492
Leber	1,04	1,63 x 10 ⁵	1570
Tumoren	1,03 - 1,06	1,57 - 1,64 x 10 ⁵	1522 - 1550

Ausbreitungsphänomene des Ultraschalls

1. Reflexion

Vorrangig für die Ultraschalldiagnostik sind die Phänomene Reflexion und Absorption. An den Grenzflächen von Geweben verschiedener Schallwiderstände werden Schallwellen reflektiert. Einfallswinkel gleich Ausfallswinkel (Reflexionswinkel) ist das Gesetz, welches für alle Reflexionen gilt. Die Reflexion ist umso stärker, je größer die Differenz zwischen den Schallwiderständen. Der Schallwiderstand z lässt sich auch als Produkt der Dichte δ und der Schallgeschwindigkeit c mit folgender Formel darstellen: $z = \delta \times c$. Das Verhältnis der Schallwiderstände kann durch den Reflexionskoeffizienten [71] ausgedrückt werden:

$$R = \sqrt{\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1}}$$

Reflexion tritt auf, wenn $Z_1 > Z_2$ ist. Bei einer Wasser (Z_1) / Luft (Z_2) Grenze ist der Reflexionskoeffizient aufgrund der hohen Differenz zwischen Z_1 und Z_2 sehr groß, so dass annähernd Totalreflexion entsteht.

2. Brechung

Zweitrangig sind die Phänomene Brechung und Dämpfung. Bei der Brechung tritt ein Teil der Schallwellen an Grenzflächen zweier unterschiedlich dichter Medien in das andere Medium über und wird hierbei in Richtung des dichteren Mediums gebrochen.

3. Dämpfung

Zur Dämpfung der Schallwellen in einem Medium und damit zum Verlust ihrer Intensität führt die Absorption und Streuung. Der Hauptanteil der Dämpfung entfällt auf die Absorption [72].

a) Absorption

Die Bewegungsenergie der Schallwellen wird durch innere Reibung im Ausbreitungsmedium in Wärmeenergie transformiert. Mit steigender Frequenz der Schallwellen nimmt die Absorption zu und hierdurch die Eindringtiefe ab. Diese Abnahme der Ultraschallintensität erfolgt exponentiell und wird in Dezibel gemessen. Bei Geräten mit 20-MHZ-Schallköpfen liegt derzeit ein guter Kompromiss aus benötigter Eindringtiefe und Auflösungsqualität vor.

b) Streuung

Die Streuung ist für das Ausmaß der Dämpfung von sekundärer Bedeutung. Sie ist jedoch wesentlich an der Entstehung von Störeffekten beim Bildaufbau verantwortlich. Durch Reflexion der Ultraschallwellen an Strukturen und Zellverbänden in der Größenordnung der Wellenlängen kommt es zur ungerichteten Streuung der Schallwellen. Diese unerwünschten Echos können die regulären Signale überlagern oder erhebliche Interferenzen erzeugen. Das erwünschte Echo kann hierdurch extrem abgeschwächt oder fälschlich verstärkt werden. Dies muss bei der Beurteilung der Bilder berücksichtigt werden.

Technik der Schallerzeugung und des Schallempfangs

Ultraschall lässt sich durch Umkehrung des piezoelektrischen Effekts erzeugen: durch Anlegen einer definierten Spannung an ein Kristall bzw. eine Keramik verformen sich diese und geben einen Impuls ab und schwingen in ihre Ruhelage zurück. Im Ultraschallwandler befindet sich eine Keramik (z.B. Blei-Zirkonat-Titanat) mit der sich Ultraschallimpulse ganz bestimmter Frequenzen und Intensitäten erzeugen lassen. Die erzeugte Frequenz eines Ultraschallwandlers hängt ab a) von der Dicke der Piezokeramik, b) von der „akustischen“ Brennweite, c) von dem Durchmesser des Schallfeldes und der Frequenz des monozyklischen Anregungsimpulses. Die Geräte in der sonographischen Diagnostik arbeiten mit einer gepulsten Schwingungsanregung. Durch den Anregungsimpuls wird ein kurzer Wellenzug ausgesandt. Solche „Wellenpakete“ bestehen in der Regel aus 3 - 5 Wellenlängen und dauern nur wenige Mikrosekunden. Sofort nach dem Impuls wird der Schwingerkristall auf Null gedämpft und fungiert nun ca. das tausendfache der Zeitdauer des Impulses als Empfänger (z.B. bei Pulsbetrieb mit 1 kHz). Die reflektierten Schallwellen werden vom Ultraschallwandler empfangen und durch den piezoelektrischen Effekt in elektrische Signale transformiert.

Die Piezokeramik des Schallkopfes (Ultraschallwandler) muss stark gedämpft sein, um den störenden Effekt von Nachschwingungen und Reflexionen innerhalb des Schallkopfes zu minimieren. Durch diese beabsichtigte Dämpfung verändert sich das Frequenzmuster eines Impulses. Es liegt kein homogenes Frequenzbild vor, sondern ein Frequenzspektrum mit spindelförmigen Verlauf seines Frequenzbandes. Eine Frequenzangabe von 20 MHz für einen Schallkopf im Puls - Echo Betrieb bezieht sich somit auf die mittlere Frequenz seines Frequenzspektrums, welches sich im Idealfall symmetrisch um die mittlere Frequenz gruppiert.

Axiales und laterales Auflösungsvermögen

1. Axiales Auflösungsvermögen

Die Fähigkeit zwei beieinander liegende Punkte getrennt zu registrieren, wird als Auflösungsvermögen bezeichnet. Axiales Auflösungsvermögen bezieht sich auf 2 Punkte die in Richtung der Schallausbreitung hintereinander liegen. Berechnen lässt sich das axiale Auflösungsvermögen über die Gleichung: $\lambda = C \cdot T : 2$ (λ = Auflösungsvermögen, C = Schallgeschwindigkeit, T = Impulsdauer). Für eine Impulsdauer von 10^{-9} sec. und einer Schallgeschwindigkeit von 1600 m / sec. beträgt das errechnete axiale Auflösungsvermögen 0.080 mm bzw. 80 μ m. Eine Überlappung von 2 reflektierten Schallwellen, die in kurzem Abstand hintereinander liegen, wird unwahrscheinlicher je kürzer die Länge des Anregungsimpulses ist. Durch die Qualitätsteigerung der Dämpfung erhöht sich demzufolge das axiale Auflösungsvermögen. Das axiale Auflösungsvermögen lässt sich durch höhere Frequenzen weiter verbessern. Je höher die erzeugten Frequenzen umso kürzer werden die Wellenlängen des Anregungsimpulses (bei konstanter Schallgeschwindigkeit des untersuchten Mediums). Dem sind aber Grenzen durch die benötigte Eindringtiefe gesetzt. Bei Frequenzen über 50 MHz wäre die Eindringtiefe aufgrund der starken Absorption bereits zu klein für die dermatologische Sonographie.

2. Laterales Auflösungsvermögen

Laterales Auflösungsvermögen bedeutet die Diskriminierung zweier Punkte, die nebeneinander in einer, zur Schallrichtung senkrechten, Ebene liegen. Je breiter der Durchmesser des Schallfeldes, um so schlechter werden die zwei Punkte voneinander unterschieden.

Bündelt man die im Nahfeld annähernd parallel verlaufenden Schallwellen durch eine „akustische“ Linse, so wird im Fokus (sog. „akustischer“ Brennpunkt) eine Konvergenz und damit eine Verkleinerung des Schallfelddurchmessers erzielt, wodurch sich das laterale Auflösungsvermögen verbessert. Die Geräte sollten so eingestellt werden, dass der interessierende Bereich (sog. Region of interest) im Fokus liegt. Für die sonographische Diagnostik in der Dermatologie ist die Darstellung eines bestimmten Tiefenbereiches in der Haut (sog. imaging range im B - scan) nötig. Dies wird durch die erforderliche Eindringtiefe (sog. depth of field) mittels entsprechender Frequenzen gewährleistet. Die Eindringtiefe wird umso kleiner, je höher die Frequenz ist. Mit zunehmender „akustischer“ Brennweite (sog. focal length) und größerem Schallfelddurchmesser (aperture diameter) wird die Frequenz niedriger. Für die dermatologische Sonographie muss also ein Kompromiss zwischen ausreichender Eindringtiefe und einem guten lateralen und axialen Auflösungsvermögen gefunden werden. Schallköpfe mit einer mittleren Frequenz von 20-MHz stellen derzeit einen guten Kompromiss dar.

Darstellungsarten des Ultraschalls (A - Mode / B - Mode)

1. Amplitude Mode = A - Mode

Das A - mode Verfahren ist die Grundlage aller sonographischen Verfahren. Der Abstand zwischen Schallkopf und reflektierender Gewebsstrukturen der Haut errechnet sich aus der Zeit, die der Schall für den Hin - und Rückweg vom Schallkopf zum reflektierenden Struktur benötigt. Die jeweiligen Abstände (in Millimetern) der verschiedenen Schichten zum Schallkopf lassen sich durch die Laufzeiten bei bekannter Schallgeschwindigkeit bestimmen. Die optische Darstellung des Signals erfolgt im Koordinatensystem auf dem Gerätemonitor. Der Zeitachse (x-Achse) entsprechen die jeweiligen Entfernungen der Schichten zum Schallkopf. Der Reflexionsstärke (y-Achse) entspricht die Höhe der Amplitude, die umso höher ist, je intensiver das reflektierte Signal registriert wird. Die Auswertung der Signale erfolgt direkt am Bildschirm, bzw. später von einer archivierten Abbildung des Signals (z.B. Photographie, gespeichertes Bild).

2. Brightness - Mode = B - Mode

Zur Darstellung im B-Mode wird die Intensität der Echos nach elektronischer Aufarbeitung in Helligkeitsstufen umgesetzt. Je stärker die Reflexion umso heller der abgebildete Lichtpunkt.

Das Bild setzt sich aus mehreren linear eng nebeneinanderliegenden Lichtpunktzeilen zu einem zweidimensionalen Schnittbild (B-Mode Bilder) der Haut zusammen. Hierzu fährt ein mechanisch (Sektorscanner) oder elektrisch (Wandlerarray) gesteuerter Schallkopf die Hautoberfläche linear ab. Reflexmuster bestimmter Strukturen im zweidimensionalen B-Mode Bild können dann mit entsprechenden Strukturen im histologischen Schnitt der zuvor untersuchten Hautregion verglichen werden.

1.8.2 Ultraschallwirkung auf den Organismus

Biologische Wirkungen sind Teratogenität, Mutagenität, Nekrose, Blutung, Entzündung und Immunsuppression. Diese Wirkungen des Ultraschalls entstehen durch die physikalischen und chemischen Primärwirkungen:

Kavitation

Das Phänomen der Gasblasenbildung durch Ultraschalleinwirkung wird Kavitation genannt. Beim Kollaps dieser Blasen kann es zu hohen Temperaturen und Druckbelastungen in der unmittelbaren Umgebung, mit Zerstörung des umgebenden Gewebes kommen.

Microstreaming

Kollabiert eine Gasblase nicht sondern wird durch die weitere Ultraschallwirkung in Schwingungen versetzt, entsteht das sog. Microstreaming. Durch diesen Effekt kann es ebenfalls zur Zellschädigung kommen. Das Microstreaming tritt nur im Dauerschallbetrieb und bei sehr hohen Schallintensitäten auf. Für den Echo-Impuls Betrieb spielt es keine Rolle.

Chemische Wirkung

Ultraschall ist in der Lage Makromoleküle zu depolarisieren oder zu fraktionieren. Hierfür ist jedoch eine extrem hohe Schallenergie und eine große räumliche Ausdehnung der Moleküle nötig. Hierbei kann es auch zur Bildung von Radikalen kommen, welche neue chemische Reaktionen auslösen. Auch diese Phänomene treten erst im Dauerschallbetrieb und bei hohen Schallintensitäten auf.

Wärmewirkung

Durch die Absorption der Ultraschallenergie kommt es zur Wärmebildung in Geweben. Sie hängt von der Schallintensität, der Schalldauer und dem Absorptionsgrad ab, welcher mit steigender Frequenz zunimmt. Das Ausmaß der Wärmebildung hängt von der Perfusion des beschallten Gewebes ab; je stärker seine Perfusion um so schwächer der thermische Effekt. Das „Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine“ hat die wissenschaftliche Erforschung der Nebenwirkungen des Ultraschalls im diagnostischen Einsatz 1983 mit der Feststellung der klinischen Sicherheit („statement of clinical safety“) abgeschlossen. Demzufolge sind biologische Wirkungen im MHz-Bereich mit Intensitäten unter $100\text{mW}/\text{cm}^2$ weitestgehend ausgeschlossen. Zwar gibt die „Federal Drug Association“ (FDA) eine maximale Sendeleistung von Schallköpfen im diagnostischen Einsatz von 350mW an; dies bezieht sich aber auf den Betrieb im Dauerschall. Beim Impuls-Echo-Betrieb kommt es zu Intensitäten die im Promillebereich der maximalen Sendeleistung liegen. Der Einsatz des Ultraschalls in der dermatologischen Sonographie scheint daher keine schädigende Wirkung auf den Organismus zu haben.

1.8.3 Hochauflösende Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie

Entwicklung der dermatologischen Sonographie

In der Medizin wird die Sonographie bereits seit Jahrzehnten zur abdominalen Exploration eingesetzt. Die Dermatologie hat dieses Verfahren seit knapp 20 Jahren für sich entdeckt. Pioniere auf diesem Gebiet waren Alexander und Miller, die Messungen der Hautdicke im A - Mode mit einem unfokussierten 15-MHz-Schallkopf im Vergleich zu einem etablierten radiologischen Verfahren durchführten [1]. In weiteren Studien hat sich Wasser als geeignetes Medium für die Ankopplung des Ultraschalls an die Haut erwiesen [81, 120]. Ohne Kopplungsmedium käme es an der Grenze Schallkopf / Haut wegen der umgebenden Luft zu extremen Reflexionen, die eine Messung unmöglich machen würden. Weitere Pionierarbeit wurde von Breitbart und Rehenning auf dem Gebiet der Ultraschalldiagnostik maligner Melanome geleistet [19]. In den Achtziger Jahren haben sich die Prototypen kontinuierlich verbessert; mit steigender Frequenz der entwickelten Schallköpfe nahm auch die Qualität der Auflösung zu [40, 94, 88]. Breitbart war auch an der Entwicklung eines 20-MHz-Ultraschallgerätes (DUB 20, Taberna pro medicum, Germany) für den A-, B- und M-Mode Betrieb beteiligt, und führte Studien zu dessen Einsatzmöglichkeiten in der Dermatologie durch [18].

Geräte

Als 20-MHz-Ultraschallgeräte für die Routinediagnostik in der dermatologischen Sonographie sind zwei Modelle zur Zeit marktführend. Einerseits das Dermascan C, Cortex Technology, Hadsund Dänemark, andererseits das DUB20 S, Taberna pro medicum, Lüneburg, Deutschland. Beide Geräte arbeiten im Quasi-Real-Time-Modus mit einem motorgesteuerten Linearscanner und einer Wasservorlaufstrecke von ca. 12 mm. Ein fokussierter Ein-Element-Keramik-Transducer ermöglicht bei beiden Modellen eine axiale Auflösung von ca. 80 µm und eine laterale Auflösung von ca. 200 µm.

Einsatzgebiete

Neben der Tumordickenmessung und Diagnostik kutaner Melanomfiliae stellen Therapiekontrollen bei externer Steroidapplikation und Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit einer progressiven systemischen Sklerodermie [106] weitere Einsatzmöglichkeiten des Ultraschalls in der Dermatologie dar. Auch entzündliche und allergische Testreaktionen der Haut wurden bereits mit Ultraschall untersucht [107, 39].

Schallgeschwindigkeiten der Haut

Für die Bestimmung von Strukturen und Durchmessern pathologischer Hautstrukturen wird die Transitzeit des Ultraschallimpulses durch das untersuchte Gewebe gemessen. Mit Hilfe der Schallgeschwindigkeit lässt sich die vom Ultraschall durchlaufene Gewebestrecke nach folgender Formel errechnen: $v \times \Delta t = \Delta s$ (*Geschwindigkeit x Zeitspanne = Wegstrecke*). Für die Haut wurden in einer Promotionsarbeit Schallgeschwindigkeiten im Bereich von 1580-1640 m/s ermittelt [36]. Dieser Bereich wurde durch eine andere Arbeit zur Ultraschallgeschwindigkeit in der Haut mit einem Wert von 1605 m/s bestätigt [35]. Eine weitere Studie ergab eine Geschwindigkeit des Ultraschalls in der Haut von 1580 m/s [92]. Dieser Wert wurde auch für die Berechnung der sonometrischen Tumordicke in der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegt.

1.8.4 Ultraschallcharakteristik der Haut und des malignen Melanoms

Normaler Hautbefund

In der 20-MHz-Sonographie zeigt die normale Haut einen Aufbau aus drei Zonen: 1) Eingangsecho, 2) Korium und 3) Subkutis. Das echoreiche Eingangsecho wird einerseits durch den Impedanzsprung an der Grenze Wasser / Epidermis, andererseits durch starke Interferenzen (Streuung und mehrfache Reflexionen des Signals) im Nahfeld der Epidermis verursacht.

Mit der 20-MHz- Sonographie ist die Epidermis im Eingangsecho der Haut wegen der ungenügenden Auflösung bei dieser Frequenz nicht zu differenzieren. Eine Ausnahme bildet die Leistenhaut (palmar und plantar). Hier stellt sich die Epidermis als echoarme Schicht dar, die bis zu 1 mm dick sein kann. Sie ist von zwei echoreichen Schichten umgeben. Die oberste Schicht entspricht dem Eingangsecho, die untere Schicht repräsentiert die Dermo-Epidermale Junctionzone. Bei höheren Frequenzen (40-100 MHz) mit höherer Auflösung gelingt eine Differenzierung der Epidermis auch in der Felderhaut [116]. Das Korium ist vorwiegend echoreich und grenzt sich scharf gegen die echoarme Subkutis ab. Haarfollikel erscheinen als parallele echoarme Bänder, wenn sie longitudinal geschallt werden und als runde Strukturen, wenn sie transversal getroffen werden [39]. In der echoarmen Subkutis stellen sich vereinzelt echoreichere Strukturen dar; sie entsprechen Bindegewebszügen oder Gefäßverbänden. Diese Charakteristika werden gleichermaßen von anderen Arbeitsgruppen beschrieben [11, 88, 94].

Das maligne Melanom im Ultraschall

Im Allgemeinen stellen sich Hautumoren echoarm dar [11]. Dies gilt für spinözelluläre Karzinome, Basalzllkarzinome und für maligne Melanome, aber auch für Naevuszellnaevi. Basalzllkarzinome zeigen neben der Echoarmut gelegentlich flauere Binnenechos. Eine dorsale Schallverstärkung ließ sich bei soliden Basalzllkarzinomen besonders häufig beobachten. Dies wird durch eine verminderte Absorption des Ultraschalls in den homogenen Strukturen des soliden Basalzllkarzinoms verursacht. Andererseits findet sich bei Basalzllkarzinomen gelegentlich eine dorsale Schallabschwächung. Sie wird durch krustige und hyperkeratotische Auflagerungen bedingt, die zu einer vermehrten Absorption oder Reflexion des Ultraschalls führen [59]. Eine sichere Differenzierung der echoarmen Tumoren ist in der zweidimensionalen Sonographie (B-Mode) nicht möglich. Es gibt jedoch interessante Ansätze mittels der Echo-Densiometrie die Differenzierung von Naevi und Melanomen zu prüfen [58].

a) das maligne Melanom in der zweidimensionalen Sonographie (B-Mode)

Das Eintrittsecho an der Grenzfläche Wasser / Tumor zeigt sich als echoreiche bandförmige Zone über dem Tumoreal. Bei ulzerierten Melanomen kann das Eintrittsecho unterbrochen oder verdünnt sein.

Noduläre Melanome oder Melanome mit nodulärem Anteil können im Randbereich ebenfalls eine Unterbrechung des Eintrittsechos aufweisen. Dies liegt an dem großen Reflexionswinkel wegen der schrägen Randflächen des exophytischen Tumoranteils. Die Streuung des Signals ist hierbei zu groß, um vom Schallkopf noch registriert werden zu können. Weicht der Einfallswinkel des Ultraschalls nur 2° von der Senkrechten zur untersuchten Grenzfläche ab, so werden nur noch 6% der einfallenden Ultraschallintensität vom Empfänger registriert [122]. Der Schallkopf sollte bei der Untersuchung deshalb stets senkrecht zur Haut positioniert sein. Im Gegensatz zu der Heterogenität bei Basalzellkarzinomen, zeigt sich das Tumorareal des malignen Melanoms in der zweidimensionalen Sonographie (B-Mode) meistens als elliptische echoarme bis echoleere Zone, die sich in der Regel scharf gegen das Korium abgrenzen lässt. Dies ist von mehreren Autoren einheitlich beschrieben worden [18, 34, 39, 48, 47, 58, 100, 116].

b) das maligne Melanom in der eindimensionalen Sonographie (A-Mode)

In der eindimensionalen Sonographie (A-Mode) stellt sich das maligne Melanom als echoarme Zone kleiner Amplituden oder als echoleere, Amplituden-freie Zone dar. Das A-Mode Signal des malignen Melanoms lässt sich (analog zur B-Mode Sonographie) in folgende Abschnitte unterteilen:

- 1. Grenze Wasservorlaufstrecke / Epidermis bzw. Tumoroberfläche:* Der Impedanzsprung wird durch eine Gruppe inhomogener größtenteils hoher Amplituden repräsentiert. Eine Abgrenzung der Epidermis oder Tumoroberfläche innerhalb dieser echoreichen Zone ist im A-Mode bei 20 MHz aufgrund der ungenügenden Auflösung nicht möglich.
- 2. Tumorgewebe:* An das Eingangsecho schließt sich eine in der Regel echoarme bis echoleere Zone an, die der Ausbreitung des Tumors in die Haut entspricht.
- 3. Übergang Tumorgewebe / Infiltrationszone:* In einigen Fällen lässt sich eine kleine relativ echoarme Zone, spindelförmig verlaufender Amplituden, im Anschluss an das Tumorgewebe abgrenzen. Die Höhe dieser Amplituden ist deutlich kleiner als die Amplituden des folgenden meist echoreichen Koriums. Diese subtumorale Zone kann histologisch sowohl einem lympho-histiozytären Infiltrat, unterliegenden Anteilen eines zuvor bestehenden Nävus, kleineren Konglomeraten von Tumorausläufern, oder einem Gemisch aus den drei genannten Komponenten entsprechen.

4. *Übergang Tumor (Infiltrat) / angrenzendes Korium oder Subkutis:* Ist das Melanom nicht bis zur Subkutis vorgedrungen, so lässt sich die Tumorgrenze (Infiltratgrenze) häufig deutlich vom unterliegenden Korium abgrenzen. Das Korium wird durch eine unterschiedlich dicke, meist echoreiche Zone dargestellt. Die Amplituden sind in der Regel deutlich höher als in der Tumorzone (und auch Infiltratzone). Auf das Korium folgt die Subkutis, welche sich grundsätzlich echoarm darstellt.

1.9 Fragestellung dieser Arbeit

Idee der Arbeit

Für Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt sind, wäre eine Methode wünschenswert, die eine nicht-invasive, präoperative Schätzung der Tumordicke ermöglicht und zugleich eine prognostische Aussage über den wahrscheinlichen Verlauf der Erkrankung erlaubt. Hierdurch könnte zum Vorteil des Patienten ein verbessertes präoperatives Therapiekonzept ausgearbeitet werden.

Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit enthält die bisher größte veröffentlichte Fallzahl von Patienten mit einem malignen Melanom im Primärstadium bei denen präoperative, sonographische Diagnostik und operative Therapie allein in einer dermatologischen Klinik (Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) durchgeführt wurde. Es wurde eine Nachmessung der sonographischen Tumordicken der malignen Melanome anhand von neu definierten Messkriterien durchgeführt. Die Ergebnisse der Nachbefundung zur Schätzung der sonometrischen Tumordicken sollen einerseits mit den sonometrischen Originalbefundungen, andererseits mit den histometrisch definierten Tumordicken korreliert werden. Hauptsächliches Ziel dieser Arbeit ist jedoch die erstmalig durchgeführte Überprüfung der Validität der Prognose von Patienten mit einem primären malignen Melanom basierend auf der sonometrisch evaluierten Tumordicke, im Vergleich zur Prognose basierend auf der histometrisch bestimmten Tumordicke. Hierzu wurden die Nachsorgedaten der Patienten bis einschließlich 1998 erhoben und aktualisiert. Da die Melanome der Patienten dieser Studie im Zeitraum von 1983 bis 1991 primär exzidiert wurden, liegt für alle Patienten (sofern nicht aufgrund definierter Kriterien ausgeschieden) ein beobachteter Zeitraum der Tumornachsorge von mindestens 5 Jahren, für die meisten Patienten sogar über 10 Jahre vor.

Anhand der erhobenen Daten werden durch statistische Analysen (u.a. Cox-Regressionsanalysen) mögliche prognostische Faktoren wie Alter, histologischer Tumortyp, Level nach Clark, Geschlecht und Tumorlokalisation auf ihre Signifikanz geprüft, um deren prognostische Relevanz für das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zu ermitteln. Hierbei soll insbesondere die prognostische Güte der sonometrisch geschätzten Tumordicke mit derjenigen der histometrisch definierten Tumordicken verglichen werden. Eine derartige Analyse von prognostischen Parametern mit dem direkten Vergleich von zwei (auf unterschiedliche Weise erhobenen) Tumordickenparametern (histometrisch und sonometrisch) anhand eines Patientenkollektivs dieser Größenordnung ist bisher nicht durchgeführt worden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum 01/83 - 02/91 wurden 450 Patienten mit einem malignem Melanom in der Dermatologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg präoperativ sonographiert. Hierbei wurde der maximale vertikale Tumordurchmesser sowohl im A-Mode als auch in den meisten Fällen im B-mode Verfahren ermittelt. Anschließend wurden die Tumoren exzidiert, histologisch aufgearbeitet und klassifiziert. Folgende Daten wurden für die Studie erhoben:

- 1) Name, Geschlecht und Geburtsdatum der Patienten,
- 2) Klinische Diagnose, Tumorlokalisierung, Datum der Primärexzision, histologische Diagnose, Level nach Clark und Tumordicke nach Breslow,
- 3) Datum und Lokalisation der elektiven oder therapeutischen Lymphknotendissektion,
- 4) Überlebenszeit der Patienten Lokalisation und Intervall bis zur ersten Metastasierung des malignen Melanoms,
- 5) Daten der Originalbefundung und der Revision der sonographischen Bilder im A - Mode und B - Mode: sonographischer Untersucher, sonographische Diagnose, sonographisch ermittelte Hautdicke (in mm), Tumordicke (in mm), vorhandenes Infiltrat, falls möglich Angabe der Infiltratdicke (in mm).

In die vorliegende Studie wurden nur jedoch nur Patienten mit einem malignen Melanom im Primärstadium des Tumors aufgenommen. Von den 450 Patienten wurden folgende Patienten von der Studie ausgeschlossen:

- 1) Patienten mit unbekanntem Primärtumor,
- 2) Patienten mit einem im Nachsorgezeitraum entwickelten Zweitmelanom,
- 3) Patienten mit einer Metastasierung des Melanoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors,
- 4) Patienten bei denen wesentliche Daten fehlten (z.B. histologisch bestimmte Tumordicke nach Breslow).

Nach Prüfung der Patientendaten hinsichtlich der genannten Ausschlußkriterien, konnten von den 450 Patienten 380 Patienten eingeschlossen werden; 70 Patienten sind aufgrund der genannten Kriterien ausgeschieden.

2.2 Nachsorgeschema

Alle Patienten mit einem histologisch verifizierten malignen Melanom wurden in das Nachsorgeprogramm der Klinik aufgenommen. Die für diese Studie erhobenen Nachsorgedaten der Patienten erstreckten sich auf den Nachsorgezeitraum von 01/83 bis 05/98. Die Nachsorgezeit beginnt mit dem 1. Tag nach Primärexzision des Tumors. Für das Nachsorgeschema wurden die Patienten in 3 Risikogruppen für eine Metastasierung, abhängig von Tumordicke und -lokalisierung eingeteilt:

1. Gruppe: **niedriges Risiko** für Melanome bis 0,75 mm Tumordicke am Kopf, Hals und Stamm und für Melanome bis 1,5 mm Tumordicke an den Extremitäten
2. Gruppe: **mittleres Risiko** für Melanome von 0,76 bis 3 mm Tumordicke am Kopf, Hals und Stamm und für Melanome von 1,51 bis 4 mm Tumordicke an den Extremitäten
3. Gruppe: **hohes Risiko** für Melanome größer 3 mm Tumordicke am Kopf, Hals und Stamm und für Melanome größer 4 mm Tumordicke an den Extremitäten

Die Zeitintervalle des angewandten Nachsorgeschemas unterteilt nach Risikogruppen für eine Metastasierung der Melanompatienten sind in Tabelle 2.1 aufgeführt.

Tabelle 2.1

Nachsorgeschema unterteilt nach Risikogruppen für eine Metastasierung

Nachsorge Zeit	für die ersten 2 J	2 bis 4 Jahre	4 bis 8 Jahre	über 8 Jahre
niedriges Risiko	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate	abgeschlossen
mittleres Risiko	alle 2 Monate	alle 4 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate
hohes Risiko	alle 2 Monate	alle 4 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate

2.3 Histologie

Direkt nach operativer Entfernung des Tumors erfolgte die histologische Aufarbeitung im histologischen Labor der Universitäts-Hautklinik Hamburg gemäß der üblichen Verfahren. Die 4 µm dicken histologischen Schnitte wurden Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Bei der Befundung der vorliegenden Schnitte des Exzidats wurde das Präparat mit dem maximalen vertikalen Tumordurchmesser ausgewählt. Aus den Daten wurden der Clark Level, die Tumoreindringtiefe nach Breslow und der Typ des Tumors in die Studie übernommen.

2.4 Sonographie-Geräte

Zwei Ultraschall-Prototypen der Fa. Sonometrics Inc. / N.Y., USA wurden für diese Studie eingesetzt. Der Prototyp DBR 300 (s. Abb. 2.2) ist zur ausschließlichen Darstellungen im A-Mode. Bei einer vorausgesetzten Geschwindigkeit von 1.550m/s in der Haut beträgt das axiale Auflösungsvermögen ca. 100µm, das laterale Auflösungsvermögen liegt bei 200µm. Der Prototyp Ophthalmoscan 200 (s. Abb. 2.3) zur Darstellung im B-Mode hat zusätzlich die Möglichkeit der Darstellung im A- und M-Mode. Axiales und laterales Auflösungsvermögen entsprechen denen des Prototypen DBR 300. Die Ultraschallgeschwindigkeit kann für verschiedene (biologische) Materialien eingestellt werden. Beide Geräte wurden mit einem hochgedämpften, fokussierten 20-MHz-Schallkopf umgerüstet (s. Abb. 2.1). Der Schallkopf kann in variabler Position justiert werden. Als optimal hat sich im wassergefüllten Plexiglaszylinder eine Vorlaufstrecke von 1,2cm) erwiesen.

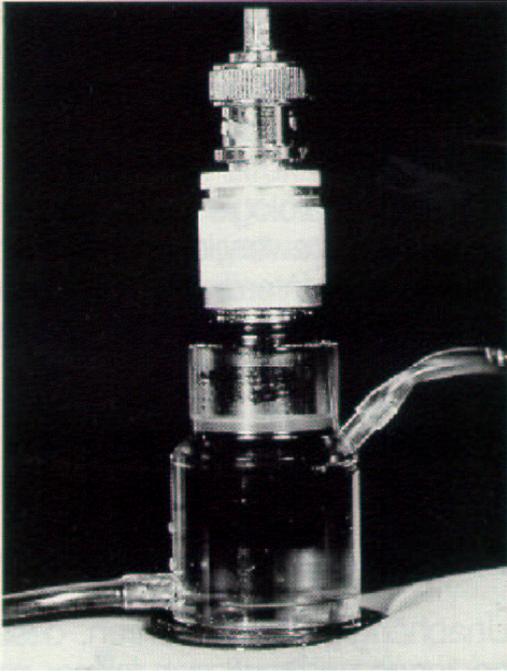


Abbildung 2.1

Hochgedämpfter, fokussierter 20-MHz Schallkopf im wassergefüllten Plexiglaszylinder.

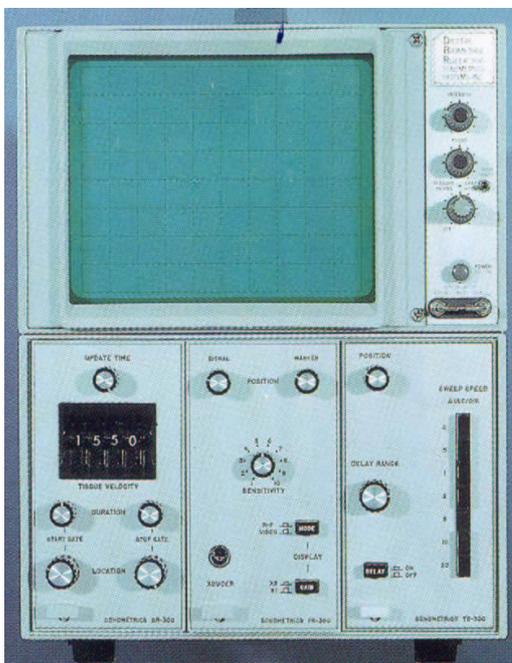


Abbildung 2.2

Prototyp DBR 300: A – Mode; axiales Auflösungsvermögen ca. 100 μm ($v = 1550 \text{ m/s}$; Haut). Laterales Auflösungsvermögen ca. 200 μm .

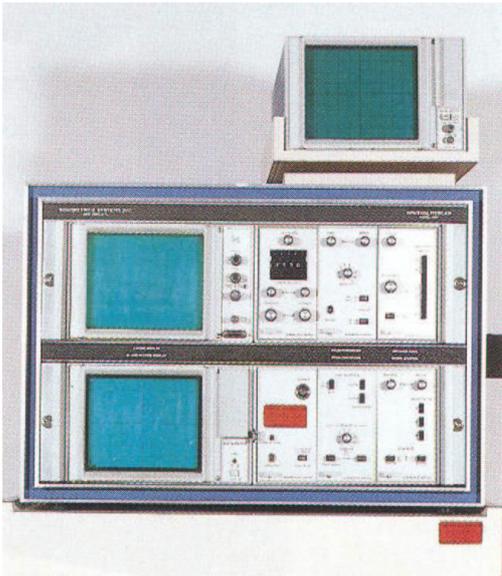


Abbildung 2.3

Prototyp Ophthalmoscan 200: B - Mode (zusätzlich A - und M - Mode möglich). Axiales und laterales Auflösungsvermögen wie Prototyp DBR 300.

2.5 Messtechniken

Die Photographien wurden mittels einer Polaroid Kamera gewonnen. Fehler durch das Photographieren des sonographischen Befundes vom Bildschirm wurden durch die Verwendung einer starren Schablone definierter Größe ausgeschlossen. Die Schablone stellte eine fixe Verkuppelung zwischen Photoapparat und Bildschirm des Ultraschallgerätes her. Dadurch wurde ein exaktes Abbild des Bildschirmbefundes gewährleistet (wobei 1 cm auf dem Foto gemessene Tumordicke 1 mm in vivo entspricht). Im Schnitt wurden 4 Bilder im A - und 2 bis 4 Bilder im B - Mode angefertigt und photographiert. Zur Auswertung wurde jeweils das A - Mode Bild mit der maximal messbaren vertikalen Tumordicke herangezogen. B-Mode Bilder der Melanome lagen von der Mehrzahl der Patienten vor. Hier wurde ebenfalls dasjenige ausgewählt, welches die maximale vertikale Tumoreindringtiefe inklusive Epidermis aufzeigte. Im Rahmen dieser Studie wurden die Bilder nach festgelegten Kriterien (s.u.) erneut vermessen und nachbeurteilt. Dies geschah im sog. „Blindverfahren“, d.h. bei der Nachbefundung waren außer der klinischen Diagnose malignes Melanom keine wesentlichen Vordaten (wie z.B. Breslow, Clark Level oder vorherige ermittelte sonographische Eindringtiefe) bekannt.

Folgende Daten wurden erfasst: sonographischer Befund, inklusive des Infiltratbefundes, des Erst- und Nachuntersuchers, vorbestehende und neu ermittelte maximale vertikale Tumoreindringtiefe laut A- und B-Mode-Verfahren, die Lokalisation des Tumors und Name des Erstuntersuchers. Die sonographischen Erstuntersucher der Patienten aus dem Zeitraum 1983 bis 1991 sind (alphabetisch aufgelistet) *Ahrning, Alexi, Breitbart, Hicks, Mohr, Müller, Weichenthal* gewesen.

2.6 Ermittlung des Tumordurchmessers

Bei der sonographischen Nachuntersuchung wurde die Epidermis in den maximalen vertikalen Tumordurchmesser einbezogen. Messbeginn war die erste deutliche Aufstrichbewegung einer Amplitude des A-Mode Bildes. Sie markiert den Übergang Wasser / Epidermis. Messende war der erste deutliche Impedanzsprung nach der echoarmen bis echoleeren Tumorzone. Er markiert den Übergang des Tumors in das angrenzende physiologische Gewebe. Ein Versuch zur Ermittlung des Anteils der Infiltratzone an der Tumoreindringtiefe per Ultraschall wurde nur an den A-Mode Bildern vorgenommen. Konnte eine Infiltratzone abgegrenzt werden, so wurde ihr Durchmesser in die maximale Tumoreindringtiefe einbezogen und falls möglich gesondert in mm angegeben. Zur Charakterisierung der sonographischen Infiltratzone wurde ein sanfter spindelförmiger Amplitudenverlauf im A-Mode Bild mit deutlichem Impedanzsprung zum nachfolgenden Gewebe postuliert; dieser lag meistens im Bereich des Korium. War eine Infiltratbefundung auf den A-Mode Bildern nicht möglich, wurde der Tumor sonographisch als infiltratlos bewertet. B-Mode Bilder der Melanome lagen in der Mehrzahl der Fälle vor. Hier wurde ebenfalls dasjenige ausgewählt, welches die maximale vertikale Tumoreindringtiefe inklusive Epidermis zeigte. Auf den B-Mode Bildern war eine Abgrenzung der Infiltratzone nicht möglich. Sämtliche Nachbefundungen der Bilder wurden im sogenannten Blind-Verfahren von Herde mit Kontrolle durch Mohr und Weichenthal vorgenommen.

2.7 Erläuterung der Skalen der A- und B-Mode Bilder

Die beiden verschiedenen Ultraschallgeräte, mit denen untersucht wurde, sollten die im A-Mode-Verfahren ermittelte Tumordicke im Maßstab 10:1 auf den Bildschirm bringen (1cm auf dem Bildschirm entspricht 1mm reale Messstrecke).

Beide Geräte konnten die Skala jedoch nicht exakt im Verhältnis 10:1 auf den Bildschirm abbilden (minimale Abweichung nach oben bei einem Gerätes, minimale Abweichung nach unten beim anderen Gerät). Deshalb mussten die Skalen durch 3 verschiedene Ausgleichsfaktoren korrigiert werden:

1. Faktor: 0.975 (A- Mode) Gerät DBR 300;
2. Faktor: 0.91 (A - und B - Mode) Gerät Ophthalmoscan 200;
3. Faktor: 1.045 nach Reparatur des Ophthalmoscan 200.

Der 3. Faktor ergab sich aufgrund einer minimalen Veränderung des Abbildungsverhältnisses nach zwischenzeitlich notwendiger Reparatur des Ophthalmoscan 200. Alle folgenden Werte sind in ihrer korrigierten Form angegeben.

2.8 Vergleich des maximalen Tumordurchmessers A - Mode / B - Mode

Im Gegensatz zu den Bildern der A - Mode Sonographie konnten die Bilder der B-Mode Sonographie seinerzeit aus technischen Gründen nicht mit einer metrischen Skala auf dem Bildschirm unterlegt werden. Eine metrische Tumordickenbestimmung in mm konnte daher nicht direkt von den B - Mode Bildern erfolgen, da das Größenverhältnis zur „in vivo-Tumordicke“ unbekannt war. Um die Messergebnisse des maximalen Tumordurchmesser der B - Mode Bilder mit denen der A - Mode Bilder vergleichen zu können, mussten die (vorläufig in cm gemessen) Werte der B - Mode Bilder mittels eines Umrechnungsfaktors in A - Mode kompatible Werte transformiert werden. Zur Ermittlung des Umrechnungsfaktors wurde der Durchmesser eines definierten Bereiches eines Duroplasts durch drei unterschiedliche Methoden gemessen: Direkte Vermessung des Durchmessers mit dem Lineal, sowie Messung der Dicke im A-Mode und B-Mode. Nach mehrfachen Messungen mittels der verschiedenen Methoden wurden folgende Werte ermittelt:

- | | |
|--|--------------------------------------|
| 1.) Objektdicke mit A - Mode Sonographie | 4,335cm (entspricht 4.335 mm s. 2.6) |
| 2.) Objektdicke mit B - Mode Sonographie | 1,7cm |
| 3.) Dickenmessung des Objekts mit Lineal | 4,3mm (Richtwert) |

Durch Division der A-Mode mit den B-Mode Werte (4,335:1,7) wurde der Umrechnungsfaktor 2,55 ermittelt. Durch Multiplikation der aus den B-Mode Bildern ermittelten maximalen Tumordicken mit dem Umrechnungsfaktor konnten die Messwerte in standardisierte präoperative „in vivo“-Werte transformiert werden. Eine auf dem B-Mode Bild ermittelte maximale Tumordicke von 2cm ergibt unter Verwendung des Umrechnungsfaktors 2,55 somit einen A-Mode kompatiblen Messwert von 5,1cm, welcher einer maximalen Tumoreindringtiefe von 5,1mm „in vivo“ entspricht (s. 2.7). Alle im Ergebnisteil aufgeführten Tumordurchmesser ermittelt im A-Mode und B-Mode sind „in-vivo“ transformierte Werte.

2.9 Probleme / Grenzen des Messverfahrens

Die metrischen Skalen der A - Mode Bilder lagen in unterschiedlichen Vergrößerungsstufen vor. Hiervon war jedoch nur eine kleine Anzahl der Bilder betroffen. Mit zunehmenden Verkleinerungsfaktor der Skalen nahm die Qualität der Bildauflösung und die mögliche Messgenauigkeit ab. Die Daten dieser Bilder wurden daher markiert, um daraus gewonnene Ergebnisse gesondert betrachten zu können. Da das Auflösungsvermögen des menschlichen Auges begrenzt ist und das eingesetzte Messinstrument zur Bestimmung der sonometrischen Tumordicke Millimeter als kleinste Einheit verwendet, konnten die ermittelten Tumordicken maximal in 1/10 mm Auflösung angegeben werden. Weitere Punkte zu den Grenzen und Möglichkeiten der dermatologischen Sonographie maligner Melanome sind in der Einleitung und der Diskussion erläutert.

2.10 Statistik

Statistische Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket SPSS V5.0 für Windows (SPSS, München) durchgeführt. Bei stark linksschiefer Verteilung der sonographischen und histologischen Messwerte für die Tumordicken wurden die Werte logarithmisch normalisiert. Sämtliche Berechnungen bzw. Teststatistiken wurden primär an den log-normalisierten Werten durchgeführt. Zur Illustration wurden Kennwerte ggf. rücktransformiert und auch als geometrische Mittelwerte wiedergegeben. Für die Signifikanzbetrachtungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% festgelegt.

Die Korrelation zwischen sonographischen und histologischen Werten der Tumordicken wurde mittels einfacher Regressionsanalyse untersucht. Sofern nicht anders angegeben, wurden die hieraus gewonnenen Vorhersagewerte für weitere vergleichende Berechnungen benutzt. Die Homogenität kategorisierter Verteilungen wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft, Zusammenhänge zwischen kategorisierten Variablen mittels Kappa-Statistik. Mittelwerte von Tumordicken zwischen einzelnen Subgruppen wurden - sofern nicht anders angegeben - an den log-transformierten Werten im Student t-Test verglichen. Der univariate Einfluss der kontinuierlichen Variablen Lebensalter sowie sonographische Tumordicken A- und B-Mode auf die histometrische Tumordicke wurde in einfacher, linearer Regressionsanalyse untersucht. Um die prognostische Relevanz der, auf verschiedene Weise ermittelten, Tumordicken (sonometrisch und histometrisch) zu untersuchen, wurden zunächst univariate Cox-Regressionsanalysen mit den Tumordickenparametern, sowie mit den übrigen erhobenen Parametern mit möglicher prognostischer Bedeutung (Alter, Geschlecht, Clark Level, Tumorlokalisation, histologischer Subtyp) durchgeführt. Die untersuchten Endpunkte waren Gesamtüberleben sowie tumorfreies Überleben; Patienten, die an anderen Todesursachen als einem metastasierenden Melanom verstorben waren, wurden als zensierte Fälle betrachtet. Mit den univariat signifikanten Einflussfaktoren (Tumordickenparameter, Alter, Clark Level, histologischer Subtyp, Tumorlokalisation) wurde eine multivariate Modellrechnung mittels Cox-Regressionsanalyse (Methode: vorwärts laufender, schrittweise bedingter, Ausschluß) durchgeführt [30]. Hierbei wurden die histologisch und sonographisch ermittelten Tumordickenparameter jeweils allein in getrennten Modellen als Faktoren aufgenommen, da die hohe Korrelation dieser Werte untereinander keine sichere Aussage aus einem zusammenfassenden Modell heraus ermöglicht hätte. Als Maß der prognostischen Relevanz wurde die Wald-Statistik benutzt. Die Überlebenscharakteristik der Patienten wurde anhand der sonographisch und histologisch ermittelten Tumordickenparameter veranschaulicht; sowohl unterteilt in Tumordickenkategorien des etablierten Klassifikationssystem UICC¹⁹⁸⁷, als auch in zukünftige Tumordickenkategorien des Klassifikationssystems DDG^{1994*} (Def.: s. Ergebnisse Kap. 3.2). Die Berechnung der 10-Jahres-Überlebensraten erfolgte mittels der Sterbetafelanalyse und die Darstellung der Überlebensfunktionen nach der Kaplan-Meier-Methode [67]. Die Verläufe der Überlebensfunktionen wurden mit dem log rank Test nach Mantel [74] miteinander verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich sonometrischer und histometrischer Tumordicken

Die Originalbefundung der sonographisch im A-Mode ermittelten Tumordicken der Melanome der Patienten erfolgte seinerzeit durch mehrere Untersucher. Die Revision der A-Mode Bilder und Vermessung der Tumordicke nach neu definierten Kriterien erfolgte in dieser Arbeit nur durch den Verfasser der vorliegenden Arbeit. Bei der Revision der Originalbilder war weder der histologische noch der sonographische Vorbefund der Tumordicke bekannt. In Tabelle 3.1.1 sind die Mittelwerte der Tumordicke aus 1. den histologischen Tumordicken nach **Breslow**, 2. aus den Originalbefunden der A-Mode (**A-Mode original**) Bilder, 3. aus den revidierten sonographischen Auswertungen (**A-Mode revidiert**) und 4. aus der durchgeführten Vermessung und Errechnung der Tumordicke der Melanome aus den **B-Mode** Bildern (s. Material und Methoden) aufgeführt.

Tabelle 3.1.1

Mittelwerte der sonometrisch ermittelten Tumordicken im Vergleich zum Mittelwert der Tumordicken nach Breslow.

Tumordicke	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Bereich
1. Breslow n = 380	1,49	1,37	0,98	0,15-8,25
2. A-Mode original n = 371	1,61	1,53	1,00	0,15-10,00
3. A-Mode revidiert n = 380	1,82	1,56	1,19	0,25-9,86
4. B-Mode n = 287	1,84	1,47	1,27	0,51-11,22

Der kleinste Mittelwert entfiel auf die histologischen Tumordicken nach Breslow mit 1,49mm, gefolgt von den Tumordicken der Originalbefundung der A-Mode Bilder mit 1,61 mm.

Aus der Tabelle 3.1.1 wird die durchschnittliche Überschätzung der sonographischen Tumordicke um 0,33 mm (im revidierten A-Mode evaluierte Tumordicken) bzw. um 0,35 mm (im B-Mode evaluierte Tumordicken) ersichtlich. Der Mittelwert der Tumordicken aus der Revision der A-Mode Bilder liegt mit 1,82 mm höher als im A-Mode original und als die histologisch nach Breslow gemessenen Tumordicken, jedoch nahe bei dem Mittelwert der B-Mode Bilder. Zur weiteren Prüfung der Unterschiede der sonographisch im A-Mode original evaluierten Tumordicken und den Tumordicken des revidierten A-Mode wurde deren Abweichung voneinander untersucht. In der Tabelle 3.1.2 sind diese Abweichungen dargestellt. Die Abweichungen wurden in 5 steigenden Prozentstufen angegeben:

Stufe 1) Abweichung <10%, *Stufe 2)* Abweichung = 10%-20%, *Stufe 3)* Abweichung = 20%-50%, *Stufe 4)* Abweichung = 50%-100%, *Stufe 5)* Abweichung >100%.

Neben der Angabe der Patientenzahl pro Stufe ist auch der Prozentwert (bezogen auf die 371 Patienten für die eine Angabe der Tumordicke im A-Mode original vorlag) genannt. Bei 9 von 380 Patienten lag keine Dokumentation der sonographischen Originalbefundung vor.

Tabelle 3.1.2

Abweichungen der sonographisch im A-Mode original evaluierten Tumordicken von den Tumordicken des revidierten A-Mode in steigenden Stufen.

Differenz A-Mode original / revidiert	Stufe 1 < 10%	Stufe 2 10%-20%	Stufe 3 20%-50%	Stufe 4 50%-100%	Stufe 5 > 100%
Patienten = n	124	98	110	28	11
Patienten in %	33,42	26,42	29,65	7,55	2,96

Eine Abweichung um mehr als 20% voneinander liegt bei mehr als 40% der Patienten vor. Die Verteilung der Abweichung auf gleiche, positive und negative Ränge ist in Tabelle 3.1.3 gezeigt.

Tabelle 3.1.3

Verteilung der Abweichung der sonographisch im A-Mode original evaluierten Tumordicken von den Tumordicken des revidierten A-Mode auf positive, negative und gleiche Ränge.

= Ränge	11	A-Mode orig. = A-Mode rev.
+ Ränge	315	A-Mode orig. < A-Mode rev.
- Ränge	45	A-Mode orig. > A-Mode rev.

$$Z = -14,1; p = <0,0001$$

Bei 315 Patienten (84,91%) wurde die Tumordicke im A-Mode revidiert größer geschätzt als im A-Mode original. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch im Vergleich der Mittelwerte zwischen A-Mode revidiert und A-Mode original in Tabelle 3.1.1 wieder. In 12,13% der Fälle (45 Patienten) wurde die Tumordicke im A-Mode original größer geschätzt als im A-Mode revidiert. Zu gleichen Tumordicken Schätzungen im A-Mode revidiert und A-Mode original kam es bei 11 der Patienten (2,96%). Beim Vergleich der Korrelationen zwischen der Tumordicke nach Breslow und den originalen A-Mode Werten, sowie den revidierten A-Mode Werten hat sich eine bessere Korrelation der Tumordicke nach Breslow mit den A-Mode revidiert Werten gezeigt. Die einfache lineare Regressionsanalyse ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,881 für die Korrelation zwischen den A-Mode revidiert Werten und der Tumordicke nach Breslow und einen Regressionskoeffizienten 0,999. Der Vergleich zwischen den A-Mode original Werten und der Tumordicke nach Breslow ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,868 und einen Regressionskoeffizienten 0,909. Aufgrund der oben erläuterten Gründe und der schlechteren Korrelation der Tumordicken im A-Mode original mit den Tumordicken nach Breslow, schied die Variable „A-Mode original“ gegen die Variable „A-Mode revidiert“ für die weiteren Analysen aus.

3.1.1 Regressionsanalyse Tumordicke Breslow und A-Mode revidiert

Die Durchführung einer sinnvollen linearen Regressionsanalyse setzt eine (zumindest annähernde) Normalverteilung der untersuchten Werte voraus.

Da die Werte der „Tumordicken nach Breslow“ und der „sonometrisch evaluierten Tumordicken“ linksverteilt sind, wurde die linearen Regressionsanalysen mit den natürlich logarithmierten Werten der Tumordicken durchgeführt. Die natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest eine Normalverteilung der Werte. Die natürlich logarithmierten Werte der Tumordicken im revidierten A-Mode zeigten zumindest eine annähernde Normalverteilung der Werte (siehe Abbildung 3.1.1 bis 3.1.3).

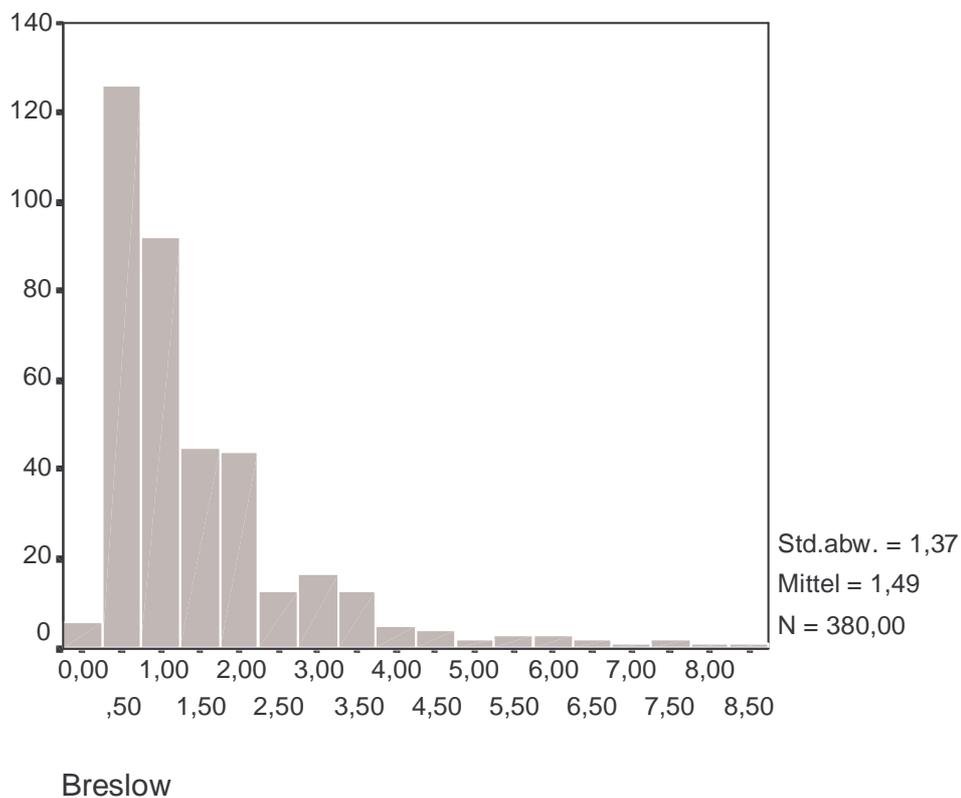


Abbildung 3.1.1

Das Histogramm der Tumordicken nach Breslow zeigt eine linkschiefe Verteilung der Werte.

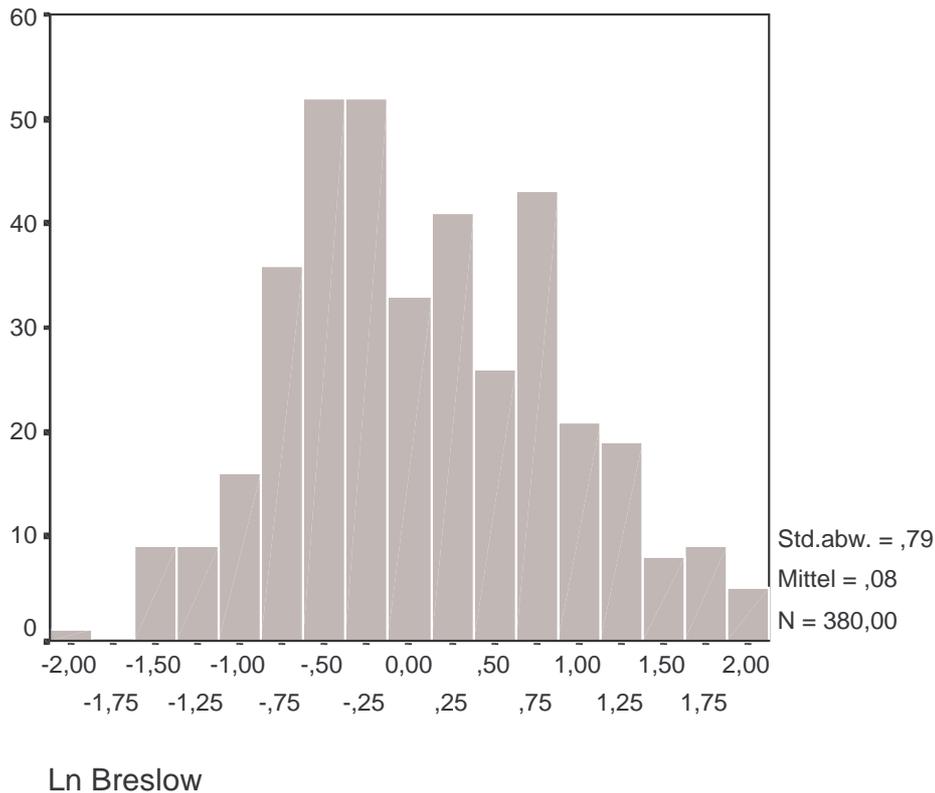


Abbildung 3.1.2

Das Histogramm der natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow (**Ln Breslow**) zeigt im Gegensatz zur linksschiefen Verteilung der ursprünglichen Breslow Werte in Abb. 3.1.1 eine Normalverteilung der Werte.

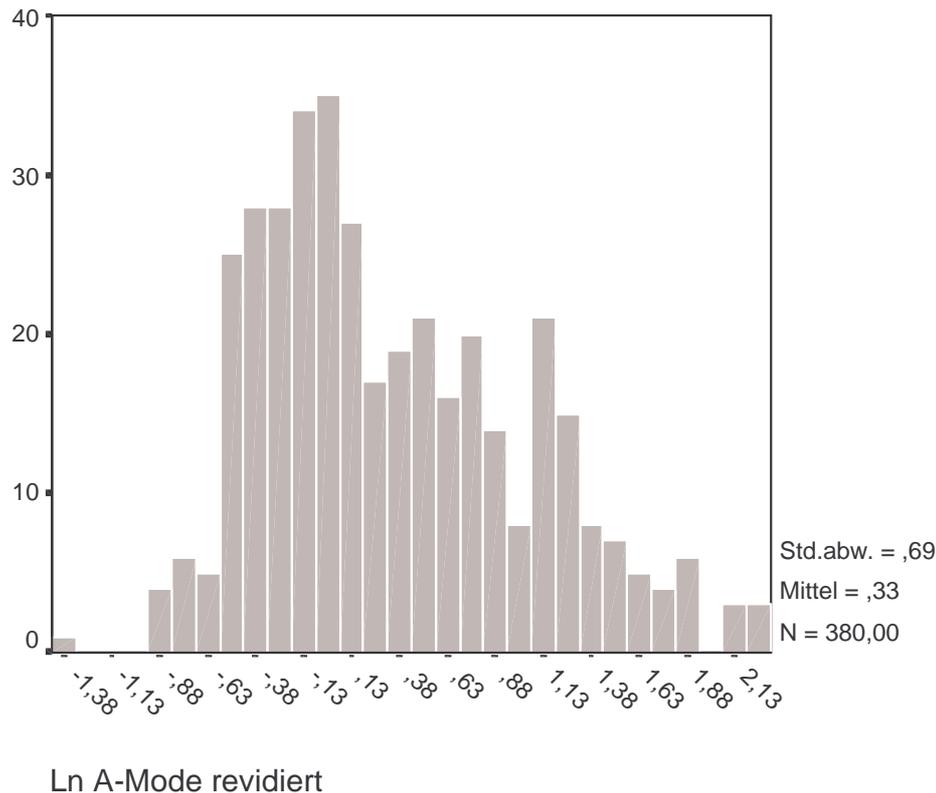


Abbildung 3.1.3

Das Histogramm der sonometrisch im revidierten A-Mode (**ln A-mode rev.**) ermittelten Tumordicken zeigt nach der Transformation der Werte durch die natürliche Logarithmierung weiterhin eine noch leicht linksschiefe Verteilung.

Die erste Regressionsanalyse wurde mit dem natürlichen Logarithmus der Tumordicke nach Breslow und dem natürlichen Logarithmus der Tumordicke im A-Mode revidiert durchgeführt. Die Ergebnisse dieser einfachen linearen Regressionsanalyse sind in der Tabelle 3.1.4 aufgeführt.

Tabelle 3.1.4

Lineare Regressionsanalyse des natürlichen Logarithmus der Tumordicke nach Breslow (**ln Breslow**) und des natürlichen Logarithmus der im revidierten A-Mode ermittelten (**ln A-Mode rev.**) Tumordicken.

Ln Breslow	R	R²	Stand.-fehler	F	P von F	B	Stand.-fehler	T	P von T
Ln A-Mode rev.	0,881	0,776	0,373	1311,59	<0,001	0,999	0,028	36,22	<0,001

Das R der einfachen linearen Regressionsanalyse entspricht dem Korrelationskoeffizienten. Es zeigt sich ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) positiver Zusammenhang ($R = 0,881$) zwischen der histologischen Tumordicke nach Breslow und der im revidierten A-Mode ermittelten Tumordicke der Patienten. Ein Korrelationskoeffizient von $R = 0,881$ entspricht hierbei einer hohen Korrelation (Korrelationskoeffizient: $0,7 < R \leq 0,9 =$ hohe Korrelation). Zur Veranschaulichung der Korrelation zwischen den natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow und den natürlich logarithmierten, im revidierten A-Mode ermittelten Tumordicken dient das Streudiagramm in Abbildung 3.1.4. Neben der mittleren Regressionsgerade ist das 95 % Konfidenzintervall der Werte der Tumordicken durch die beiden äußeren Geraden im Diagramm dargestellt. Der Regressionskoeffizient ($B = 0,999$) gibt den Steigungswinkel der Regressionsgeraden an.

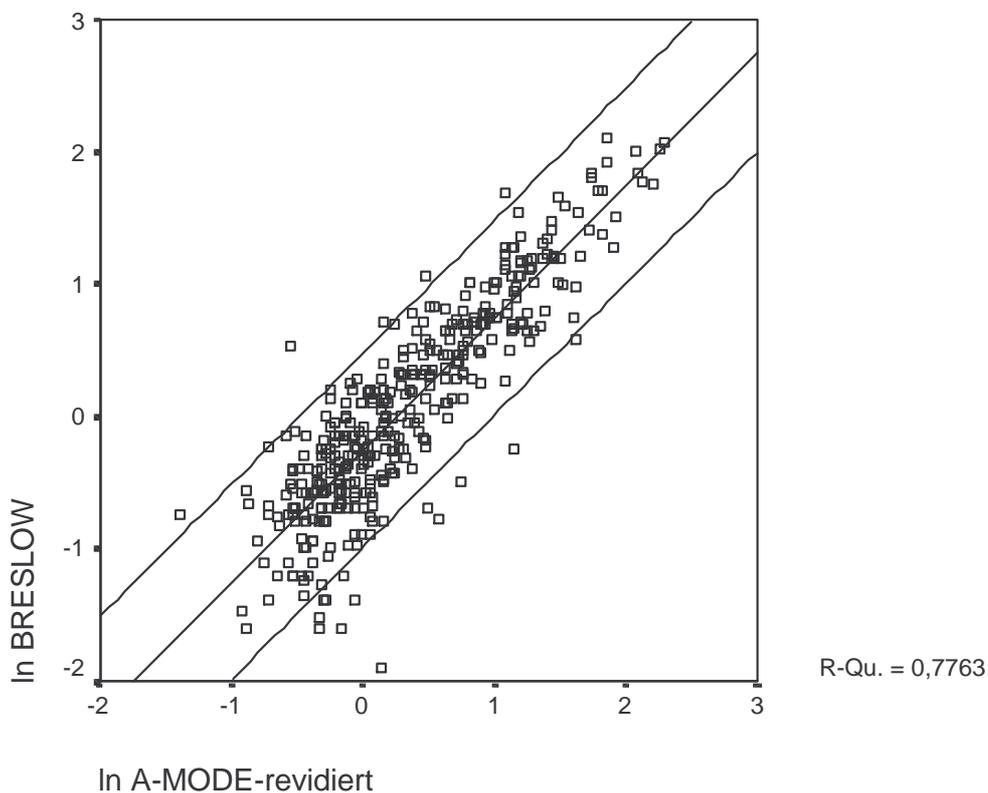


Abbildung 3.1.4

Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen den natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow (**ln Breslow**) und den natürlich logarithmierten, im revidierten A-Mode (**ln A-Mode rev.**) ermittelten Tumordicken. Die mittlere Regressionsgerade wird von den äußeren Geraden flankiert, die das 95% Konfidenzintervall eingrenzen.

Mit der einfachen linearen Regressionsanalyse lassen sich unstandardisierte Schätzwerte (predictive values = positive Vorhersagewerte) errechnen. Aus der linearen Regressionsanalyse des natürlichen Logarithmus der Tumordicke nach Breslow und des natürlichen Logarithmus der im revidierten A-Mode ermittelten Tumordicken ergeben sich die Vorhersagewerte für die Tumordicken im revidierten A-Mode (= rev. In A-Mode pred.). Die folgende Abbildung 3.1.5 zeigt die leicht linksschiefe Verteilung der durch die lineare Regressionsanalyse errechneten Vorhersagewerte für die Tumordicken im revidierten A-Mode in einer halblogarithmischen Darstellung.

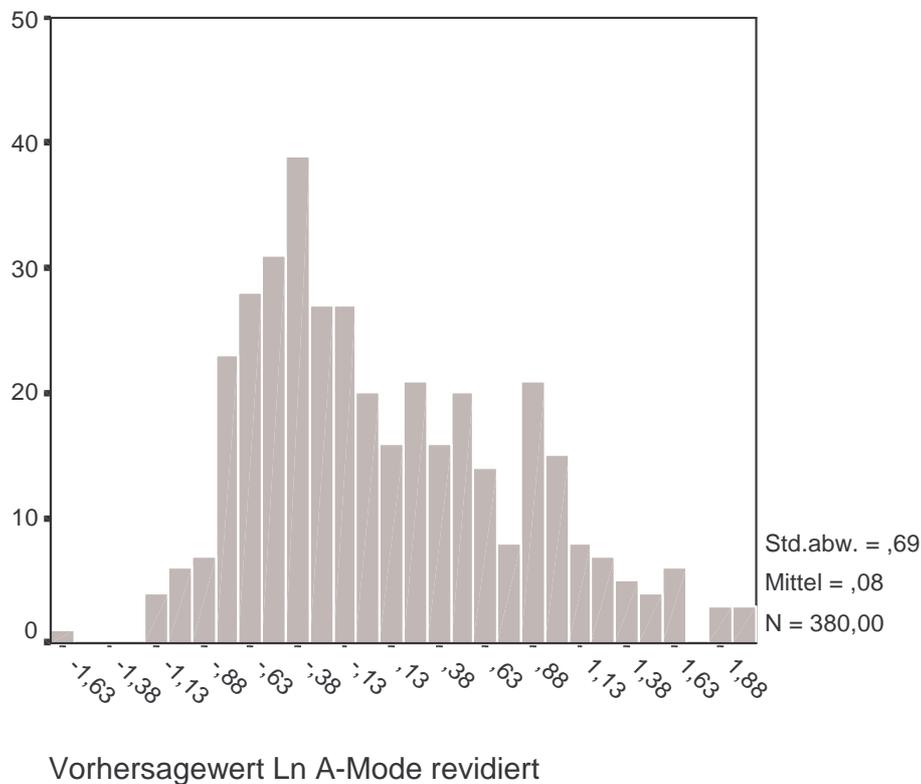


Abbildung 3.1.5

Das Histogramm mit halblogarithmischer Darstellung der, aus der linearen Regressionsanalyse ermittelten, Vorhersagewerte für die natürlich logarithmierten Tumordicken im revidierten A-Mode (= **rev. In A-Mode pred.**) zeigt die leicht linksschiefe Verteilung der Werte.

3.1.2 Regressionsanalyse Tumordicke Breslow und B-Mode

Auch die natürlich logarithmierten Tumordicken im B-Mode zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest eine annähernde Normalverteilung der Werte. Diese ist zur Veranschaulichung als Histogramm der sonometrisch im B-Mode ermittelten Tumordicken nach der Transformation durch die natürliche Logarithmierung in Abb. 3.1.6 dargestellt.

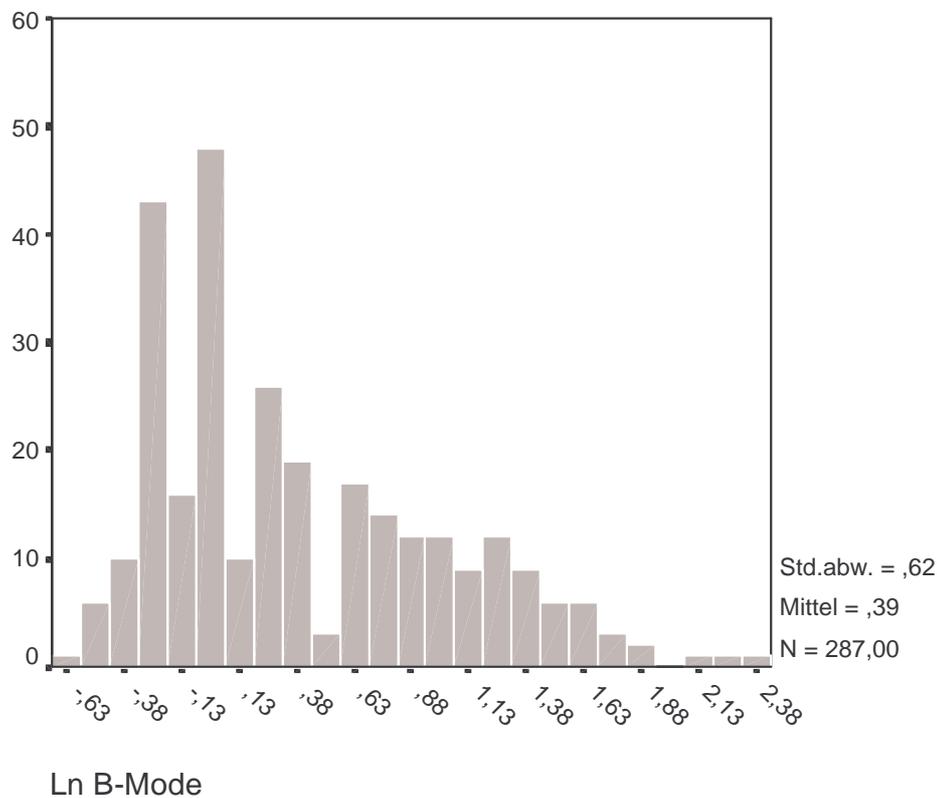


Abbildung 3.1.6

Das Histogramm der sonometrisch im B-Mode ermittelten Tumordicken ergibt nach der Transformation durch die natürliche Logarithmierung (**ln B-Mode**) ebenfalls eine noch leicht linksschiefe Verteilung der Werte.

Die Ergebnisse der folgenden linearen Regressionsanalyse mit dem natürlichen Logarithmus der Tumordicken nach Breslow und dem natürlichen Logarithmus der Tumordicken im B-Mode von 287 Patienten sind in Tabelle 3.1.5 dargestellt.

Tabelle 3.1.5

Lineare Regressionsanalyse des natürlichen Logarithmus der Tumordicken nach Breslow (**ln Breslow**) und des natürlichen Logarithmus der Tumordicken im B-Mode (**ln B-Mode**).

Ln Breslow	R	R²	Stand.-fehler	F	P von F	B	Stand.-fehler	T	P von T
Ln B-Mode	0,874	0,765	0,383	925,768	< 0,001	1,107	0,036	30,426	< 0,001

In den Ergebnissen dieser Regressionsanalyse zeigt sich ebenfalls ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) positiver Zusammenhang zwischen der histologischen Tumordicke nach Breslow und der im B-Mode ermittelten Tumordicke der Patienten. Der Korrelationskoeffizient ($R = 0,874$) liegt nur knapp unter dem der vorherigen Regressionsanalyse ($R = 0,881$). Auch diese hohe Korrelation zwischen den natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow und den natürlich logarithmierten, im B-Mode ermittelten Tumordicken ist zur Veranschaulichung als Streudiagramm in Abbildung 3.1.7 gezeigt.

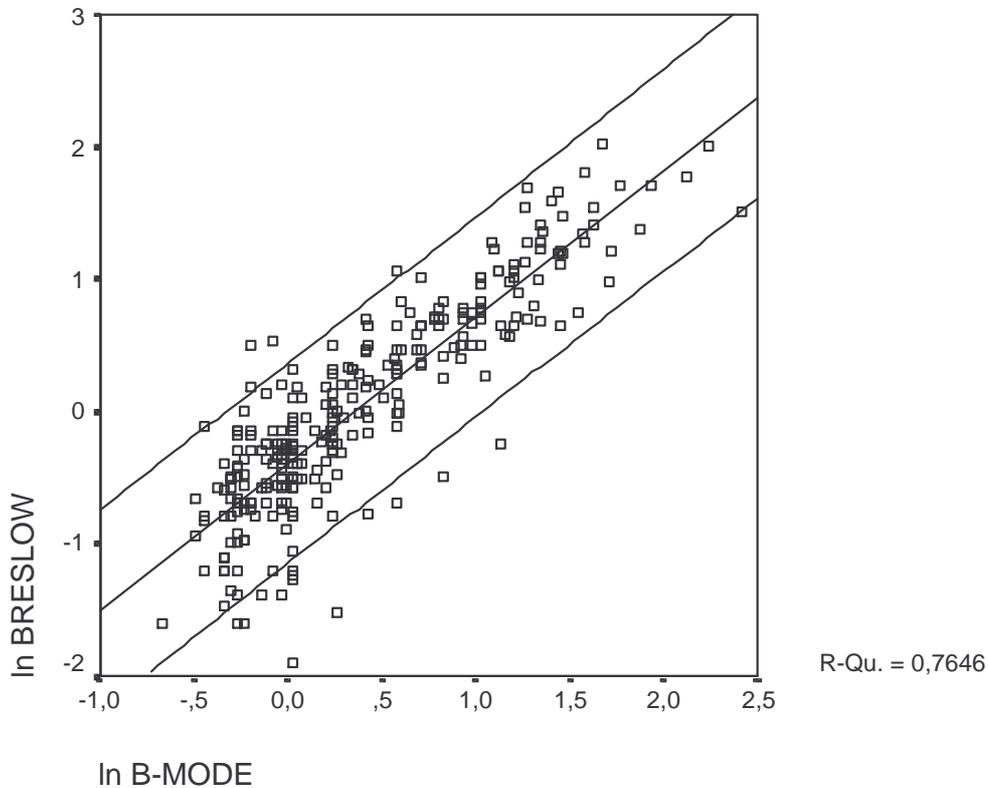


Abbildung 3.1.7

Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen den natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow (**ln Breslow**) und den natürlich logarithmierten, im B-Mode (**ln B-Mode**) ermittelten Tumordicken. Die mittlere Regressionsgerade wird von den äußeren Geraden flankiert, die das 95% Konfidenzintervall eingrenzen.

Auch die errechneten Vorhersagewerte für die Tumordicken im B-Mode (= B-Mode pred.) haben eine leicht linksschiefe Verteilung der Werte ergeben. Sie ist ebenfalls in halblogarithmischer Darstellung in der Abbildung 3.1.8 gezeigt.

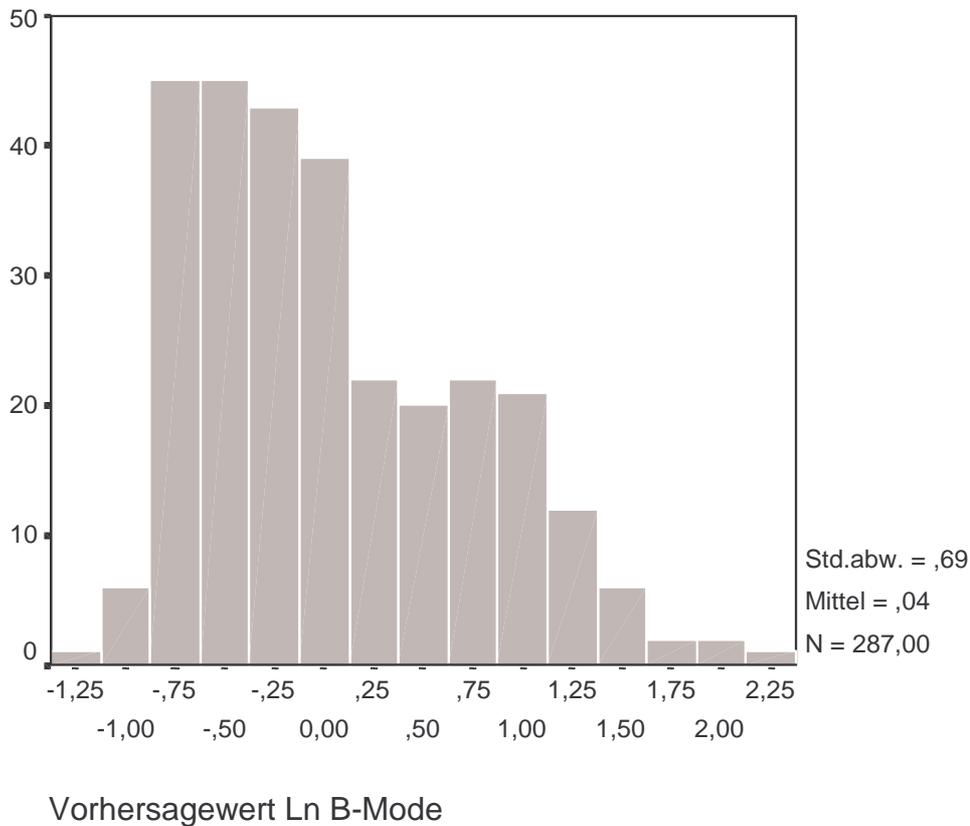


Abbildung 3.1.8

Auch das Histogramm mit der halblogarithmischen Darstellung der, aus der linearen Regressionsanalyse ermittelten, **Vorhersagewerte** für die natürlich logarithmierten Tumordicken im **B-Mode** zeigt eine leicht linksschiefe Verteilung der Werte.

Aus den logarithmierten Vorhersagewerten für die Tumordicken im rev. A-Mode (= **rev. A-Mode pred.**) und den logarithmierten Vorhersagewerten im B-Mode (= **B-Mode pred.**) wurde der inverse natürliche Logarithmus gebildet. Von diesen rücktransformierten Vorhersagewerten wurden die Mittelwerte errechnet und mit dem Mittelwert der histologisch nach Breslow gemessenen Tumordicken verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1.6 dargestellt.

Tabelle 3.1.6

Vergleich zwischen den Mittelwerten der histologisch nach Breslow gemessenen Tumordicke und den durch inversen natürlichen Logarithmus rücktransformierten Vorhersagewerten der sonographisch im revidierten A-Mode und im B-Mode durch die linearen Regressionsanalysen errechneten Tumordicken.

Tumordicke	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Bereich
Breslow n = 380	1,49	1,37	0,98	0,15-8,25
rev. A-Mode pred. n = 380	1,41	1,21	0,92	0,19-7,65
B-Mode pred. n = 287	1,36	1,24	0,88	0,32-9,82

Nach der Anpassung der Ergebnisse durch die linearen Regressionsanalysen zeigt sich eine bessere Kompatibilität mit den histologisch nach Breslow gemessenen Tumordicken. Die Mittelwerte der Vorhersagewerte der sonographisch im revidierten A-Mode und im B-Mode errechneten Tumordicken zeigen hiernach eine bessere Übereinstimmung mit dem Mittelwert der histologisch nach Breslow gemessenen Tumordicke, als dies bei den sonographischen Ausgangswerten der im revidierten A-Mode und im B-Mode evaluierten Tumordicken der Fall war (s. Tabelle 3.1.1). Es liegt jetzt nur noch eine minimale Abweichung im Bereich von 0,1 Millimeter (Grenzbereich der histometrischen Messgenauigkeit) mit einer durchschnittlichen Unterschätzung der sonographischen Tumordicke (Vorhersagewerte revidierte A-Mode: 0,08 mm Differenz, bzw. Vorhersagewerte B-Mode: 0,13 mm Differenz) im Vergleich zur histologischen Tumordicke nach Breslow vor.

3.2 Korrelationsanalysen sono- u. histometrischer Tumordicken

Die geläufigste TNM Klassifikation für das maligne Melanom in Europa ist die der Union Internationalis Contra Cancrum (UICC) in der Version von 1987. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) hat in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 1993/1994 für das maligne Melanom eine neue TNM Klassifikation vorgeschlagen. Neu definierte Tumordickenkategorien, basierend auf jüngsten Studienergebnissen, sind seinerzeit (s. Diskussion) nicht integriert worden.

Diese neuen Tumordickenkategorien werden in Kürze mit den zukünftigen, überarbeiteten TNM Klassifikationen zum Einsatz kommen. Die Ergebnisse, die sich auf eine Einteilung gemäß dieser neu definierten Tumordickenkategorien beziehen, werden im folgenden Text mit **DGG^{1994*}** gekennzeichnet. Die folgenden Betrachtungen zur Übereinstimmung zwischen der histologischen Tumordicke nach Breslow und der sonographisch evaluierten Tumordicke beruhen auf den Zuordnungen der Tumordicken in die pT-Kategorien beider Klassifikationen (UICC¹⁹⁸⁷ und DGG^{1994*}).

UICC¹⁹⁸⁷	DGG^{1994*}
pT1 < 0,75 mm	pT1 < 1,0 mm
pT2 0,75 bis 1,5 mm	pT2 1,0 bis 2,0 mm
pT3 1,5 bis 4,0 mm	pT3 2,0 bis 4,0 mm
pT4 > 4,0 mm	pT4 > 4,0 mm

In den folgenden Tabellen wird die Häufigkeit der richtigen Zuordnung der sonographisch evaluierten Tumordicke in die gleiche pT-Kategorie (fett-markiert) wie die der histologischen Tumordicke nach Breslow gezeigt. Der Kappa-Koeffizient nach Cohen dient hierbei zur Beurteilung des Grades der Übereinstimmung, der durch die zwei verschiedene Methoden (Histologie / Sonographie) beobachteten Tumordicke. Anhand der standardisierten Residuen (standardisiertes Residuum >2,0 = signifikant mit $p < 0,05$, standardisiertes Residuum >2,6 = hochsignifikant mit $p < 0,01$, standardisiertes Residuum >3,3 = hochsignifikant mit $p < 0,001$) in den folgenden Tabellen lässt sich die Signifikanz der richtigen Zuordnung in die jeweils gleiche pT-Kategorie ablesen. Hierbei ist es bei den zwei untersuchten TNM Klassifikationen (UICC¹⁹⁸⁷, DGG^{1994*}) in allen Fällen zu einer signifikanten, korrekten Einordnung in die korrespondierende pT-Kategorie gekommen.

3.2.1 Korrelationsanalysen in den pT-Kategorien der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation

Tabelle 3.2.1 zeigt die Übereinstimmung zwischen der sonographisch im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicke und der histologischen Tumordicke nach Breslow unterteilt nach den pT-Kategorien der UICC-Klassifikation in der Version von 1987 (UICC¹⁹⁸⁷).

Tabelle 3.2.1

Zuordnungstabelle für die sonographisch im **revidierten A-Mode** evaluierten Tumordicken und die Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 (UICC¹⁹⁸⁷).

Breslow	revidierter A-Mode < 0,75	revidierter A-Mode 0,75 - 1,5	revidierter A-Mode 1,5 - 4,0	revidierter A-Mode > 4,0	Zeilsomme Breslow %
pT1 < 0,75	66	70	3	0	139
<i>Zeil-%-Anteil</i>	47,5	50,4	2,2	0	100
stan. Residuum	7,4	2,0	-6,2	-3,5	
pT2 0,75 bis 1,5	8	75	29	0	112
<i>Zeil-%-Anteil</i>	7,1	67,0	25,9	0	100
stan. Residuum	-3,0	4,6	-1,1	-3,1	
pT3 1,5 bis 4,0	1	6	87	14	108
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0,9	5,6	80,9	13,0	100
stan. Residuum	-4,4	-5,6	9,0	1,5	
pT4 > 4,0	0	0	2	19	21
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	0	9,5	90,5	100
stan. Residuum	-2,0	-2,9	-1,8	12,7	
Spaltsumme	75	151	121	33	380
Sonowerte					
<i>Zeil-%-Anteil</i>	19,7	39,7	31,8	8,7	100

Kappa-Koeffizient = 0,51 ($p < 0,001$).

Der Kappa-Koeffizient (0,51) belegt den signifikanten ($p < 0,001$) Zusammenhang zwischen den sonographisch im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicken und den Tumordicken nach Breslow. Die Zuordnung in die Kategorien pT3 und pT4 ist besser als bei den Kategorien pT1 und pT2. Während bei der pT4 Kategorie 90,5% der sonographisch im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicken richtig zugeordnet sind, trifft dies nur für knapp die Hälfte der Fälle (47,5%) in der pT1 Kategorie zu. Hier wurden 50,4 % der Fälle fälschlicherweise in die nächst höhere pT-Kategorie eingeordnet. Die Übereinstimmung zwischen der sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicke und der histologischen Tumordicke nach Breslow ist in Tabelle 3.2.2 dargestellt.

Tabelle 3.2.2

Zuordnungstabelle für die sonographisch im **B-Mode** evaluierten Tumordicken und die Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 (**UICC¹⁹⁸⁷**).

Breslow	B-Mode < 0,75	B-Mode 0,75 - 1,5	B-Mode 1,5 - 4,0	B-Mode > 4,0	Zeilsumme Breslow %
pT1 < 0,75	24	85	3	0	112
<i>Zeil-%-Anteil</i>	21,4	75,9	2,7	0	100
stan. Residuum	4,6	3,9	-5,6	-3,0	
pT2 0,75 bis 1,5	1	55	24	0	80
<i>Zeil-%-Anteil</i>	1,3	68,8	30,0	0	100
stan. Residuum	-2,3	2,4	-0,5	-2,5	
pT3 1,5 bis 4,0	0	3	66	11	80
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	3,8	82,5	13,8	100
stan. Residuum	-2,6	-5,8	7,6	1,8	
pT4 > 4,0	0	0	3	12	15
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	0	20,0	80,0	100
stan. Residuum	-1,1	-2,7	-0,9	9,8	
Spaltsumme Sonowerte	25	143	96	23	287
<i>Zeil-%-Anteil</i>	8,7	49,8	33,4	8,0	100

Kappa-Koeffizient = 0,38 ($p < 0,001$).

Auch zwischen den sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicken und den Tumordicken nach Breslow besteht ein signifikanter ($p < 0,001$) Zusammenhang. Der Kappa-Koeffizient beträgt 0,38. Die Güte der Zuordnung der sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicken ist jedoch schwächer als beim revidierten A-Mode Kappa-Koeffizient = 0,51). Dies spiegelt sich in der unbefriedigenden Zuordnung für die pT1 Kategorie wider. Hier werden mehr als $\frac{3}{4}$ der Patienten (75,9%) fälschlicherweise in die nächst höhere pT-Kategorie eingeordnet. Die beste Zuordnung zeigt sich in der pT3 Kategorie mit 82,5%iger korrekter Zuordnung; aber auch hier werden von den übrigen Patienten dieser Kategorie mehr in die nächst höhere Stufe eingeordnet (13,8%). Die Übereinstimmung zwischen den Vorhersagewerten der sonographisch im revidierten A-Mode (rev. A-Mode pred.) evaluierten Tumordicken und den histologischen Tumordicken nach Breslow ist in Tabelle 3.2.3 dargestellt.

Tabelle 3.2.3

Zuordnungstabelle für die Vorhersagewerte der sonographisch im revidierten A-Mode (**rev. A-Mode pred.**) evaluierten Tumordicken und die Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 (**UICC¹⁹⁸⁷**).

Breslow	rev. A- Mode pred. < 0,75	rev. A- Mode pred. 0,75 - 1,5	rev. A- Mode pred. 1,5 - 4,0	rev. A- Mode pred. > 4,0	Zeilsomme Breslow %
pT1 < 0,75	107	31	1	0	139
<i>Zeil-%-Anteil</i>	77,0	22,3	0,7	0	100
stan. Residuum	7,6	-2,0	-5,9	-2,5	
pT2 0,75 bis 1,5	34	68	10	0	112
<i>Zeil-%-Anteil</i>	30,4	60,7	8,9	0	100
stan. Residuum	-1,2	5,4	-3,6	-2,2	
pT3 1,5 bis 4,0	1	22	82	3	108
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0,9	20,4	75,9	2,8	100
stan. Residuum	-6,2	-2,1	10,1	-0,8	
pT4 > 4,0	0	0	7	14	21
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	0	33,3	66,7	100
stan. Residuum	-2,8	-2,6	0,6	13,5	
Spaltsumme Sonowerte	142	121	100	17	380
<i>Zeil-%-Anteil</i>	37,4	31,8	26,3	4,5	100

Kappa-Koeffizient = 0,57 ($p < 0,001$).

Zwischen den Vorhersagewerten der sonographisch im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicken und den Tumordicken nach Breslow besteht mit einem Kappa-Koeffizient von 0,57 ein deutlich signifikanter ($p < 0,001$) Zusammenhang. Die Güte der Zuordnung der **Vorhersagewerte** der sonographisch im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicken ist somit besser als bei den zuvor demonstrierten, sonographisch im revidierten A-Mode und im B-Mode evaluierten Tumordicken. Die beste Zuordnung liegt in der pT1 Kategorie mit 77%iger Übereinstimmung vor. In der pT2 Kategorie beträgt die Übereinstimmung nur 60,7%. Bei diesen Vorhersagewerten wird die Mehrzahl der übrigen Fälle der letzteren Kategorie (30,4%) und der pT3 Kategorie (20,4%) jedoch nicht in die nächst höhere (wie bei den entsprechenden sonographischen Ursprungswerten), sondern in die nächst niedrigere Kategorie eingeordnet. Tabelle 3.2.4 zeigt die Übereinstimmung zwischen den Vorhersagewerten der sonographisch im B-Mode (B-Mode pred.) evaluierten Tumordicken und den histologischen Tumordicken nach Breslow.

Tabelle 3.2.4

Zuordnungstabelle für die Vorhersagewerte der sonographisch im B-Mode (**B-Mode pred.**) evaluierten Tumordicken und die Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 (**UICC¹⁹⁸⁷**).

Breslow	B-Mode pred. < 0,75	B-Mode pred. 0,75 - 1,5	B-Mode pred. 1,5 - 4,0	B-Mode pred. > 4,0	Zeilsomme Breslow %
pT1 < 0,75	98	13	1	0	112
<i>Zeil-%-Anteil</i>	87,5	11,6	0,9	0	100
stan. Residuum	6,7	-3,2	-5,0	-2,1	
pT2 0,75 bis 1,5	29	47	4	0	80
<i>Zeil-%-Anteil</i>	36,3	58,8	5,0	0	100
stan. Residuum	-1,2	5,3	-3,4	-1,8	
pT3 1,5 bis 4,0	2	19	56	3	80
<i>Zeil-%-Anteil</i>	2,5	23,8	70,0	3,8	100
stan. Residuum	-5,7	-0,6	8,5	0,0	
pT4 > 4,0	0	0	7	8	15
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	0	46,7	53,3	100
stan. Residuum	-2,6	-2,0	1,8	9,8	
Spaltsumme Sonowerte	129	79	68	11	287
<i>Zeil-%-Anteil</i>	44,9	27,5	23,7	3,8	100

Kappa-Koeffizient = 0,60 ($p < 0,001$).

Zwischen den Vorhersagewerten der sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicken und den Tumordicken nach Breslow besteht mit einem Kappa-Koeffizient von 0,60 ein signifikanter ($p < 0,001$) Zusammenhang. Die Güte der Zuordnung der Vorhersagewerte der sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicken ist besser als bei den sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicken. Der Kappa-Koeffizient ist hier stärker als bei den sonographisch im revidierten A-Mode und den Vorhersagewerten der im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicken. Die beste Zuordnung liegt auch hier in der pT1 Kategorie mit 87,5%iger Übereinstimmung vor. In der pT4 Kategorie findet sich die schlechteste Übereinstimmung mit nur 53,3%. Die falschen Zuordnungen der sonographischen Vorhersagewerte erfolgen bei der pT2 Kategorie (36,3%) und der pT3 Kategorie (23,8%) ebenfalls nicht in die nächst höhere, sondern in die nächst niedrigere Kategorie.

Tabelle 3.2.5 zeigt die Übereinstimmung der Maximalwerte aus den Vorhersagewerten der sonographisch im revidierten A-Mode und im B-Mode (größter Vorhersagewert aus revidierter A-Mode pred. und B-Mode pred. = max. Sono pred.) evaluierten Tumordicken mit den histologischen Tumordicken nach Breslow.

Tabelle 3.2.5

Zuordnungstabelle für die Korrelation zwischen den Maximalwerten der Vorhersagewerte der sonographischen Tumordicken im revidierten A-Mode und im B-Mode (**max. Sono pred.**) und den Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 (UICC¹⁹⁸⁷).

Breslow	max. Sono pred. < 0,75	max. Sono pred. 0,75 - 1,5	max. Sono pred. 1,5 - 4,0	max. Sono pred. > 4,0	Zeilsumme Breslow %
pT1 < 0,75	103	35	1	0	139
<i>Zeil-%-Anteil</i>	74,1	25,2	0,7	0	100
stan. Residuum	8,0	-1,7	-5,9	-2,7	
pT2 0,75 bis 1,5	27	74	11	0	112
<i>Zeil-%-Anteil</i>	24,1	66,1	9,8	0	100
stan. Residuum	-1,9	5,9	-3,4	-2,4	
pT3 1,5 bis 4,0	1	19	84	4	108
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0,9	17,6	77,8	3,7	100
stan. Residuum	-5,9	-2,9	10,3	-0,7	
pT4 > 4,0	0	0	5	16	21
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	0	23,8	76,2	100
stan. Residuum	-2,7	-2,7	-0,2	14,2	
Spaltsumme Sonowerte	131	128	101	20	380
<i>Zeil-%-Anteil</i>	34,5	33,7	26,6	5,3	100

Kappa-Koeffizient = 0,61 ($p < 0,001$).

Die Kappa-Statistik sichert den signifikanten ($p < 0,001$) Zusammenhang zwischen den Maximalwerten der Vorhersagewerte der sonographisch im revidierten A-Mode und im B-Mode evaluierten Tumordicken mit den Tumordicken nach Breslow. Der Kappa-Koeffizient beträgt 0,61. Die Zuordnung der Maximalwerte der Vorhersagewerte in die jeweilige pT-Kategorie der histologischen Tumordicke zeigt damit die bisher beste Güte im Vergleich zu den in Tabelle 3.2.1 bis 3.2.4 untersuchten Kombinationen. In der pT3 Kategorie zeigt sich die beste Zuordnung mit einer 77,8%igen Übereinstimmung, die in der pT2 Kategorie mit 66,1% am niedrigsten ausfällt. Bei diesen Maximalwerten liegt die

gleichmäßigste Verteilung der Zuordnungsgüte auf die vier pT-Kategorien (UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation) vor. Die Unterschiede zwischen der besten und schlechtesten Zuordnung in den pT-Kategorien sind daher hier am geringsten.

3.2.2 Korrelationsanalysen in den pT-Kategorien der DGG^{1994*}-Klassifikation

Die Übereinstimmung der Vorhersagewerte der sonographisch im revidierten A-Mode (rev. A-Mode pred.) evaluierten Tumordicken mit den histologischen Tumordicken nach Breslow für die pT-Kategorien gemäß den von der DDG und ADO 1994 empfohlenen neuen Tumordickenkategorien (DGG^{1994*}) ist in Tabelle 3.2.6 dargestellt.

Tabelle 3.2.6

Zuordnungstabelle für die Vorhersagewerte der sonographisch im revidierten A-Mode (rev. A-Mode pred.) evaluierten Tumordicken und die Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 (DGG^{1994*})

Breslow	rev. A-Mode pred. < 1,0	rev. A-Mode pred. 1,0 – 2,0	rev. A-Mode pred. 2,0 - 4,0	rev. A-Mode pred. > 4,0	Zeilsumme Breslow %
pT1 < 1,0	178	16	1	0	195
<i>Zeil-%-Anteil</i>	91,3	8,2	0,5	0	100
stan. Residuum	7,2	-4,8	-5,5	-3,0	
pT2 1,0 bis 2,0	24	64	12	0	100
<i>Zeil-%-Anteil</i>	24,0	64,0	12,0	0	100
stan. Residuum	-4,0	7,6	-1,1	-2,1	
pT3 2,0 bis 4,0	1	17	43	3	64
<i>Zeil-%-Anteil</i>	1,6	26,6	67,2	4,7	100
stan. Residuum	-5,7	0,2	9,9	0,1	
pT4 > 4,0	0	0	7	14	21
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	0	33,3	66,7	100
stan. Residuum	-3,3	-2,3	1,9	13,5	
Spaltsumme Sonowerte	203	97	63	17	380
Zeil-%-Anteil	53,4	25,5	16,6	4,5	100

Kappa-Koeffizient = 0,66 (p < 0,001).

Zwischen den Vorhersagewerten der sonographisch im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicken und den Tumordicken nach Breslow, bezogen auf die pT-Klassifikation der DDG, besteht ein hochsignifikanter (p < 0,001) Zusammenhang mit einem Kappa-

Koeffizient von 0,66. Bei den Vorhersagewerte der sonographisch im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicken zeigt sich eine generell bessere Güte der Zuordnungen in die pT-Kategorien gemäß den Empfehlungen der DDG, als bei denen der UICC. Die beste Zuordnung findet sich in der pT1 Kategorie mit einer 91,3%igen Übereinstimmung. Die niedrigste Güte zeigt sich in der pT2 Kategorie mit einer richtigen Zuordnung in 64,0% der Fälle. Auch bei dieser Klassifikation erfolgt die Mehrzahl der falschen Zuordnung der Vorhersagewerte nicht in die nächst höhere, sondern in die nächst niedrigere pT-Kategorie (pT2 Kategorie 24,0%, pT3 Kategorie 26,6%). Die Übereinstimmung zwischen den Vorhersagewerten der sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicke und den histologischen Tumordicken nach Breslow für die pT-Kategorien gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation ist in Tabelle 3.2.7 dargestellt.

Tabelle 3.2.7

Zuordnungstabelle für die Vorhersagewerte der sonographisch im **B-Mode** evaluierten Tumordicken und die Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 (DGG^{1994*}

Breslow	B-Mode pred. < 1,0	B-Mode pred. 1,0 – 2,0	B-Mode pred. 2,0 - 4,0	B-Mode pred. > 4,0	Zeilsumme Breslow %
pT1 < 1,0	143	10	1	0	154
<i>Zeil-%-Anteil</i>	92,9	6,5	0,6	0	100
stan. Residuum	5,7	-3,9	-5,0	-2,4	
pT2 1,0 bis 2,0	23	40	12	0	75
<i>Zeil-%-Anteil</i>	30,7	53,3	16,0	0	100
stan. Residuum	-3,1	6,1	-0,3	-1,7	
pT3 2,0 bis 4,0	0	10	30	3	43
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	23,3	69,8	7,0	100
stan. Residuum	-5,0	0,3	8,2	1,1	
pT4 > 4,0	0	0	7	8	15
<i>Zeil-%-Anteil</i>	0	0	46,7	53,3	100
stan. Residuum	-2,9	-1,8	2,7	9,8	
Spaltsumme Sonowerte	166	60	50	11	287
<i>Zeil-%-Anteil</i>	57,8	20,9	17,4	3,8	100

Kappa-Koeffizient = 0,62 (p < 0,001).

Der Zusammenhang zwischen den Vorhersagewerten der sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicken und den Tumordicken nach Breslow ist hochsignifikant (p <

0,001). Der Kappa-Koeffizient beträgt 0,62. Bei den Vorhersagewerten der sonographisch im B-Mode evaluierten Tumordicken ist die Güte der Zuordnung bezogen auf die pT-Kategorien gemäß den Empfehlungen der DDG (ebenso wie es bei den pT-Kategorien der UICC der Fall ist) schwächer als bei den Vorhersagewerten der im revidierten A-Mode evaluierten Tumordicken. Dies wird an der ungleichmäßigeren Verteilung der Güte der Zuordnung auf die vier pT-Kategorien deutlich bzw. durch die größere Differenz zwischen der besten Übereinstimmung (pT1 Kategorie mit 92,9%) und der schlechtesten Übereinstimmung (pT2 und pT4 Kategorie mit jeweils 53,3%) demonstriert. Tabelle 3.2.8 zeigt die Übereinstimmung der Maximalwerte aus den Vorhersagewerten der sonographisch im revidierten A-Mode und im B-Mode (größter Vorhersagewert aus revidierter A-Mode pred. und B-Mode pred. = max. Sono pred.) evaluierten Tumordicken mit den histologischen Tumordicken nach Breslow für die pT-Kategorien gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation

Tabelle 3.2.8

Zuordnungstabelle für die Korrelation zwischen den Maximalwerten der Vorhersagewerte der sonographischen Tumordicken im revidierten A-Mode und im B-Mode (**max. Sono pred.**) und den Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 (**DGG^{1994*}**).

Breslow	max. Sono pred. < 1,0	max. Sono pred. 1,0 – 2,0	max. Sono pred. 2,0 - 4,0	max. Sono pred. > 4,0	Zeilsumme Breslow %
pT1 < 1,0	176	18	1	0	195
Zeil-%-Anteil	90,3	9,2	0,5	0	100
stan. Residuum	7,4	-4,6	-5,5	-3,2	
pT2 1,0 bis 2,0	21	66	13	0	100
Zeil-%-Anteil	21,0	66,0	13,0	0	100
stan. Residuum	-4,3	7,8	-0,9	-2,3	
pT3 2,0 bis 4,0	1	15	44	4	64
Zeil-%-Anteil	1,6	23,4	68,8	6,3	100
stan. Residuum	-5,6	-0,4	10,3	0,3	
pT4 > 4,0	0	0	5	16	21
Zeil-%-Anteil	0	0	23,8	76,2	100
stan. Residuum	-3,3	-2,3	0,8	14,2	
Spaltsumme Sonowerte	198	99	63	20	380
Zeil-%-Anteil	52,1	26,1	16,6	5,3	100

Kappa-Koeffizient = 0,68 (p < 0,001).

Der Zusammenhang zwischen den Maximalwerten der Vorhersagewerte der sonographisch im revidierten A-Mode und im B-Mode evaluierten Tumordicken mit den Tumordicken nach Breslow gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation ist mit dem größten Kappa-Koeffizienten von 0,68 ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$). Die Zuordnung der Maximalwerte der Vorhersagewerte in die jeweilige pT-Kategorie der histologischen Tumordicke gemäß den Empfehlungen der DDG zeigt damit die beste Güte im Vergleich zu allen anderen untersuchten Kombinationen. Im einzelnen werden den histologischen Tumordicken der pT1 Kategorie die korrespondierenden sonometrische Tumordicken bei der DGG^{1994*}-Klassifikation in 90,3 % der Fälle (176 von 195 Patienten histologisch pT1) korrekt zugeordnet. 18 Patienten wurden durch Überschätzung in pT2, jedoch nur 1 Patient in pT3 eingeordnet. Nur 66,0 % der sonometrischen Tumordicken (66 von 100 Patienten histologisch pT2) sind den histometrischen Tumordicken aus der pT2 Kategorie korrekt zugeordnet. 21 % wurden durch sonometrische Unterschätzung (21 von 100 Patienten histologisch pT2) falsch der niedrigeren pT1 Kategorie zugeordnet. Eine Fehleinteilung in die höhere pT3 Kategorie erfolgte durch sonometrisch überschätzte Tumordicken in 13 % der Fälle (13 von 100 Patienten histologisch pT2).

Eine korrekte Zuordnung der sonometrischen Tumordicken in die histologischen Tumordicken der pT3 Kategorie erfolgte in 68,8 % der Fälle. In 23,4 % der Fälle (15 von 64 Patienten histologisch pT3) wurden die sonometrische Tumordicken durch Unterschätzung falsch der niedrigeren pT2 Kategorie zugeordnet. Eine Fehleinteilung durch sonometrische Unterschätzung in die pT1 Kategorie erfolgte nur in 1,6 % der Fälle (1 Patient von 64 Patienten histologisch pT3). Durch sonometrisch überschätzte Tumordicken wurden 6,3 % der Fälle (4 von 64 Patienten histologisch pT3) fälschlich der höheren pT4 Kategorie zugeordnet. Den 21 Patienten mit histometrischer Tumordicke aus der pT4 Kategorie wurden in 76,2% der Fälle (16 Patienten von 21 Patienten histologisch pT4) die sonometrischen Tumordicken korrekt zugeordnet. Eine Fehleinteilung durch sonometrische Unterschätzung in die pT3 Kategorie erfolgte in 23,8 % der Fälle (5 Patienten von 21 Patienten histologisch pT4). Bei der Betrachtung der Summe der sonometrischen Unterschätzungen im Vergleich zu den sonometrischen Überschätzungen in den vier pT-Kategorien überwiegt hier ebenfalls die Anzahl der sonometrischen Unterschätzungen (42 / 36).

3.3 Verteilung auf histologische Subtypen

Im Rahmen der histologischen Routinediagnostik wurde bei den 380 Patienten die Diagnose folgender Subtypen der exzidierten Melanome gestellt:

Superfiziell spreitendes Melanom

Noduläres Melanom

Akral lentiginöses Melanom

Lentigo maligna Melanoma

Malignes Melanom (nicht weiter differenziert)

Melanome, die nicht in die ersten vier genannten Kategorien eingeordnet wurden, sind der Kategorie Malignes Melanom (nicht weiter differenziert) zugeordnet worden. Zur Übersicht ist die Verteilung der 380 Patienten auf die genannten Subtypen im Kreisdiagramm der Abbildung 3.3.1 dargestellt.

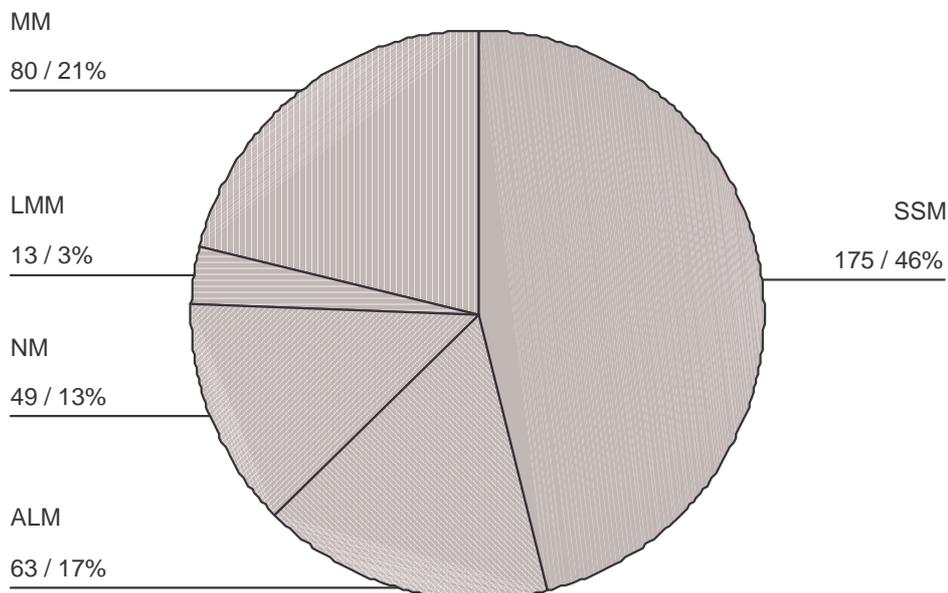


Abbildung 3.3.1

Verteilung der 380 Patienten auf die histologischen Subtypen.

Die häufigste histologische Diagnose war superfiziell spreitendes Melanom (175 / 46,1%). Die zweithäufigste Diagnose war nicht näher differenziertes malignes Melanom (80 / 21,1%). Die dritthäufigste Diagnose war das akral lentiginöse Melanom (63 / 16,6%) gefolgt vom nodulären Melanom (49 / 12,9%). Die seltenste Diagnose entfiel auf das Lentigo maligna Melanoma (13 / 3,4%).

3.4 Geschlechterverteilung

Von den 380 Patienten dieser Studie sind 167 (43,9%) Männer und 213 (56,1%) Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt 1:1,28. Um die Verteilung der Subtypen auf Männer und Frauen zu untersuchen, wurde eine Kreuztabelle aus den diagnostizierten Subtypen und des Geschlechts der Patienten erstellt. Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen mit anteiligem Prozentwert, bezogen auf das untersuchte Geschlecht mit den standardisierten Residuen für den jeweiligen Histotyp, der Tabelle 3.4.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.4.1

Übersicht der histologischen Tumordiagnosen und deren Verteilung auf das Geschlecht der Patienten in absoluten Zahlen und Prozentwerten.

	SSM	NM	ALM	LMM	MM	Zeilsum.
Männer	70	27	24	6	40	167
(%)	(41,9)	(16,2)	(14,4)	(3,6)	(24,0)	(100)
stan. Residuum	-0,8	1,2	-0,7	0,1	0,8	
Frauen	105	22	39	7	40	213
(%)	(49,3)	(10,3)	(18,3)	(3,3)	(18,8)	(100)
stan. Residuum	0,7	-1,0	0,6	-0,1	-0,7	
Spaltsumme	175	49	63	13	80	380
(%)	(46,1)	(12,9)	(16,6)	(3,4)	(21,1)	(100)

Chi-Quadrat nach Pearson 5,673; $p = 0,225$

Zur Veranschaulichung der Verteilung der Subtypen auf Männer und Frauen wurden Balkendiagramme erstellt. Die Abbildung 3.4.1 zeigt die Prozentanteile der histologischen Subtypen, bezogen auf das jeweilige Geschlecht der Patienten.

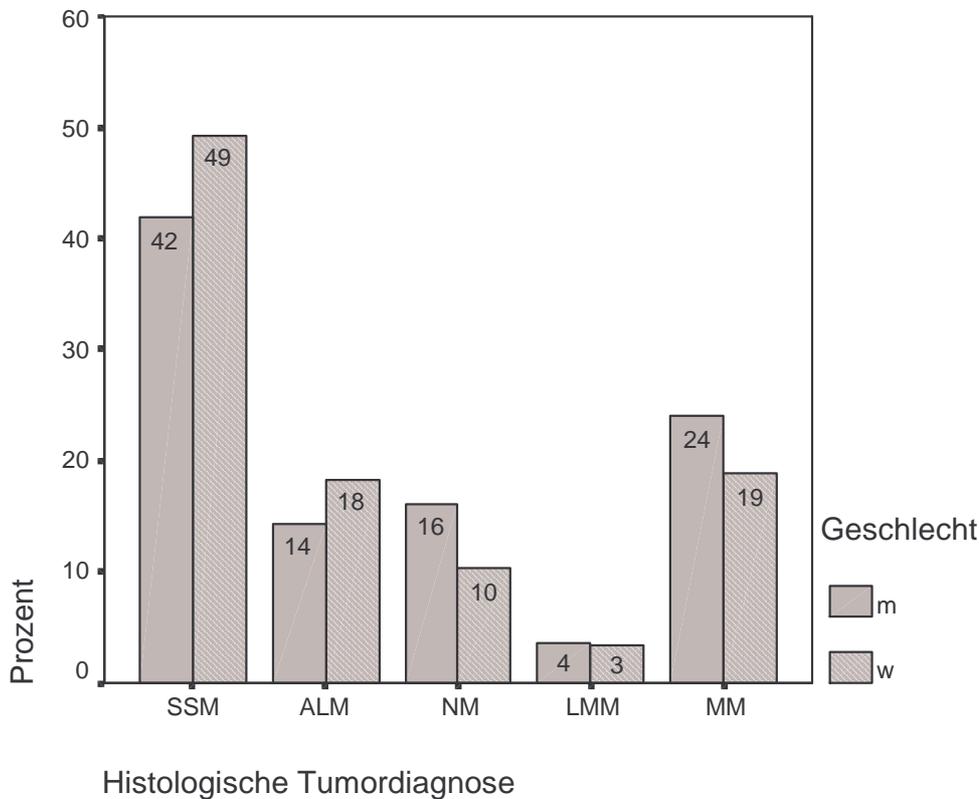


Abbildung 3.4.1

Gruppiertes Balkendiagramm mit der Verteilung der histologischen Subtypen auf das Geschlecht der Patienten in Prozentwerten.

Sowohl für Frauen als auch für Männer waren die häufigste Diagnose superfiziell spreitendes (Frauen 105 [49,3%], Männer 70 [41,9%]) und die zweithäufigste Diagnose nicht näher differenziertes malignes Melanom (Frauen 40 [18,8%], Männer 40 [24,0%]). Die dritthäufigste Diagnose bei Frauen war akral lentiginöses Melanom (39 [18,3%]), bei Männern hingegen stellte das noduläre Melanom (27 [16,2%]) die dritthäufigste Diagnose. Die vierthäufigste Diagnose bei den Frauen stellte das noduläre Melanom (22 [10,3%]), welche bei den Männern das akral lentiginöse Melanom (24 [14,4%]) war. Für beide Geschlechter entfiel die seltenste Diagnose auf das Lentigo maligna Melanoma (Frauen 7 [3,3%], Männer 6 [3,6%]). Die durchgeführten Statistiken für Kreuztabellen bezogen auf die Variable Geschlecht des Patienten und histologischer Subtyp des Melanoms, ergaben im Chi-Quadrat-Test ein Chi-Quadrat-Wert nach Pearson von 5,67 mit einer

asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von 0,225. Daher darf eine Unabhängigkeit der beiden Variablen angenommen werden. Zumindest in dem untersuchten Kollektiv dieser Studie ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Patienten und dem histologischen Subtyp des Melanoms nicht gegeben. Anhand der standardisierten Residuen, welche in keinem der Felder der Kreuztabelle einen Wert über 2,0 (= Signifikanzniveau $p > 0,05$) ergab, zeigte sich bei keinem der histologischen Subtypen eine signifikante Häufung für das eine oder andere Geschlecht des Patienten. Neben der Verteilung der Subtypen auf Männer und Frauen wurde ein Vergleich der Tumordicken zwischen männlichen und weiblichen Patienten durchgeführt. Tabelle 3.4.2 zeigt die Kennwerte der Tumordicken nach Breslow für Männer und Frauen.

Tabelle 3.4.2

Unterschiede der arithmetischen und geometrischen Mittelwerte der Tumordicken nach Breslow in mm für Männer und Frauen und der Mittelwerte der natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow mit der zugehörigen Standardabweichung.

	Patienten Anzahl	Arithmetischer Mittelwert Breslow [mm]	Mittelwert ln Breslow	Standard- abweichung ln Breslow	Geometrischer Mittelwert Breslow [mm]
Männer	167	1,60	0,125	0,829	1,13
Frauen	213	1,41	0,036	0,792	1,04

$p = 0,289$

Zur Übersicht ist auch der arithmetische Mittelwert der Tumordicken nach Breslow für Männer (1,60 mm) und Frauen (1,41 mm) aufgeführt. Nach Transformation der Tumordicken nach Breslow mit dem natürlichen Logarithmus ergab sich für Frauen ein Mittelwert von 0,036 und für Männer ein Mittelwert von 0,125. Durch Rücktransformation mit dem inversen natürlichen Logarithmus erhält man den geometrischen Mittelwert der Tumordicken, der für Männer 1,13 mm und für Frauen 1,04 mm beträgt. Im Student t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumordicken der Geschlechter ($p = 0,289$).

3.5 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der 380 Patienten dieser Studie beträgt 53 Jahre (Mittelwert 53,5, Standardabweichung 14,61). Die Normalverteilung des Alters der Patienten ist als Histogramm in der Abbildung 3.5.1 dargestellt. Auch ohne Aufteilung in Altersklassen lässt sich die Häufung der Patienten in der Alterklasse 45 bis 65 Jahre erkennen mit einer Spitze im Bereich von 45 Jahren.

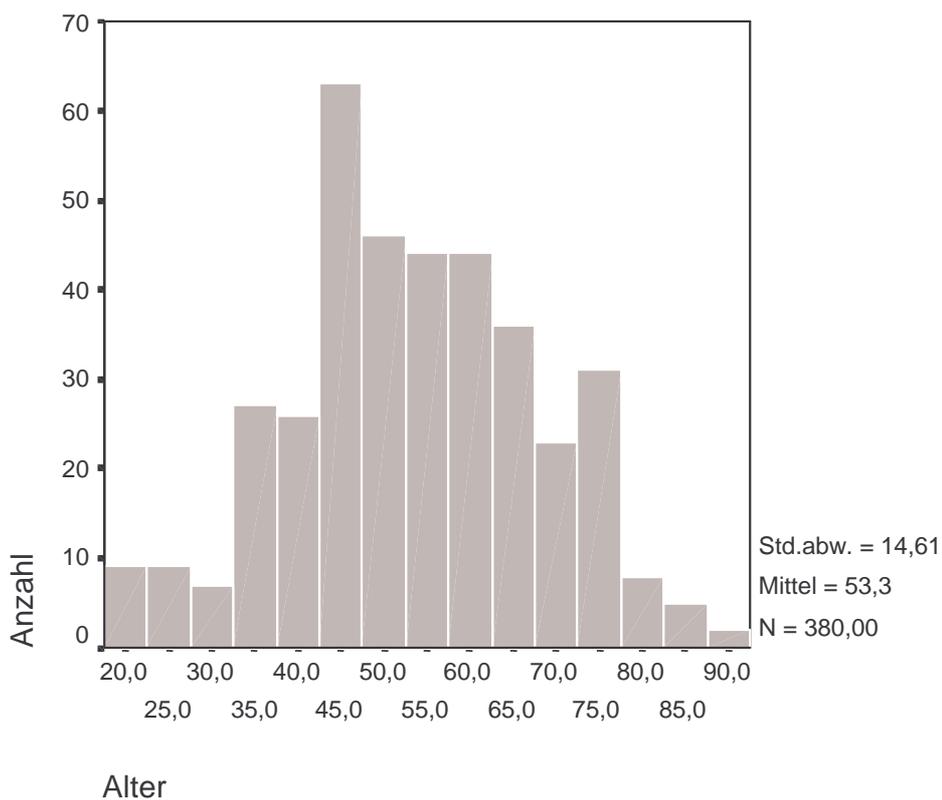


Abbildung 3.5.1

Histogramm der Altersverteilung der Patienten.

Zur genaueren Betrachtung der Alterscharakteristik der Patienten wurden folgende Altersklassen in Jahrzehnten definiert:

<30 / 30 bis 40 / 40 bis 50 / 50 bis 60 / 60 bis 70 / >70

Zur Differenzierung der Altersverteilung wurde die Besetzung der Alterklassen getrennt für Männer und Frauen untersucht. Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen mit anteiligem Prozentwert, bezogen auf das untersuchte Geschlecht mit den zugehörigen standardisierten Residuen für die jeweilige Altersklasse, in der Kreuztabelle 3.5.1 aufgeführt.

Tabelle 3.5.1

Verteilung der Männer und Frauen auf die Altersklassen in absoluten Zahlen und als Prozentwerte mit den zugehörigen standardisierten Residuen.

	< 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	> 70	Zeilsum.
Männer	4	21	51	39	31	21	167
(%)	2,4	12,6	30,5	23,4	18,6	12,6	(100)
stan. Residuum	-1,9	0,2	0,7	0,1	0,5	-0,6	
Frauen	19	25	54	48	34	33	213
(%)	8,9	11,7	25,4	22,5	16,0	15,5	(100)
stan. Residuum	1,7	-0,2	-0,6	-0,1	-0,4	0,5	
Spaltsum.	23	46	105	87	65	54	380
(%)	6,1	12,1	27,6	22,9	17,1	14,2	(100)

Chi-Quadrat nach Pearson 8,509, $p = 0,130$.

In dieser Kreuztabelle sind die Felder der Altersklassen bei Frauen und Männern in etwa gleich stark besetzt. Die durchgeführten Statistiken für Kreuztabellen, bezogen auf die Variable Geschlecht des Patienten und die Variable Altersklassen der Patienten, ergaben im Chi-Quadrat- nach Pearson einen Wert von 8,509 mit einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von 0,130. Daher darf eine Unabhängigkeit der beiden Variablen angenommen werden.

Zur Ergänzung ist die Verteilung der Männer und Frauen auf die Altersklassen als gestapeltes Balkendiagramm in der Abbildung 3.5.2 dargestellt. Wegen der geringen Balkengröße bei den Männern in der Altersklasse < 30 Jahre konnten der Wert nicht im Diagramm angegeben werden. Er ist im Kommentar der Abbildung deshalb gesondert aufgeführt.

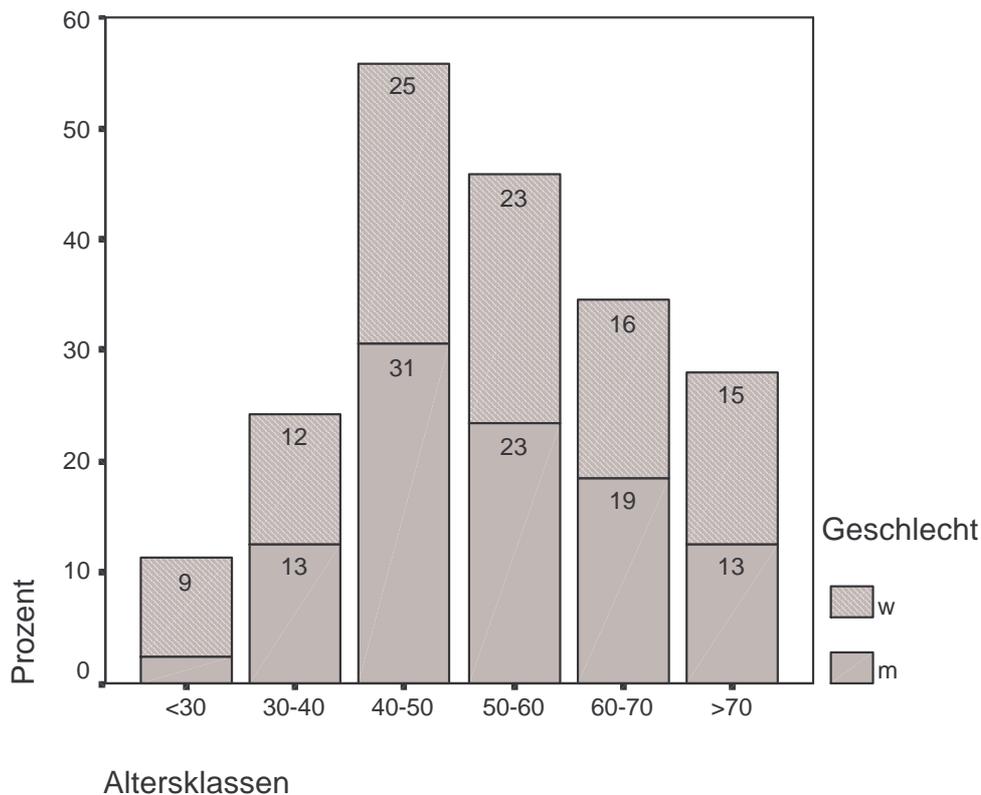


Abbildung 3.5.2

Verteilung der Männer und Frauen auf die Altersklassen in Prozent (in der Altersklasse < 30 Jahre befinden sich 4 Männer = 2,4%).

Bei der Untersuchung der Verteilung der histologischen Subtypen des malignen Melanoms auf die Alterskategorien zeigte sich in der Kreuztabelle lediglich in dem Feld der über 70jährigen Patienten mit Lentigo maligna Melanoma (LMM) eine signifikante Häufung der Fälle (gesichert durch das zugehörige standardisierte Residuum von 2,3 entspricht einem $p = 0,05$).

In allen übrigen Feldern gab es für keine der Alterskategorien bei einem der Subtypen eine signifikante Häufung der Fälle. Da sich bei der Verteilung von Männern und Frauen auf die Alterklassen kein signifikanter Unterschied gezeigt hat, wurde bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem Alter der Patienten und der Tumordicke nach Breslow mittels der einfachen linearen Regressionsanalyse keine Trennung der Geschlechter vorgenommen.

Für eine Regressionsanalyse ist, wie bereits im Unterkapitel 3.1 erläutert, eine Normalverteilung der Daten Voraussetzung. Daher wurde auch die folgende Regressionsanalyse mit dem natürlichen Logarithmus der Tumordicke nach Breslow und dem Alter der Patienten durchgeführt. Beide Variablen zeigten eine Normalverteilung der Werte im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Die Ergebnisse der einfachen linearen Regressionsanalyse sind in der Tabelle 3.5.2 aufgeführt.

Tabelle 3.5.2

Lineare Regressionsanalyse des natürlichen Logarithmus der Tumordicke nach Breslow (**ln Breslow**) und des **Alters** der Patienten.

Ln Breslow	R	R²	Standardfehler	F	P von F	B	Standard-Fehler	T	P von T
Alter	0,20	0,04	0,772	15,712	< 0,001	0,01	0,003	3,964	< 0,001

Es findet sich ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) positiver Zusammenhang ($R = 0,20$) zwischen der Tumordicke und dem Alter der Patienten. Mit jedem Lebensjahr der Patienten steigt die Tumordicke (ln Breslow) im Mittel um $B = 0,01$ an. Die hochsignifikante ($p < 0,001$) Zunahme der Tumordicke mit steigendem Alter erfolgt dabei exponentiell. Bei den jüngeren Altersgruppen zeigen sich daher relativ kleinere Zunahmen der Tumordicken im Vergleich zu den älteren Altersgruppen. In dem Streudiagramm der Abbildung 3.5.3 ist das Verhältnis des natürlichen Logarithmus der Tumordicke nach Breslow (ln Breslow) in Abhängigkeit vom Patientenalter dargestellt. Die mittlere Gerade im Streudiagramm stellt den Verlauf der Regressionsgeraden dar, sie ist von den beiden Geraden umgeben, die den Verlauf des Mittelwertbereichs der Tumordicken mit steigendem Alter der Patienten wiedergibt. Die zwei äußeren Geraden umfassen das 95% Konfidenzintervall.

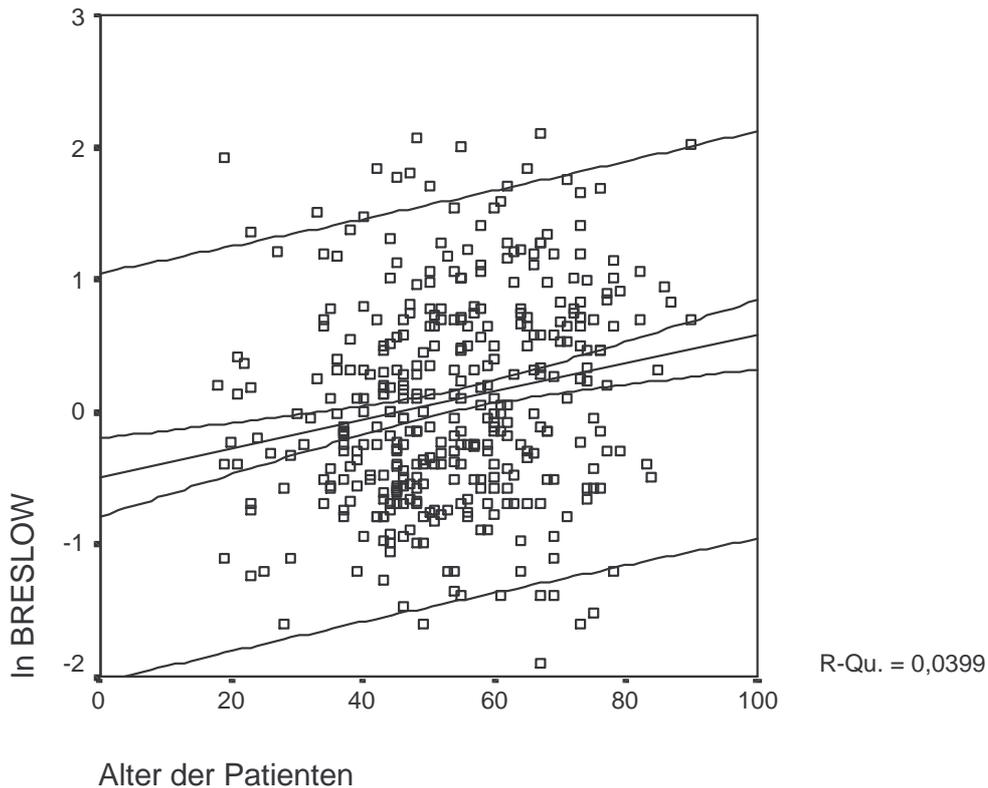


Abbildung 3.5.3

Natürlich logarithmierte Tumordicke nach Breslow (ln Breslow) in Abhängigkeit vom Alter der Patienten mit der Regressionsgeraden, dem Mittelwertbereich und dem 95% Konfidenzintervall.

3.6 Lokalisationsverteilung

Zur Untersuchung der anatomischen Verteilung der Lokalisation des Melanoms bei den 380 Patienten dieser Studie wurde die Lokalisation des Primärtumors des malignen Melanoms in folgende anatomische Kategorien eingeordnet:

Kopf, Hals, Stamm, Arm, Bein, Hand und Fuß

Zur Übersicht ist die Verteilung der 380 Patienten auf die Lokalisationsgruppen im Kreisdiagramm der Abbildung 3.6.1 dargestellt.

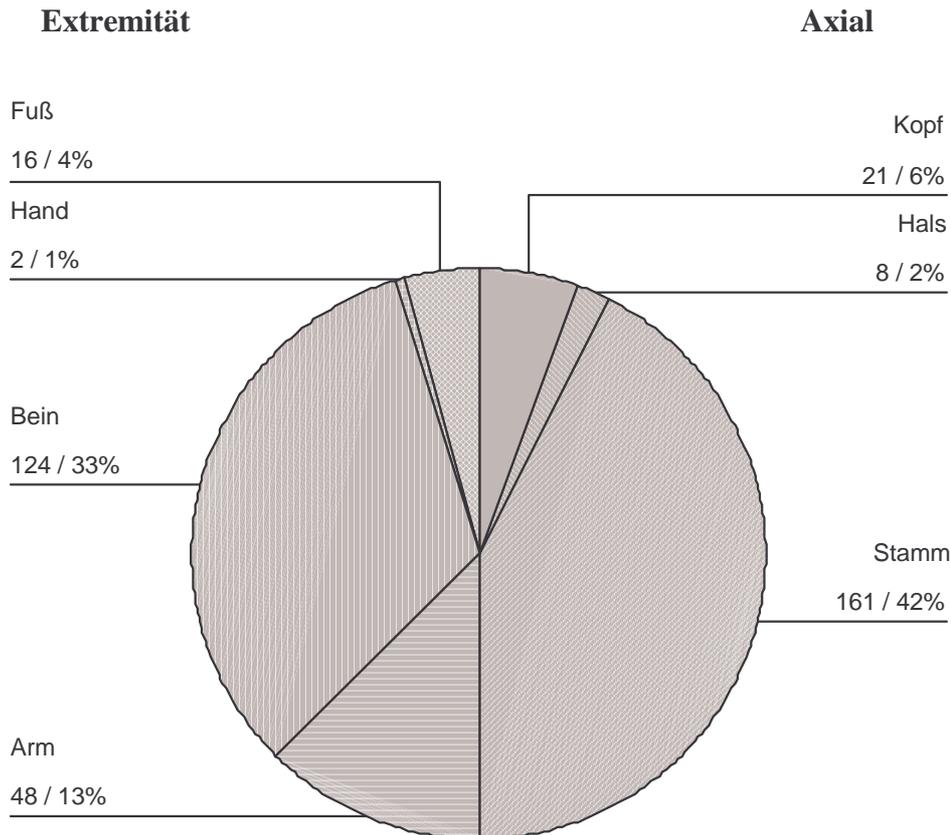


Abbildung 3.6.1

Verteilung der 380 Patienten auf die unterschiedlichen Lokalisationsgruppen.

Die häufigste Lokalisation war der Stamm (161 / 42%). Die zweithäufigste Lokalisation war das Bein (124 / 33%). Die dritthäufigste Lokalisation war der Arm (48 / 13%). Die vierthäufigste Lokalisation war der Kopf (21 / 6%). Die fünfhäufigste war der Fuß (16 / 4%) gefolgt vom Hals (8 / 2%). Die seltenste Diagnose entfiel auf die Hand (2 / 1%). Die Tumorlokalisierung wurde zwei Obergruppen zugeordnet. Die Obergruppe „**Axial**“ beinhaltet die Kategorien der Tumorlokalisierung Kopf, Hals und Stamm. Die Obergruppe „**Extremität**“ beinhaltet die Kategorien Arm, Bein, Hand und Fuß. Von den 380 Patienten dieser Studie hatte die eine Hälfte der Patienten das Melanom in axialer (Kopf, Hals, Stamm) Lokalisation (190 / 50 %), die andere Hälfte hatte das Melanom an den Extremitäten lokalisiert. Zur Analyse der Unterschiede der Tumordicken nach Breslow zwischen den Obergruppen wurde der Student T Test für unabhängige Stichproben benutzt.

Es wurde geprüft, ob zwischen den Tumordicken der beiden Obergruppen ein signifikanter Unterschied vorliegt. Die Prüfung erfolgte anhand der natürlich logarithmierten Werte der Tumordicken. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.6.1 dargestellt.

Tabelle 3.6.1

Unterschiede der arithmetischen und geometrischen Mittelwerte der Tumordicken nach Breslow [mm] für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisierung Axial und Extremität mit Angabe der Mittelwerte der natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow und der zugehörigen Standardabweichung.

Tumor- lokalisierung	Patienten Anzahl	Arithmetischer Mittelwert Breslow [mm]	Geometrischer Mittelwert Breslow [mm]	Mittelwert In Breslow	Standard- abweichung In Breslow
Axial	190	1,494	1,06	0,0545	0,8093
Extremität	190	1,495	1,11	0,1072	0,7651

$p = 0,511$

Zur Übersicht ist auch der arithmetische Mittelwert der Tumordicken nach Breslow für die Obergruppen Axial (1,494 mm) und Extremität (1,495 mm) aufgeführt. Nach Transformation der Tumordicken nach Breslow mit dem natürlichen Logarithmus ergab sich für die Obergruppe Axial ein Mittelwert von 0,0545 und für die Obergruppe Extremität ein Mittelwert von 0,1072. Durch Rücktransformation mit dem inversen natürlichen Logarithmus erhält man den geometrischen Mittelwert der Tumordicken, der für die Obergruppe Extremität 1,11 mm und für die Obergruppe Axial 1,06 mm beträgt. Im Student T-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,511$) zwischen den Tumordicken nach Breslow aus den Obergruppen Axial und Extremität. Um die Verteilung der Kategorien für die Tumorlokalisierung auf Männer und Frauen zu untersuchen, wurde eine Kreuztabelle mit den Tumorlokalisationen und dem Geschlecht der Patienten erstellt. Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen mit anteiligem Prozentwert, bezogen auf das untersuchte Geschlecht mit den zugehörigen standardisierten Residuen für die jeweilige Lokalisation, der Tabelle 3.6.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.6.2

Lokalisationsverteilung der malignen Melanome Axial (Kopf, Hals, Stamm) und Extremität (Arm, Bein, Hand, Fuß).

	Kopf	Hals	Stamm	Arm	Bein	Hand	Fuß	Zeilsu.
Männer	10	3	101	21	23	1	8	167
(%)	6,0	1,8	50,5	12,6	13,8	0,6	4,8	100
stan. Residuum	0,3	-0,3	3,6	0,0	-4,3	0,1	0,4	
Frauen	11	5	60	27	101	1	8	213
(%)	5,2	2,3	28,2	12,7	47,4	0,5	3,8	100
stan. Residuum	-0,2	0,5	-3,2	0,0	3,8	-1,	-0,3	
Spaltsumme	21	8	161	48	124	2	16	380
(%)	5,5	2,1	42,4	12,6	32,6	0,5	4,2	100

Chi-Quadrat nach Pearson 56,056; $p < 0,001$.

Die Verteilung der Patienten auf die jeweilige Kategorie der Tumorlokalisierung, unterteilt für Männer und Frauen, ist zur Veranschaulichung als gestapeltes Balkendiagramm in der Abbildung 3.6.2 dargestellt. Der Vorteil des gestapelten Balkendiagramms liegt in der gewährleisteten Übersicht der Gesamthäufigkeiten der untersuchten Kategorien der unterschiedlichen Tumorlokalisationen. Während bei fast der Hälfte der Frauen der Tumor am Bein lokalisiert war (101 / 47,4%), hatte knapp über die Hälfte der Männer den Tumor am Stamm lokalisiert (101 / 50,5%). Die zweithäufigste Kategorie der Frauen war jedoch ebenfalls der Stamm (60 / 28,2%); entsprechend war für Männer die zweithäufigste Kategorie das Bein (23 / 13,8%). Für beide Geschlechter stellte die Kategorie Arm die dritthäufigste (Männer 21 / 12,6%, Frauen 27 / 12,7%), die Kategorie Kopf die vierthäufigste (Männer 10 / 6,0%, Frauen 11 / 5,2%) und der Fuß die fünfhäufigste Kategorie (Männer 8 / 4,8%, Frauen 8 / 3,8%) dar.

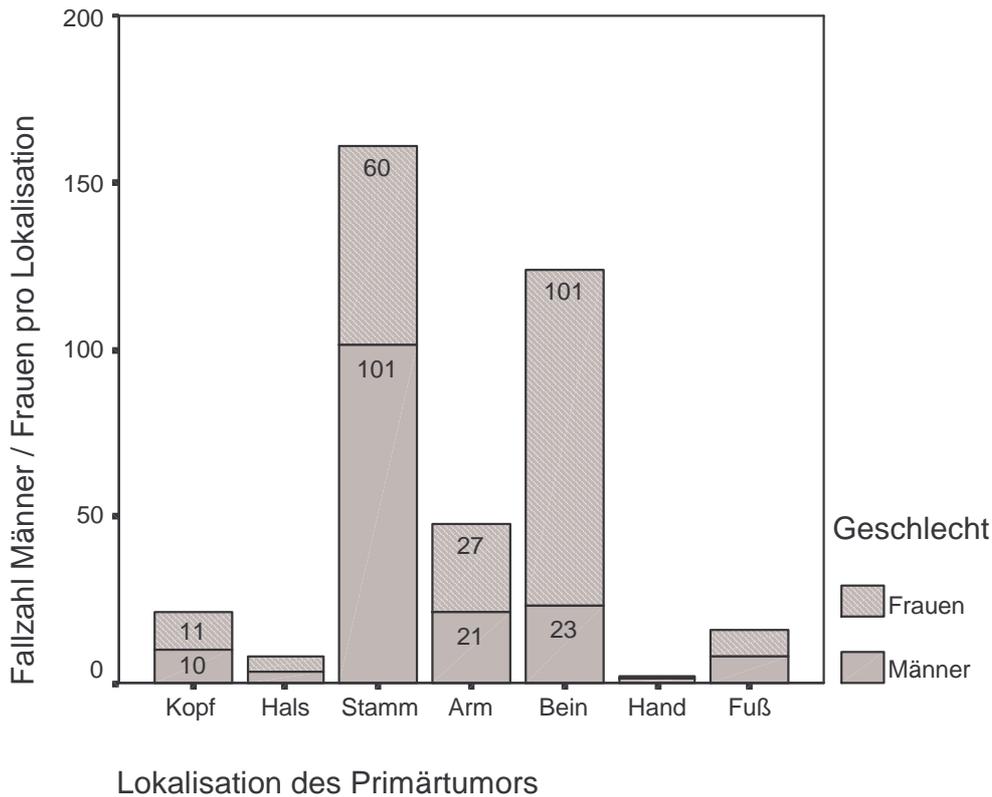


Abbildung 3.6.2

Verteilung der Patienten auf die Kategorien für die Tumorlokalisierung unterteilt für Männer und Frauen. Die fehlenden Werte für die Kategorien Hals, Hand und Fuß waren aufgrund der kleinen Balkengrößen nicht darstellbar. Sie können der Kreuztabelle 3.4.2 entnommen werden.

Die Kategorien Hand und Hals sind selten besetzt und enthalten in keinem der Felder der Kreuztabelle eine Fallzahl, die über 5 Patienten liegt. Die durchgeführten Statistiken für Kreuztabellen, bezogen auf die Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten auf die Kategorien der Tumorlokalisationen, ergaben im Chi-Quadrat-Test ein Chi-Quadrat nach Pearson von 56,056 mit einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von $p < 0,001$. Dieser Wert kommt im wesentlichen durch die unterschiedlichen Verteilungen der Männer und Frauen auf die Kategorien Stamm und Bein zustande. Das standardisierte Residuum für die Kategorie Stamm bei den Männern betrug 3,6 und bei den Frauen für die Kategorie Bein 3,8 (liegt das standardisierte Residuum über 3,3 so gilt ein Signifikanzniveau für $p < 0,001$).

Männer haben in dieser Studie demzufolge hochsignifikant mehr Melanome am Stamm als Frauen, und Frauen haben hochsignifikant mehr Melanome am Bein als Männer. In den Feldern der Kategorien Arm, Kopf und Fuß lag keines der standardisierten Residuen über 2,0 (entspricht einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$). Für diese Kategorien liegt daher kein signifikanter Unterschied für Männer und Frauen vor. Die Kategorien Hand und Hals sind mit zu kleinen Fallzahlen besetzt, um eine verwertbare Aussage bezüglich der unterschiedlichen Verteilung der Männer und Frauen auf diese Kategorien treffen zu können. Zur weiteren zusammenfassenden Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede der Tumorlokalisationen wurde die Verteilung von Männern und Frauen auf die Obergruppen Axial (Kopf, Hals, Stamm) und Extremität (Bein, Arm, Hand, Fuß) untersucht. Die Verteilung ist in der Kreuztabelle 3.6.3 dargestellt.

Tabelle 3.6.3

Unterschiede der Verteilung von Männern und Frauen auf die Obergruppen der Tumorlokalisation Axial und Extremität.

	Axial	Extremität	Zeilsumme
Männer	114	53	167
(%)	68,3	31,7	100
stan. Residuum	3,3	-3,3	
Frauen	76	137	213
(%)	35,7	64,3	100
stan. Residuum	-3,0	3,0	
Spaltsumme	190	190	380
(%)	50,0	50,0	100

Chi-Quadrat nach Pearson = 39,751; $p < 0,001$.

Der Chi-Quadrat-Wert nach Pearson betrug 39,751 mit einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von $p < 0,001$. Das standardisierte Residuum für die Obergruppe Axial bei den Männern betrug 3,3 und bei den Frauen für die Obergruppe Extremität 3,0 (liegt das standardisierte Residuum zwischen 2,6 und 3,3 so gilt ein Signifikanzniveau für $p < 0,01$).

In dieser Studie haben Männer demzufolge hochsignifikant mehr Melanome in der Obergruppe Axial (Kopf, Hals, Stamm) als Frauen. Andererseits haben Frauen hochsignifikant mehr Melanome in der Obergruppe Extremität (Arm, Bein, Hand, Fuß) als Männer. Zur Veranschaulichung der prozentualen Verteilung von Männern und Frauen auf die beiden Obergruppen sind die Unterschiede als gruppiertes Balkendiagramm in der Abbildung 3.6.3 dargestellt.

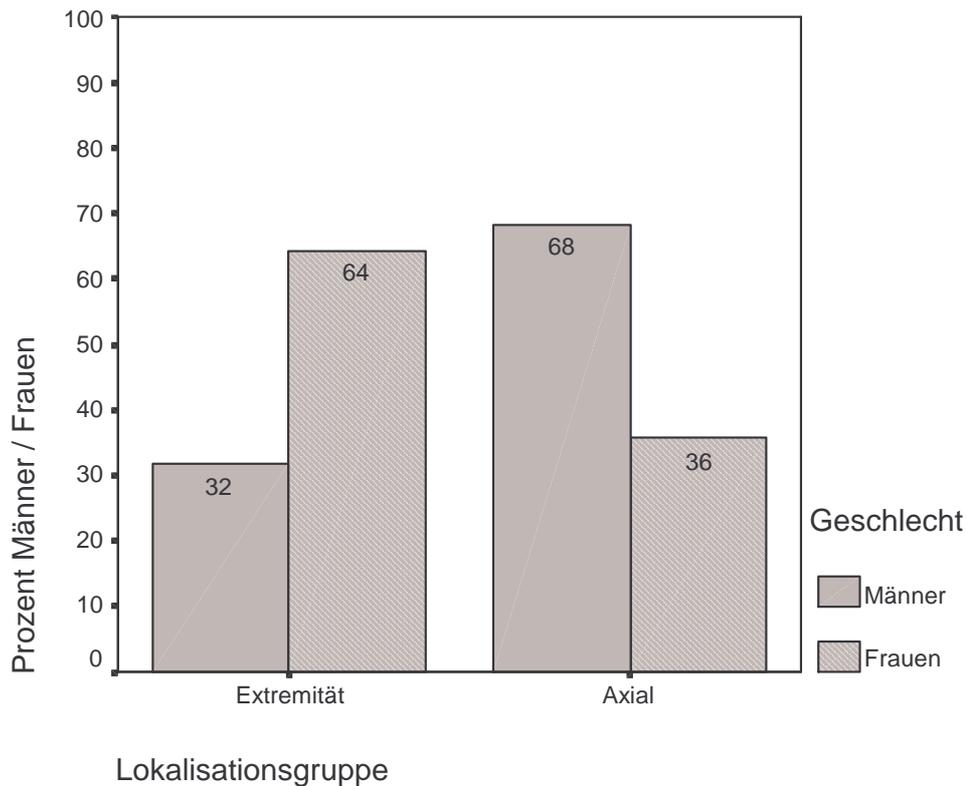


Abbildung 3.6.3

Prozentuale Verteilung von Männern und Frauen auf die beiden Obergruppen der Tumorlokalisierung Axial und Extremität.

3.7 Kasuistiken

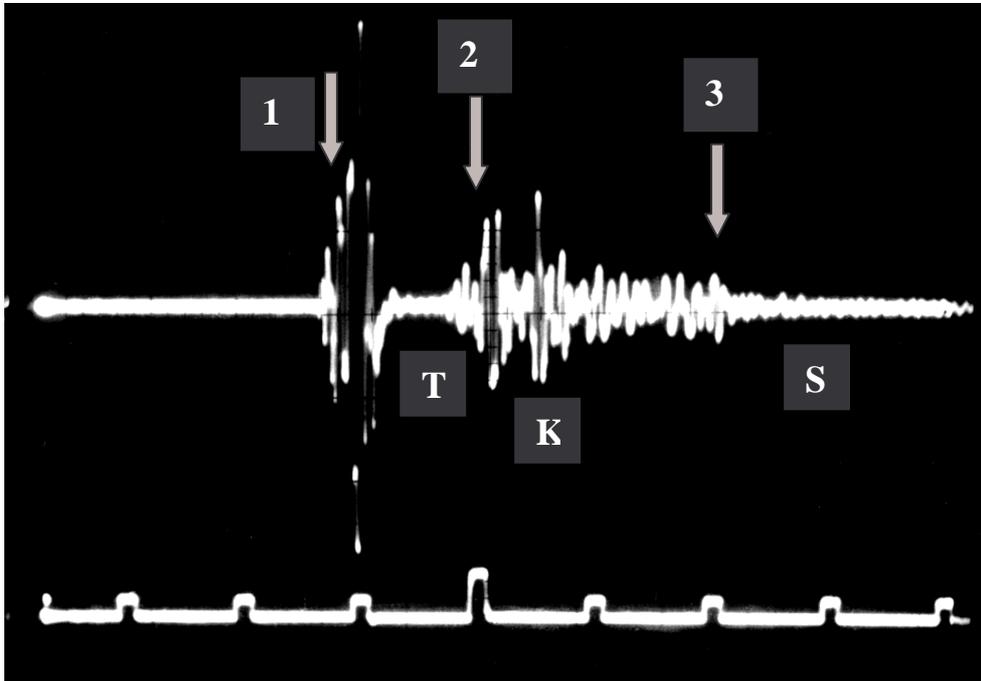


Abb. 3.7.1 a

Sonographisches A-Mode Bild eines 35-jährigen Patienten (HL011251); histologische Diagnose: superfiziell spreitendes malignes Melanom mit sekundär nodulärem Anteil; Lokalisation: linker Oberschenkel, Tumordicke nach Breslow = 1,37 mm, Clark Level IV; sonographische maximale Tumordicke im revidierten A-Mode = 1,34 mm. Am linken Bildrand ist das echoreiche Eintrittsecho als eine Gruppe von mehreren hohen Amplituden sichtbar (*1. Abwärtspfeil*). Der Übergang zur Tumorzone entspricht dem Impedanzsprung auf die deutlich kleineren Amplituden. Der Tumorbereich (**T**) zeigt sich im oberflächlicheren Bereich als homogene, echoarme bis echoleere Zone mit kaum oder gar nicht messbaren Amplitudenhöhen. Im tiefen Tumorgrenzbereich zeigt sich eine Gruppe etwas höherer Amplituden. Sie könnten der histologisch inhomogenen Zone der aufgelockerten Tumorbasis mit entzündlichem Infiltrat und unterliegenden Gefäßen entsprechen (s. Abbildung 3.7.1c). Der Beginn des angrenzenden Korium (*2. Abwärtspfeil*) wird durch den folgenden Impedanzsprung markiert. Ihm folgt eine inhomogene, echoreiche Zone aus mehreren Amplituden unterschiedlicher Höhe, welche dem Korium entsprechen (**K**). Die folgende (*3. Abwärtspfeil*) echoarme Subkutis (**S**) ist durch die homogene Zone kleiner Amplituden gekennzeichnet.

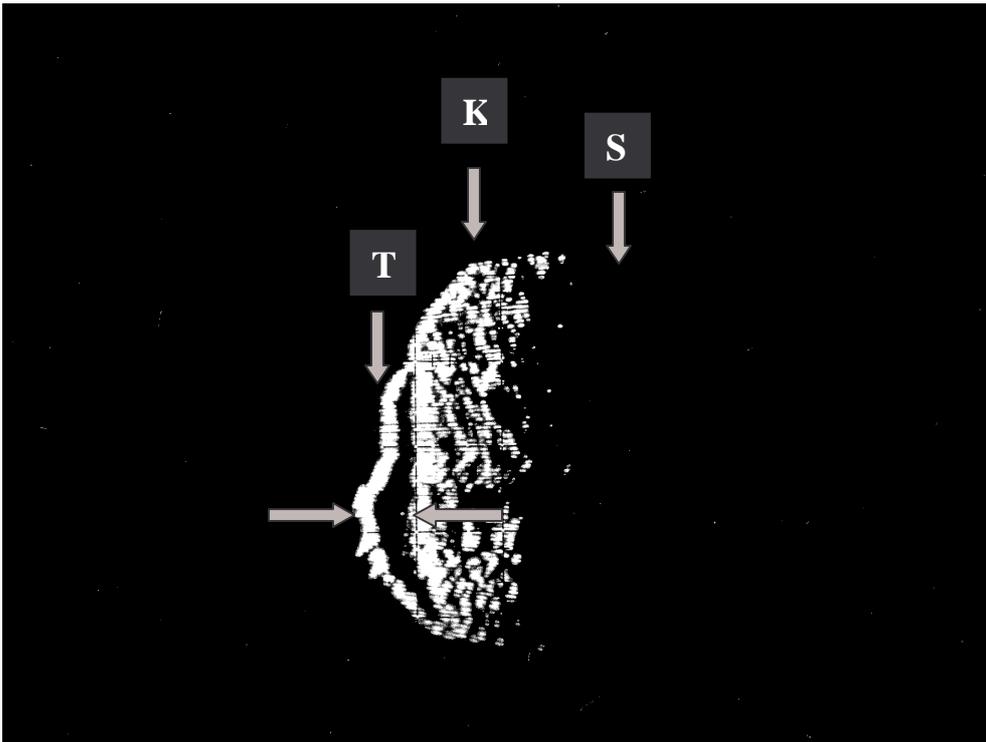


Abb. 3.7.1 b

Sonographisches B-Mode Bild des Melanoms des 35-jährigen Patienten (histologische Diagnose: superfiziell-spreitendes malignes Melanom mit sekundär nodulärem Anteil; Lokalisation: linker Oberschenkel, Tumordicke nach Breslow = 1,37 mm, Clark Level IV). Ssonographische maximale Tumordicke im B-Mode = 1,40 mm. Das echoreiche Eingangsecho demonstriert die unregelmäßige Oberfläche des Tumors. Das Melanom (T) zeigt sich im zweidimensionalen Ultraschallbild als homogene, echoarme Zone mit einem nahezu oberflächenparallelen Verlauf. Der *linke* und *rechter* Graupfeil markieren den exophytischen Tumoranteil aus dessen Bereich die korrespondierende Histologie (3.7.1 c) stammt. An der Tumorbasis stellen sich einzelne, echoreichere Binnenechos dar. Diese könnten als Korrelat der inhomogenen Zone aus weniger dicht gepackten Tumorzellverbänden durchsetzt von einem weniger stark ausgeprägtem, subtumoralen entzündlichen Infiltrat und angrenzenden Gefäßen interpretiert werden (s. histologisches Bild u.). Die folgende inhomogene, echoreiche Zone entspricht dem zur Tiefe an den Tumor grenzenden Korium (K) mit der anschließenden echoarmen bis echoleeren Zone, welche der Subkutis (S) entspricht.

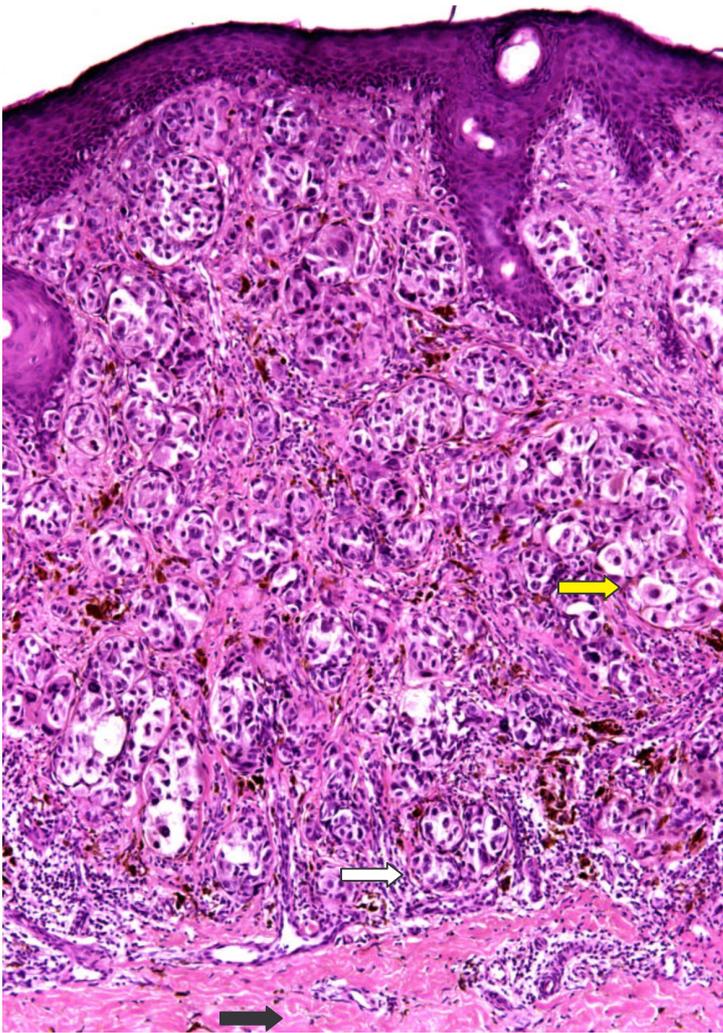


Abb. 3.7.1 c

Das histologische Bild des Melanoms des 35-jährigen Patienten. Diagnose: superfiziell-spreitendes malignes Melanom mit sekundär nodulärem Anteil; Lokalisation: linker Oberschenkel, Tumordicke nach Breslow = 1,37 mm, Clark Level IV. Dargestellt ist der exophytische Anteil des Tumors, dessen Deckepithel eine basale atypische Melanozytenhyperplasie zeigt. Die melanozytären Tumorzellen steigen entlang des Follikleleithels in die Tiefe. Im Korium ist die regelrechte Architektur komplett destruiert durch dicht gepackte, unterschiedliche große Nester aus atypischen melanozytären Tumorzellen (sonographisch echoarm), die eine ausgeprägte Zell- und Kernpolymorphie mit Kernhyper- und Kerndyschromasie aufweisen (*gelber Pfeil*). Der *weiße Pfeil* zeigt die inhomogene Zone aus weniger dicht gepackten Tumorzellverbänden durchsetzt von einem mäßig ausgeprägtem, subtumoralen entzündlichen Infiltrat und angrenzenden Gefäßen. Der Beginn des unterliegenden regelrechten Korium wird durch den *schwarzen Pfeil* markiert.

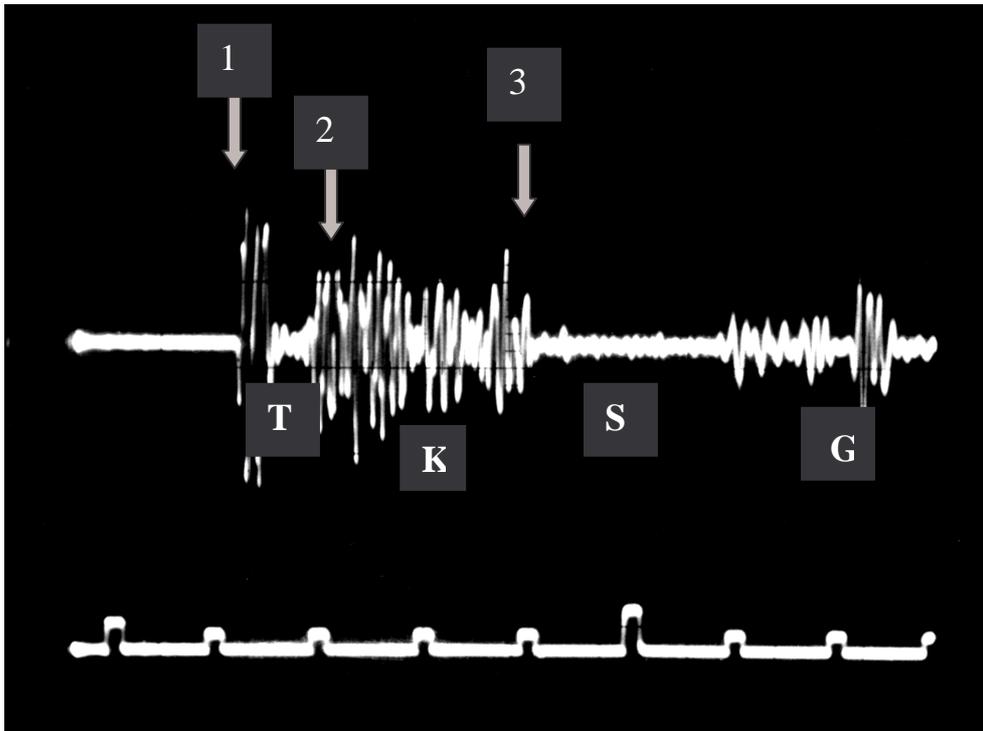


Abb. 3.7.2 a

Sonographisches A-Mode Bild eines 47-jährigen Patienten (KH191139); histologische Diagnose: superfiziell spreitendes malignes Melanom; Lokalisation: Rücken, Tumordicke nach Breslow = 0,5 mm, Clark Level III; sonographische maximale Tumordicke im revidierten A-Mode = 0,73 mm. In Form einer Gruppe von 3 bis 5 hohen Amplituden ist das echoreiche Eintrittsecho am linken Bildrand sichtbar (1. Abwärtspfeil). Es folgt ein Impedanzsprung zur anschließenden Tumorzone, die sich als echoärmere Zone (T) bestehend aus einem Komplex kleinerer unterschiedlich hoher Amplituden darstellt. Die Diskrepanz zwischen der histometrischen und der sonometrischen Tumordicke erklärt sich wahrscheinlich durch das subtumorale, oberflächenparallele, dichte entzündliche Infiltrat (s. Abbildung 3.7.2 c). Den Beginn des angrenzenden Korium (2. Abwärtspfeil) bezeichnet der folgende größere Impedanzsprung. Es ist durch eine inhomogene, echoreiche Zone (K) mit mehreren Amplituden unterschiedlicher Höhe charakterisiert. Der nächste Impedanzsprung (3. Abwärtspfeil) markiert den Beginn der echoarmen Subkutis. Sie ist durch eine breite homogene Zone sehr kleiner Amplituden gekennzeichnet (S), die in tieferen Anteilen von einer Zone (G) höherer Amplituden (möglicherweise Bindegewebssepten, Gefäßbündel) durchsetzt ist.

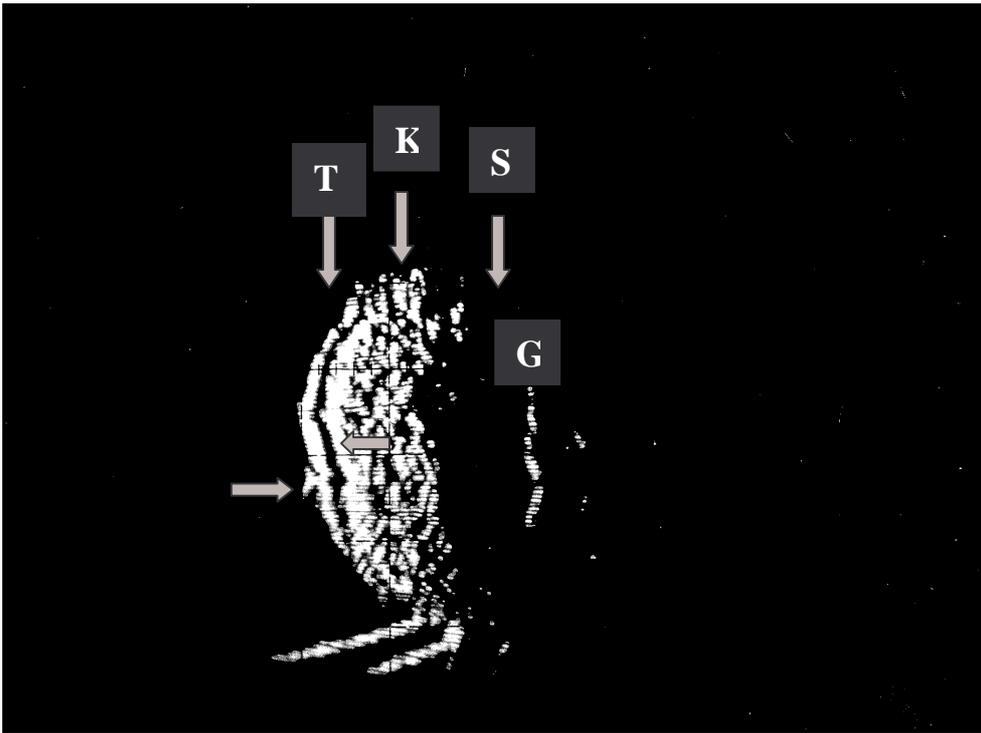


Abb. 3.7.2 b

Sonographisches B-Mode Bild des Melanoms des 47-jährigen Patienten (histologische Diagnose: superfiziell-spreitendes malignes Melanom; Lokalisation: Rücken, Tumordicke nach Breslow = 0,5 mm, Clark Level III). Sonographische maximale Tumordicke im B-Mode = 0,82 mm. Der Beginn des echoreichen, schmalen Bandes des Eingangsechos wird durch den linken Graupfeil markiert und zeigt einzelne kleinere Unregelmäßigkeiten. Die schmale, homogene echoarme Tumorzone (T) verläuft oberflächenparallel. Das histologisch (s.u.) ebenfalls oberflächenparallele, subtumorale, bandförmige (sonographisch echoarme) entzündliche Infiltrat, kann zur Tiefe nicht vom Tumor abgegrenzt werden. Dies ist wahrscheinlich die Ursache der Diskrepanz zwischen der histometrischen und den sonometrischen Tumordicken. Das folgende Korium (K), bestehend aus einer inhomogenen, echoreichen Zone, begrenzt den Tumor zur Tiefe hin (*rechter Graupfeil*). Analog zum obigen A-Mode Bild folgt dem Korium die homogene echoarme bis echoleere Subkutis (S), in der Tiefe durchsetzt von einem echoreichen Hautoberflächen-parallelen Band (G) (möglicherweise Bindegewebssepten, Gefäßbündel).

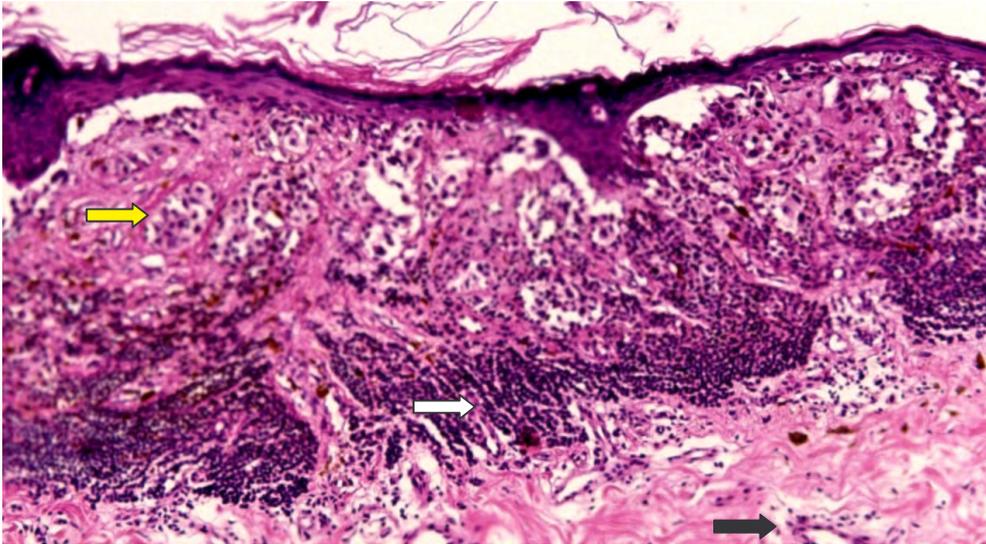


Abb. 3.7.2 c

Das histologische Bild des Melanoms des 47-jährigen Patienten. Diagnose: superfiziell-spreitendes malignes Melanom; Lokalisation: Rücken, Tumordicke nach Breslow = 0,5 mm, Clark Level III. Dem Deckepithel aufgelagert ist eine korbgeflechtartige Orthohyperkeratose die das Korrelat der sonographischen Unregelmäßigkeiten des Eingangsecho im B-Mode sein könnte. Die Epithelbasis ist durch den Tumor destruiert. Ausgehend von der dermo-epidermalen Junctionszone dringen Proliferate atypischer melanozytärer Tumorzellen ins Korium ein und reichen bis an die Grenze des Stratum reticulare. Die regelrechte Architektur des Stratum papillare ist durch die unterschiedlich großen, dicht gepackten Nester melanozytärer Tumorzellen (sonographisch echoarm) komplett destruiert. Sie weisen eine ausgeprägte Zell- und Kernpolymorphie mit Kernhyper- und Kerndyschromasie (*gelber Pfeil*) hin. Subtumoral imponiert ein oberflächenparalleles, bandförmiges (*weißer Pfeil*, stark ausgeprägtes, vorherrschend lymphozytäres, homogen imponierendes entzündliches Infiltrat, welches sich sonographisch ebenfalls echoarm darstellt und daher nicht vom Tumor abgegrenzt werden kann. Das unterliegende Korium mit den retikulär angeordneten Kollagenbündeln und zahlreichen Gefäßanschnitten (*schwarzer Pfeil*) stellt sich in seiner Heterogenität als echoreiche Zone dar.

3.8 Überlebensanalysen

Für die 380 Patienten (167 Männer und 213 Frauen) dieser Studie ergab sich im beobachteten Zeitraum der Nachsorge (01/83 bis 05/98) bezüglich des Verlaufs der Melanomerkrankung nach Abschluss der Datenerhebung folgende Charakteristik der Patienten:

- 1) 282 *lebende* Patienten *ohne* Anzeichen einer *Metastasierung*; davon 118 Männer und 164 Frauen.
- 2) 12 *lebende* Patienten davon 4 Männer *mit* locoregionärer Erstmetastasierung; 8 Frauen: 3 mit locoregionärer Erstmetastasierung und 5 mit Fernmetastasen als diagnostizierte Erstmanifestation einer *Metastasierung*.
- 3) 52 *durch Metastasierung* des Melanoms *verstorbene* Patienten. 28 Männer mit folgender diagnostizierter Erstmetastasierung: 16 Männer mit locoregionärer Metastasierung, 12 Männer mit Fernmetastasierung. 24 Frauen: 8 Frauen mit locoregionärer Metastasierung, 13 Frauen mit Fernmetastasierung. Bei 3 der Patientinnen konnte die Lokalisation der ersten Metastasierung aufgrund der vorhandenen Daten nicht festgelegt werden.
- 4) 6 Patienten *ohne* Anhalt für eine *Metastasierung*, die aus anderer Ursache *verstarben*; davon 4 Männer und 2 Frauen.
- 5) Insgesamt 28 Patienten, die innerhalb des beobachteten Nachsorgezeitraum *ausgeschieden* sind; davon 13 Männer, 15 Frauen.

Von den 380 Patienten der vorliegenden Studie konnten 11 vorzeitig ausgeschiedene Patienten nicht in die Überlebensanalysen einbezogen werden. In den folgenden Sterbetafel-Analysen und Kaplan-Meier Graphiken werden die Überlebenscharakteristiken von 369 Patienten dargestellt. Mit der Kaplan-Meier Methode lassen sich aus den Überlebenszeiten (und aus den weiteren Daten zur Überlebenscharakteristik der Patienten) die Überlebensfunktionen errechnen. Die Überlebensfunktionen werden, in den folgenden Kaplan-Meier Graphiken unterteilt in vier Untergruppen von Tumordickenkategorien (pT1 bis pT4), dargestellt.

Die Sterbetafeln führen die Zehn-Jahres-Überlebensraten (10-J-ÜLR) der Patienten, unterteilt in die vier Kategorien pT1 bis pT4 für die zwei Klassifikationssysteme UICC¹⁹⁸⁷ und DDG^{1994*}, jeweils mit einem der vier verschiedenen Tumordickenparameter (Breslow, Vorhersagewert revidierter A-Mode, Vorhersagewert B-mode und Tumordicke maximal) auf.

3.8.1 Überlebensfunktionen in den pT-Kategorien der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation

Die Tabelle 3.8.1.1 zeigt die Sterbetafel mit der Überlebenscharakteristik der Melanompatienten und den Zehn-Jahres-Überlebensraten (10-J-ÜLR), ermittelt für die histometrischen Tumordicken nach Breslow, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß UICC¹⁹⁸⁷.

Tabelle 3.8.1.1

Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen **10-J-ÜLR**, ermittelt anhand der histometrischen Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß UICC¹⁹⁸⁷.

Breslow mm	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT 1 < 0,75	137	4	133	94,72
pT 2 0,75 - 1,5	109	11	98	88,02
pT 3 1,5 - 4,0	103	27	76	68,59
pT 4 > 4,0	20	11	9	41,40
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 61,85; p < 0,001

Die 10-J-ÜLR der Patienten sind in Prozentwerten aufgeführt. Mit steigender Tumordicke (bzw. pT-Kategorie) nimmt die 10-J-ÜLR ab. Während sie für Patienten mit einer Tumordicke < 0,75 mm noch 94,72 % beträgt, ist sie bei Tumoren > 4 mm auf 41,40 % der Patienten reduziert. Mit dem log-rank Test lässt sich der Unterschied der Überlebensraten für die vier verschiedenen Untergruppen auf Signifikanz prüfen.

Der log-rank Test mit einem Wert von 61,85 ergibt in diesem Fall einen hochsignifikanten ($p < 0,001$) Unterschied der Überlebensraten in den vier pT-Kategorien (pT1 bis pT4). In der Abbildung 3.8.1.1 ist die zugehörige Kaplan-Meier Graphik mit den Überlebensfunktionen der vier Untergruppen (pT1 bis pT4) gemäß UICC¹⁹⁸⁷ dargestellt.

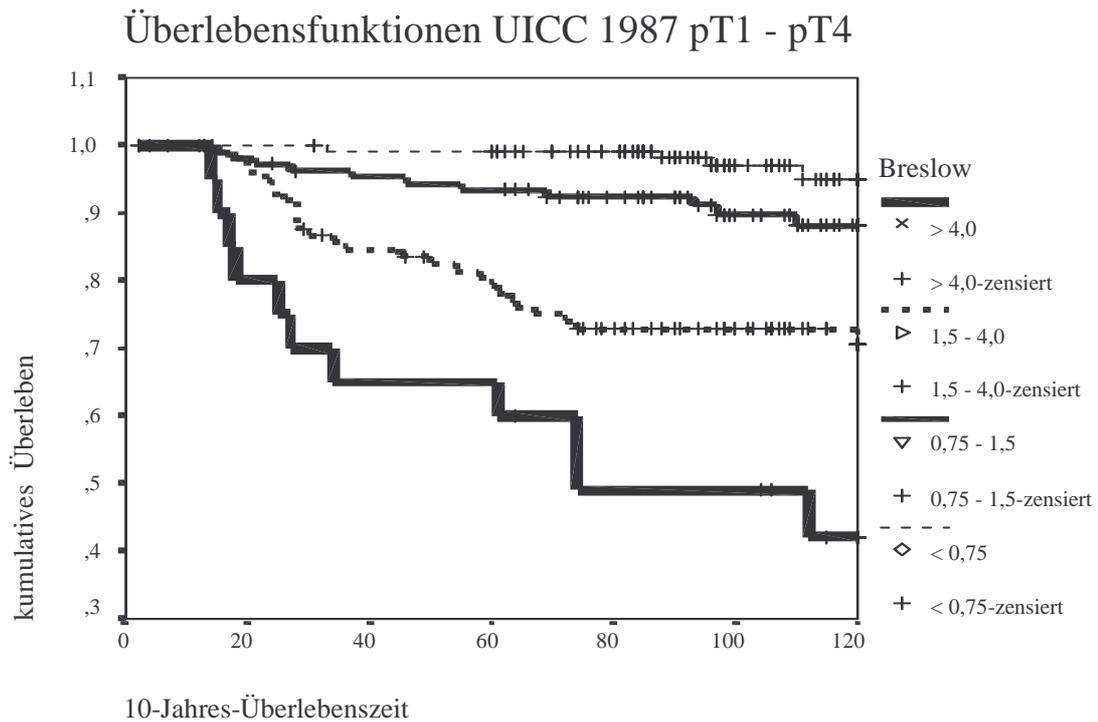


Abbildung 3.8.1.1

Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, ermittelt anhand der histometrischen Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Tumordickenkategorien pT1 bis pT4 gemäß **UICC¹⁹⁸⁷**.

Patienten der Kategorie pT1 (94,72%) und pT2 (88,02 %) haben eine hohe 10-J-ÜLR. Von 146 Patienten dieser zwei Kategorien sind im beobachteten Zeitraum nur 15 verstorben. Die Rate der überlebenden Patienten in der pT3- und pT4-Kategorie sinkt dagegen nach dem ersten Jahr der Tumorexzision stetig ab.

Nach dem 72 Überlebensmonat hat sich die Zahl der überlebenden Patienten der pT3-Kategorie stabilisiert, bei der pT4-Kategorie hingegen fällt sie kontinuierlich bis zum Ende des zehnjährigen Beobachtungszeitraums ab. Die Tabelle 3.8.1.2 zeigt die Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen 10-J-ÜLR, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes (rev. A-Mode pred.), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß UICC¹⁹⁸⁷.

Tabelle 3.8.1.2

Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen **10-J-ÜLR**, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes (**rev. A-Mode pred.**), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß UICC¹⁹⁸⁷.

rev. A-Mode pred. mm	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT 1 < 0,75	139	2	137	97,09
pT 2 0,75 - 1,5	118	13	105	86,68
pT 3 1,5 - 4,0	96	30	66	63,30
pT 4 > 4,0	16	8	8	44,0
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 62,39; $p < 0,001$

Auch in diesem Fall ergibt der log-rank Test mit einem Wert von 62,39 einen hochsignifikanten ($p < 0,001$) Unterschied der Überlebensraten in den vier pT-Kategorien. In der Abbildung 3.8.1.2 ist die zugehörige Kaplan-Meier Graphik mit den Überlebensfunktionen der vier Untergruppen (pT1 bis pT4) gemäß UICC¹⁹⁸⁷ dargestellt.

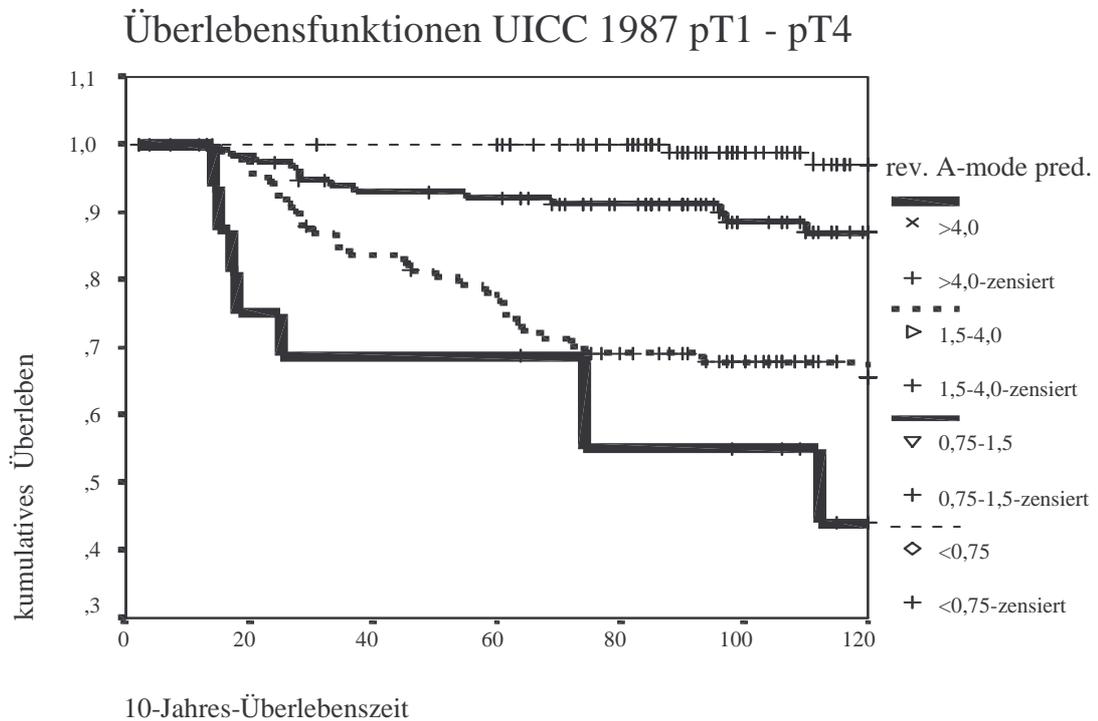


Abbildung 3.8.1.2

Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes (**rev. A-Mode pred.**), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **UICC¹⁹⁸⁷**.

Die Patienten mit Tumordicken aus der Kategorie pT1 (97,09 %) und pT2 (86,68 %) haben ähnliche Überlebensraten wie bei der vorherigen Betrachtung. Von 157 Patienten dieser zwei Kategorien sind nur 15 im beobachteten Zeitraum verstorben. Die 10-J-ÜLR fällt im Vergleich zur vorangehenden Analyse für die Patienten aus der pT3-Kategorie mit 63,30% etwas schlechter, für die Patienten aus der pT4-Kategorie hingegen mit 44,0 % etwas besser aus. Tabelle 3.8.1.3 zeigt die Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen 10-J-ÜLR, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des B-Modes (B-Mode pred.), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **UICC¹⁹⁸⁷**.

Tabelle 3.8.1.3

Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen **10-J-ÜLR**, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des B-Modes (**B-Mode pred.**), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **UICC¹⁹⁸⁷**.

B-Mode pred. mm	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT 1 < 0,75	127	4	123	94,80
pT 2 0,75 - 1,5	76	12	64	82,03
pT 3 1,5 - 4,0	65	16	49	73,59
pT 4 > 4,0	10	6	4	40,0
Gesamtwerte	278	38	240	84,36

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 46,81; $p < 0,001$

Mit dem bisher niedrigsten log-rank Wert von 46,81 ergibt sich auch bei den sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des B-Modes ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) Unterschied der Überlebensraten für die Patienten in den vier pT-Kategorien. Bei dieser Betrachtung ist jedoch das gegenüber den bisherigen Untersuchungen veränderte Patientenkollektiv zu berücksichtigen. Es lagen B-Mode Bilder der Tumordicke nur für 287 Patienten vor, von denen 11 Patienten (vorzeitig Ausgeschiedene) nicht in die Analyse einbezogen wurden. Diese Ergebnisse sollten daher mit Einschränkung bewertet werden, da es sich um eine gegenüber dem Gesamtkollektiv selektiv verzerrte Stichprobe handeln könnte. Die Mittelwerte der Überlebenszeiten sind im Vergleich zu den anderen Analysen verkürzt. Dies erklärt sich durch den Einsatzzeitpunkt des B-Mode Gerätes, welches für die präoperative Bestimmung der Tumordicken erst ab 1985 zur Verfügung stand. In der Abbildung 3.8.1.3 ist die zugehörige Kaplan-Meier Graphik mit den Überlebensfunktionen der vier Untergruppen (pT1 bis pT4) gemäß **UICC¹⁹⁸⁷** dargestellt.

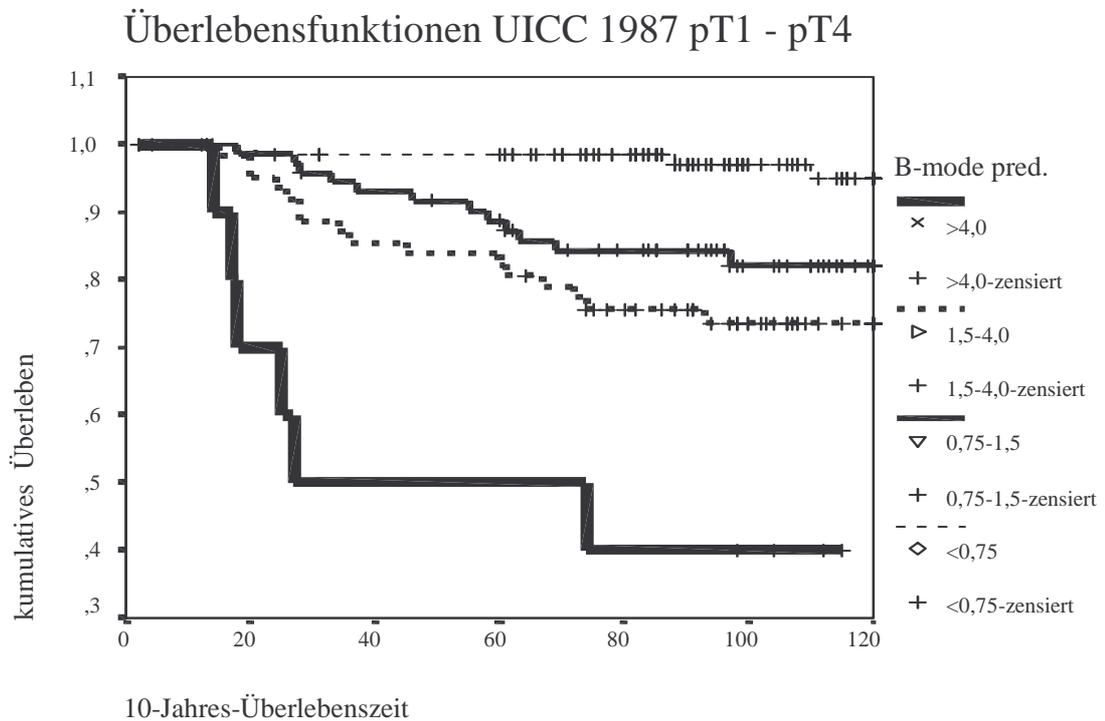


Abbildung 3.8.1.3

Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des B-Modes (**B-Mode pred.**), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **UICC¹⁹⁸⁷**.

Der Anteil der Patienten in der Kategorie pT1 ist in dieser Analyse mit 127 von 278 größer als dies in den beiden vorherigen Analysen der Fall ist. Die Überlebensraten zeigen hier einen kleineren Unterschied zwischen den Patienten der pT2-Kategorie (82,03%) und denen der pT3-Kategorie (73,59%). Dies ist wahrscheinlich der Grund für den kleineren log-rank Wert im Vergleich zu den zwei vorherigen Kaplan-Meier-Analysen. Tabelle 3.8.1.4 zeigt die Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen 10-J-ÜLR, unterteilt für die pro Patient jeweils maximale pT-Kategorie (UICC max.), ermittelt aus den pT-Kategorien der Tumordicken nach Breslow, der Vorhersagewerte des revidierten A-Mode und der Vorhersagewerte des B-Mode gemäß **UICC¹⁹⁸⁷**.

Tabelle 3.8.1.4

Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen **10-J-ÜLR**, unterteilt für die pro Patient jeweilige, maximale pT-Kategorie (**UICC max.**), ermittelt aus den pT-Kategorien der Tumordicken nach Breslow, den Vorhersagewerten des revidierten A-Mode und des B-Mode gemäß **UICC¹⁹⁸⁷**.

UICC max. mm	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT 1 < 0,75	101	2	99	95,80
pT 2 0,75 - 1,5	133	11	122	89,66
pT 3 1,5 - 4,0	111	28	83	69,86
pT 4 > 4,0	24	12	12	46,13
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 56,19; $p < 0,001$

Für die pro Patient jeweilige, maximale Tumordicke (UICC maximum) aus den drei, in dieser Serie der Kaplan-Meier-Analysen angewandten, Bestimmungsarten der Tumordicke (Breslow, Vorhersagewerte revidierter A-Mode und Vorhersagewerte B-Mode) ergibt sich ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) Unterschied der Überlebensraten zwischen den vier pT-Kategorien mit einem log-rank Wert von 56,19. Bei dieser Betrachtung der Überlebensraten fällt die unterschiedliche Besetzung der Patienten in den ersten drei pT-Kategorien auf. Bei allen vorherigen Betrachtungen war die pT1-Kategorie stets mit der größten Patientenzahl besetzt. Hier hingegen ist nicht nur die pT2- (133 Patienten), sondern auch die pT3-Kategorie (111 Patienten) stärker besetzt als die pT1-Kategorie (101 Patienten). Die 10-J-ÜLR betragen in der pT1-Kategorie 95,80% und in der pT2-Kategorie 89,66%. In der Abbildung 3.8.1.4 ist zugehörige die Kaplan-Meier Graphik mit den Überlebensfunktionen der vier Untergruppen (pT1 bis pT4) gemäß **UICC¹⁹⁸⁷** dargestellt.

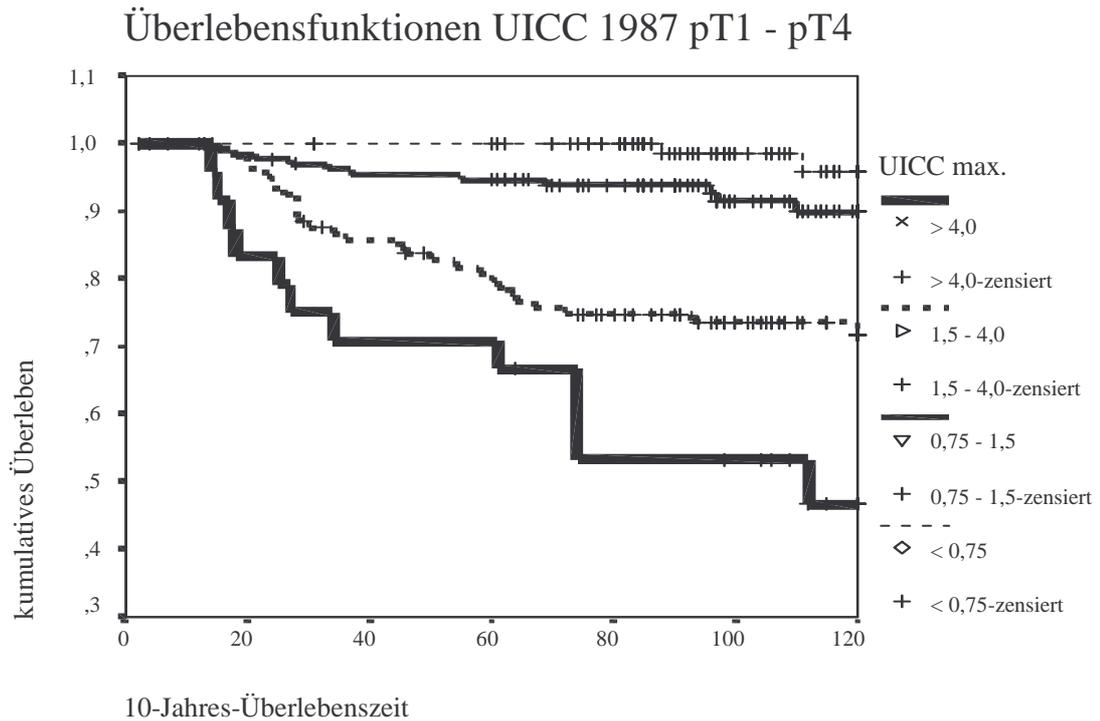


Abbildung 3.8.1.4

Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, unterteilt für die pro Patient jeweilige, maximale pT-Kategorie (**UICC max.**), ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Vorhersagewerten des revidierten A-Mode und den Vorhersagewerten des B-Mode **UICC¹⁹⁸⁷**.

Zwischen den Kategorien pT3 (69,86%) und pT4 (46,13%) besteht, wie bei den anderen Analysen, auch hier der größte Sprung zwischen den Überlebensraten; eine Ausnahme bildet die Analyse mit den Vorhersagewerten des revidierten A-Mode mit dem größten Sprung zwischen der pT2- und pT3-Kategorie.

3.8.2 Überlebensfunktionen in den pT-Kategorien der DGG^{1994*} Klassifikation

In den nächsten Analysen werden analoge Betrachtungen mit den vier verschiedenen Tumordickenparametern für die Unterteilung in die pT-Kategorien gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation angestellt.

Die folgende Tabelle 3.8.2.1 zeigt die Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen 10-J-ÜLR, ermittelt anhand der histometrischen Tumordicken nach Breslow, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß DGG^{1994*}.

Tabelle 3.8.2.1

Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen **10-J-ÜLR**, ermittelt anhand der histometrischen Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **DGG^{1994*}**.

Breslow in mm	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT 1 < 1,0	192	8	184	94,31
pT 2 1,0 - 2,0	96	16	80	80,80
pT 3 2,0 - 4,0	61	18	43	62,31
pT 4 > 4,0	20	11	9	41,40
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 61,97; $p < 0,001$

Aufgrund der höheren, oberen Begrenzung der Tumordicken auf 1,0mm in dieser Klassifikation ist die pT1-Kategorie mit deutlich mehr Patienten besetzt, als bei den vorherigen Betrachtungen gemäß der UICC-Klassifikation. Der Unterschied der Überlebensraten in den vier pT-Kategorien ist auch hier mit einem log-rank Wert von 61,97 hochsignifikant ($p < 0,001$). Der Unterschied der Überlebensraten zwischen der pT1-Kategorie (94,31%) und der pT2-Kategorie (80,80%) wird mit fast 14%, bedingt durch die Definition dieser Tumordickenkategorien, deutlich größer als bei den vorherigen Analysen gemäß der UICC-Klassifikation. Aus diesem Grunde ist auch die pT3-Kategorie in dieser und den drei folgenden Analysen im Vergleich zu den vorherigen Analysen jeweils mit einer deutlich kleineren Patientenzahl besetzt. Die Überlebensraten dieser und der folgenden pT4-Kategorien sind, aufgrund der gleichen Definition dieser Kategorie, identisch mit denjenigen der pT4-Kategorien gemäß der UICC-Klassifikation.

Abbildung 3.8.2.1 zeigt die Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, ermittelt anhand der histometrischen Tumordicken nach Breslow, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß DGG^{1994*}.

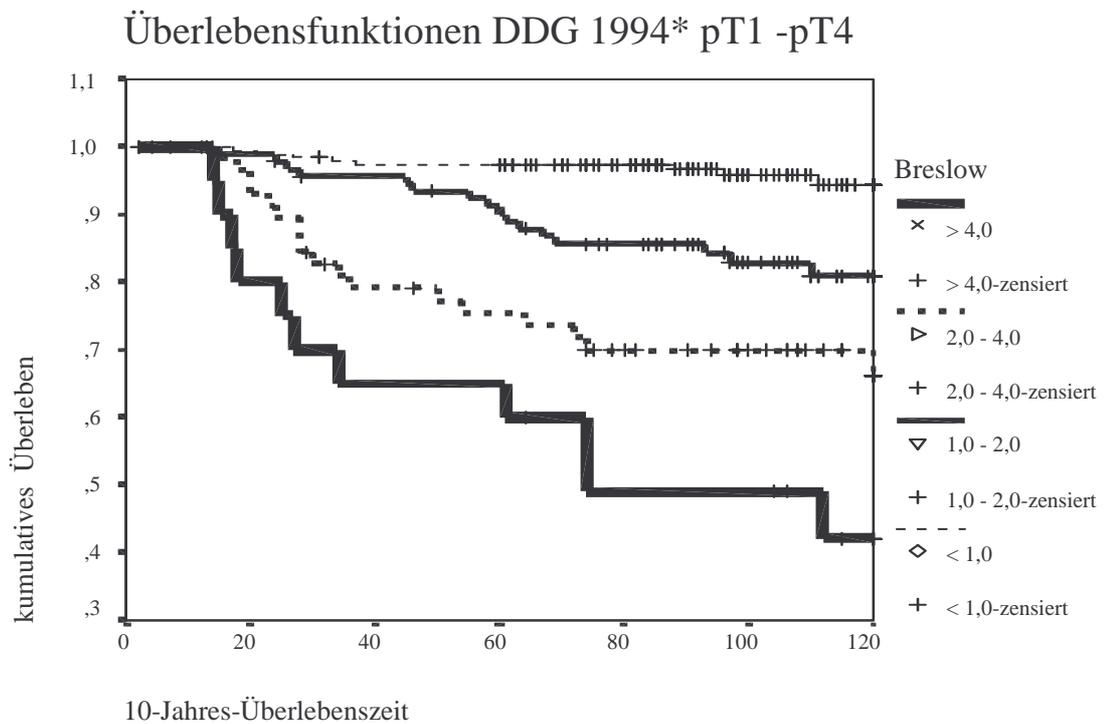


Abbildung 3.8.2.1

Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, ermittelt anhand der histometrischen Tumordicken nach **Breslow**, unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **DGG^{1994*}**.

Die Trennung der Verläufe der Überlebensfunktionen der pT1- und der pT2-Kategorie fällt hier schärfer aus als in der Graphik der Abb. 3.8.1.1. Die Tabelle 3.8.2.2 zeigt die Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen 10-J-ÜLR, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes (rev. A-Mode pred.), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß DGG^{1994*}.

Tabelle 3.8.2.2

Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen **10-J-ÜLR**, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes (**rev. A-Mode pred.**), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **DGG^{1994*}**.

rev. A-Mode pred. mm	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT 1 < 1,0	200	10	190	93,12
pT 2 1,0 - 2,0	93	19	74	74,53
pT 3 2,0 - 4,0	60	16	44	71,84
pT 4 > 4,0	16	8	8	44,0
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 45,07; $p < 0,001$

Die pT1-Kategorie vereint auch hier mehr als die Hälfte aller Patienten auf sich. Die Überlebensraten in den vier pT-Kategorien unterscheiden sich mit dem kleineren log-rank Wert von 45,07 immer noch hochsignifikant ($p < 0,001$) voneinander. Die Überlebensrate in der pT1-Kategorie (93,12%) ist um fast 20% höher als in der pT2-Kategorie (74,53%). Die Differenz der Überlebensraten zwischen der pT2-Kategorie und der pT3-Kategorie ist mit unter 3% nur gering, was sich in der eingeschränkten Trennschärfe zwischen den Überlebensfunktionen der pT2- und pT3-Kategorie in der Abbildung 3.8.2.2 widerspiegelt.

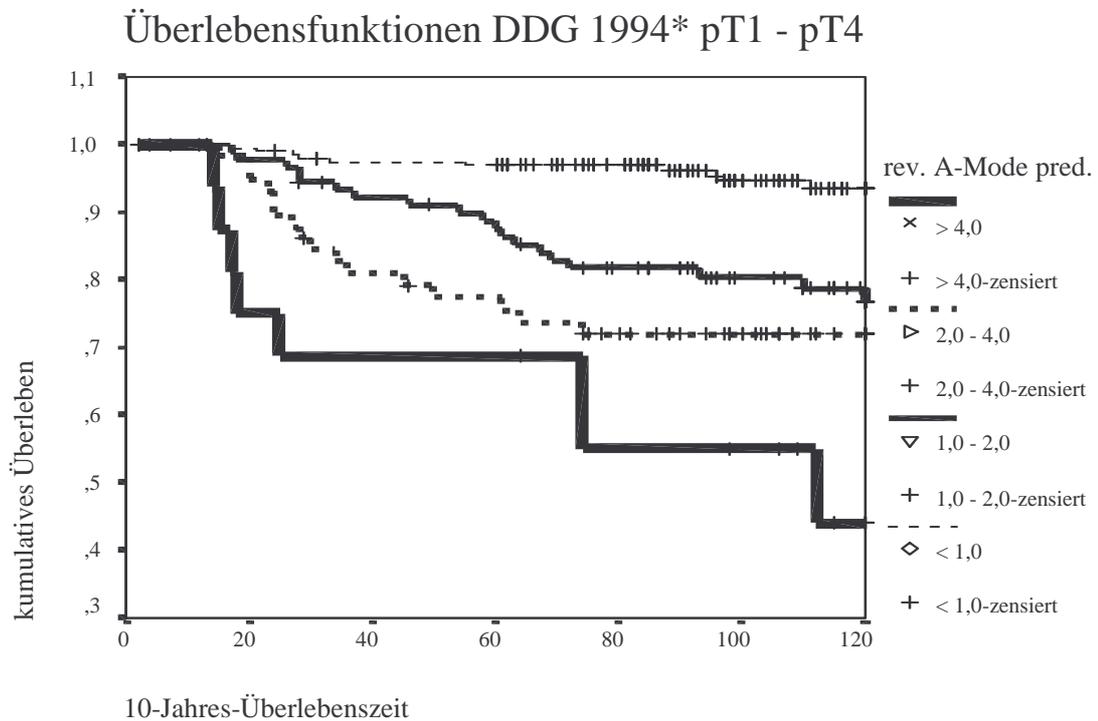


Abbildung 3.8.2.2

Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes (**rev. A-Mode pred.**), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **DGG^{1994*}**.

Die Trennung der Verläufe der Überlebensfunktionen zwischen der pT1- und der pT2-Kategorie fällt hier schärfer aus, als die Trennung zwischen der pT2- und der pT3-Kategorie. Die Tabelle 3.8.2.3 zeigt die Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen 10-J-ÜLR, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des B-Modes (B-Mode pred.), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **DGG^{1994*}**.

Tabelle 3.8.2.3

Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen **10-J-ÜLR**, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des B-Modes (**B-Mode pred.**), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **DGG^{1994*}**.

B-Mode pred. mm	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT 1 < 1,0	161	8	153	92,66
pT 2 1,0 - 2,0	60	12	48	77,84
pT 3 2,0 - 4,0	47	12	35	73,59
pT 4 > 4,0	10	6	4	40,0
Gesamtwerte	278	38	240	84,36

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 45,71; $p < 0,001$

Wie bei der UICC Klassifikation ergibt sich bei den sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des B-Modes mit einem niedrigeren log-rank Wert von 45,71 dennoch ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) Unterschied der Überlebensraten für die Patienten in den vier pT-Kategorien gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation. Auch hier ist das Patientenkollektiv im Vergleich zum Patientenkollektiv der bisherigen Untersuchungen gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation verändert. Dies sollte bei der Interpretation dieser Ergebnisse aus den selben Gründen berücksichtigt werden, welche bereits im Kommentar zur Tabelle 3.8.1.3 erläutert wurden. In der Abbildung 3.8.2.3 sind die zugehörigen Überlebensfunktionen der Patienten in den vier pT-Kategorien dargestellt.

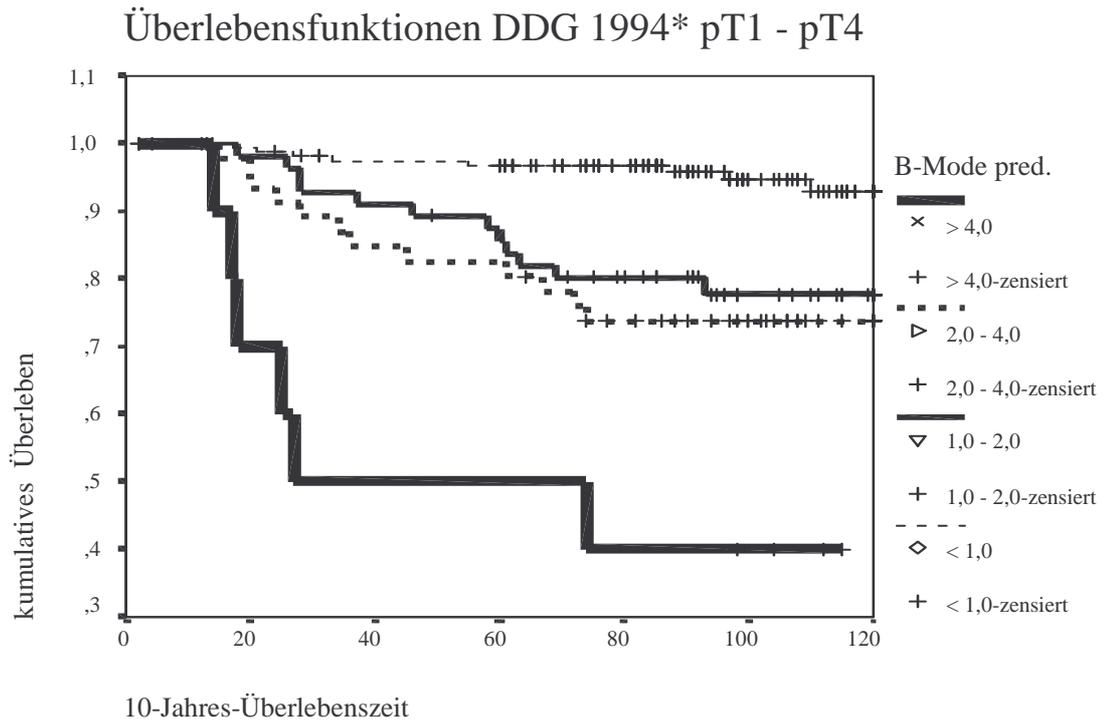


Abbildung 3.8.2.3

Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, ermittelt anhand der sonometrischen Tumordicken der Vorhersagewerte des B-Modes Modes (**B-Mode pred.**), unterteilt in die Kategorien pT1 bis pT4 gemäß **DDG^{1994*}**.

Die Patienten in der Kategorie pT1 stellen hier mit 160 von 278 die größte Fraktion innerhalb einer pT-Kategorie von allen durchgeführten Untersuchungen. Mit knapp über 4% zeigt sich nur ein kleiner Unterschied zwischen der Überlebensrate der Patienten der pT2 Kategorie (77,84%) und der pT3-Kategorie (73,59%). Dies spiegelt sich deutlich in der geringen Trennschärfe zwischen den entsprechenden Überlebensfunktionen dieser zwei Kategorien wider. Tabelle 3.8.2.4 zeigt die Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen 10-J-ÜLR, unterteilt für die pro Patient jeweilige, maximale pT-Kategorie (DDG max.), ermittelt aus den Kategorien der Tumordicken nach Breslow, der Vorhersagewerte des revidierten A-Mode und der Vorhersagewerte des B-Mode gemäß **DDG^{1994*}**.

Tabelle 3.8.2.4

Sterbetafel zur Überlebenscharakteristik der Melanompatienten mit den prozentualen **10-J-ÜLR**, unterteilt für die pro Patient jeweilige, maximale pT-Kategorie (**DDG max.**), ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Vorhersagewerten des revidierten A-Mode und den Vorhersagewerten des B-Mode gemäß **DGG^{1994*}**.

DDG max. mm	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT 1 < 1,0	173	6	167	94,88
pT 2 1,0 - 2,0	101	15	86	82,68
pT 3 2,0 - 4,0	71	20	51	64,50
pT 4 > 4,0	24	12	12	46,13
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 56,92; $p < 0,001$

Für die maximale Tumordicke der Patienten, ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Vorhersagewerten des revidierten A-Mode und denen des B-Mode, ergibt sich nach Verschlüsselung als DDG maximum (DDG max.) ebenfalls ein hochsignifikanter ($p < 0,001$) Unterschied der Überlebensraten in den vier pT-Kategorien. Mit dem zweithöchsten log-rank Wert von 56,92 liegt hier die beste Verteilung der Patienten auf die pT-Kategorien vor. Dies ist durch die stärkere und homogenere Besetzung der pT2, pT3 und pT4 Kategorien im Vergleich zu den vorherigen Analysen bedingt. Die Differenzen der Überlebensraten zwischen den pT-Kategorien unterscheiden sich daher in dieser Analyse weniger stark voneinander, wodurch sich eine bessere Trennschärfe der Überlebensfunktionen ergibt. In der Abbildung 3.8.2.4 ist die zugehörige Kaplan-Meier-Graphik mit den Überlebensfunktionen der vier pT-Kategorien dargestellt.

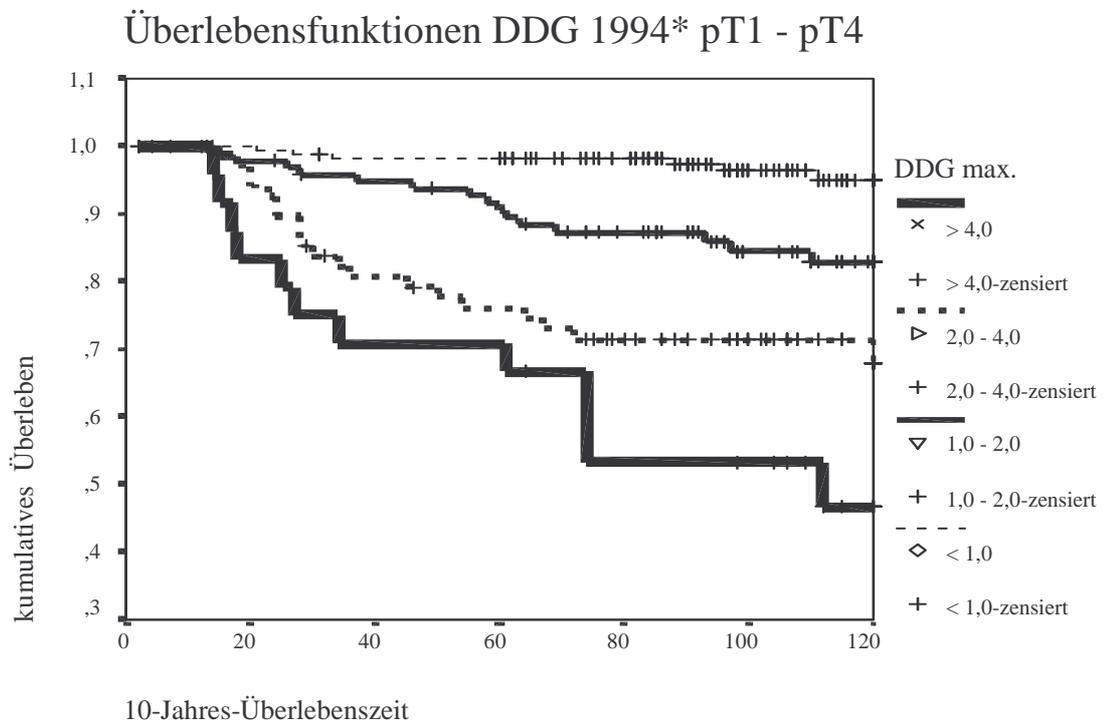


Abbildung 3.8.2.4

Kaplan-Meier Graphik mit den vier Überlebensfunktionen, unterteilt für die pro Patient jeweilige, maximale pT-Kategorie (**DDG max.**), ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Vorhersagewerten des revidierten A-Mode und den Vorhersagewerten des B-Mode gemäß **DGG^{1994*}**.

Die Trennung der Verläufe der Überlebensfunktionen stellt sich hier besser dar, als in allen anderen vorherigen Analysen; ausgenommen die Analysen mit dem Tumordickenparameter Breslow in den vier pT-Kategorien gemäß der **DGG^{1994*}**-Klassifikation (s. Abb. 3.8.2.1).

3.8.3 Überlebensanalysen unterteilt nach Geschlecht und Tumorlokalisation

Die Überlebenscharakteristika der männlichen und weiblichen Patienten wurde in die beiden Obergruppen (*Extremität* = *Arme, Hände, Beine, Füße* versus *Axial* = *Kopf, Hals, Rumpf*) der Tumorlokalisation unterteilt und miteinander verglichen. Tabelle 3.8.3.1 zeigt den Vergleich der prozentualen Zehn-Jahres-Überlebensraten (10-J-ÜLR).

Tabelle 3.8.3.1

Vergleich der prozentualen Zehn-Jahres-Überlebensraten (**10-J-ÜLR**) zwischen den *Geschlechtern* der Melanompatienten unterteilt nach der Tumorlokalisation **Axial** und **Extremität**.

Geschlecht u. Lokalisation	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
<i>Männer</i>	<i>163</i>	<i>29</i>	<i>134</i>	<i>80,46</i>
Extremität	53	5	48	88,03
Axial	110	24	86	76,55
<i>Frauen</i>	<i>206</i>	<i>24</i>	<i>182</i>	<i>83,80</i>
Extremität	133	10	123	86,34
Axial	73	14	59	78,64
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 11,32; $p < 0,001$

Sowohl beim männlichen Geschlecht (88,03/76,55), als auch beim weiblichen Geschlecht (86,34/78,64) haben die Patienten mit einer Lokalisation des Tumors an der Extremität eine hochsignifikant bessere Überlebensrate als die Patienten mit einer axialen Lokalisation des Tumors ($p < 0,001$). Männer haben das Melanom etwa doppelt so häufig Axial (110) lokalisiert wie an den Extremitäten (53). Bei den Frauen hingegen ist es genau umgekehrt; 133 Frauen haben das Melanom an den Extremitäten lokalisiert und 73 haben es in axialer Lokalisation.

Bei einer Lokalisation des Tumors an den Extremitäten beträgt sowohl bei Männern, als auch bei Frauen (88,03/86,34%) die Überlebensrate fast 90 %. Bei Patienten mit einer axialen Lokalisation des Tumors dagegen ist sowohl bei Männern, als auch bei Frauen (76,65%/78,64%) die Überlebensrate um etwa 10% geringer. Dementsprechend ist die Zahl der Todesfälle (ca. 20%) bei beiden Geschlechtern in der Lokalisationsgruppe „Axial“ (24/110 und 14/73) im Verhältnis zur Anzahl der Patienten dieser Lokalisationsgruppe etwa doppelt so hoch, wie die Zahl der Todesfälle (ca. 10%) in der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (5/53 und 10/133). Zusätzlich wurden die Überlebenscharakteristika der Patienten mit axialer Tumorlokalisation mit denjenigen von Patienten mit einem an den Extremitäten lokalisierten Tumor, getrennt nach den Geschlechtern, verglichen (Tab. 3.8.3.2).

Tabelle 3.8.3.2

Vergleich der prozentualen **10-J-ÜLR** der beiden Obergruppen der Tumorlokalisation *Axial und Extremität* unterteilt nach dem **Geschlecht** der Melanompatienten.

Lokalisation u. Geschlecht	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
<i>Extremität</i>	186	15	171	86,97
Männer	53	5	48	88,03
Frauen	133	10	123	86,34
<i>Axial</i>	183	38	145	77,33
Männer	110	24	86	76,55
Frauen	73	14	59	78,64
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 0,25, p = 0,62

Sowohl in der Obergruppe der Tumorlokalisation „Extremität“ (Männer 88,03/Frauen 86,34), als auch in der Obergruppe „Axial“ (Männer 76,55/Frauen 78,64) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,62) in den Überlebensraten der Patienten zwischen den Geschlechtern aus der gleichen Obergruppe der Tumorlokalisation.

In der folgenden Tabelle 3.8.3.3 werden die, bereits in Tabelle 3.8.1.1 dargestellten, Überlebensraten der Patienten in den pT-Kategorien der Tumordicke nach Breslow gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation, differenziert für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisation „Axial“ und „Extremität“, betrachtet.

Tabelle 3.8.3.3

Vergleich der prozentualen **10-J-ÜLR** in den pT-Kategorien der Tumordicke nach **Breslow** gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation unterteilt für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisation „Axial“ und „Extremität“.

Breslow (mm) UICC¹⁹⁸⁷	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT1 (< 0,75) Extremität	69	3	66	92,76
Axial pT1 (< 0,75)	68	1	67	96,97
pT2 (0,75 – 1,5) Extremität	52	1	51	97,96
Axial pT2 (0,75 – 1,5)	57	10	47	79,90
pT3 (1,5 – 4,0) Extremität	60	10	50	77,57
Axial pT3 (1,5 – 4,0)	43	17	26	54,95
pT4 (> 4,0) Extremität	7	3	4	53,57
Axial pT4 (> 4,0)	13	8	5	35,56
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 13,79, $p < 0,001$

Im statistischen Test für die Gleichheit der Überlebensverteilung zwischen den Obergruppen der Tumorlokalisation (Axial/Extremität) zeigt sich, bei Unterteilung in die vier pT-Kategorien für die Tumordicke nach Breslow gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation, ein signifikanter Unterschied zwischen den Obergruppen der Tumorlokalisation ($p < 0,001$).

Während sich für die Patienten der pT1-Kategorie noch kein wesentlicher Unterschied der Überlebensraten zwischen den Lokalisationsgruppen Axial versus Extremität zeigt, stellt sich dies in der pT2-Kategorie ganz anders dar. Die Überlebensrate der Patienten aus der Lokalisationsgruppe „Axial“ ist in der pT2-Kategorie mit 17,7 % signifikant geringer als bei den Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (79,90% / 97,96%). Noch größer ist der Unterschied zwischen den Obergruppen der Tumorlokalisierung bei den Patienten in der pT3-Kategorie, der hier 22,62% beträgt. Die Zahl der Todesfälle in der pT2-Kategorie für die Lokalisationsgruppe „Axial“ liegt im Verhältnis zur Anzahl der Patienten dieser Lokalisationsgruppe (10/57) etwa 10 mal höher als in der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (1/52). Ähnlich verhält sich dies in der pT3-Kategorie, wenngleich der Unterschied zwischen den Lokalisationsgruppen hier nicht mehr ganz so groß ist. Die Zahl der Todesfälle für die Lokalisationsgruppe „Axial“ beträgt hier 17/43 im Vergleich zu 10/60 in der Lokalisationsgruppe „Extremität“. Wegen des hohen Anteils der Todesfälle der Patienten aus der Lokalisationsgruppe „Axial“ in der pT3-Kategorie beträgt die 10-J-ÜLR nur noch 54,95%, im Gegensatz zu 77,57% bei den Patienten aus der Lokalisationsgruppe „Extremität“.

Die pT4-Kategorie ist mit 20 Patienten im Vergleich zu den Kategorien pT1 bis pT3 geringer besetzt. Für die Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ beträgt die Überlebensrate 53,57% im Vergleich zu 35,56% bei den Patienten der Lokalisationsgruppe „Axial“. Hier zeigt sich selbst in der dicksten pT-Kategorie (> 4mm) zwischen den beiden Obergruppen der Tumorlokalisierung immer noch ein signifikanter Unterschied der Überlebensraten von 18,01%, der zwar kleiner ist als in der pT3-Kategorie (22,62%), jedoch etwas größer als in der pT2-Kategorie (17,7%). Die Überlebenscharakteristika der Patienten in den pT-Kategorien für die Tumordicke maximal (TD max.: ermittelt aus der Tumordicke nach Breslow, den Vorhersagewerten des revidierten A-Modes und denen des B-Modes) gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation, differenziert für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisierung „Axial“ und „Extremität“, werden in der Tabelle 3.8.3.4 betrachtet.

Tabelle 3.8.3.4

Vergleich der prozentualen **10-J-ÜLR** zwischen den pT-Kategorien mit der Tumordicke maximal (**TD max.:** ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes und denen des B-Modes) gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation unterteilt für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisierung „Axial“ und „Extremität“.

TD max. (mm) UICC¹⁹⁸⁷	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT1 (< 0,75) Extremität	47	2	45	90,67
Axial pT1 (< 0,75)	54	0	54	100
pT2 (0,75 – 1,5) Extremität	68	2	66	96,95
Axial pT2 (0,75 – 1,5)	65	9	56	82,43
pT3 (1,5 – 4,0) Extremität	62	9	53	80,22
Axial pT3 (1,5 – 4,0)	49	19	30	55,26
pT4 (> 4,0) Extremität	11	4	7	58,18
Axial pT4 (> 4,0)	13	8	5	35,56
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 16,0; p < 0,001

Auch bei der Unterteilung mit dem Tumordickenparameter Tumordicke maximal (TD max.) zeigt sich im statistischen Test für die Gleichheit der Überlebensverteilung ein signifikanter Unterschied (log-rank = 16,0; p < 0,001) zwischen den Obergruppen der unterschiedlichen Tumorlokalisierung. Paradoxerweise beträgt der Unterschied der Überlebensraten zwischen den Lokalisationsgruppen Axial (100%) und Extremität (90,67%) in der pT1-Kategorie knapp 10%. Dies ist bedingt durch die zwei Todesfälle von 47 Patienten aus der Untergruppe Extremität im Gegensatz zur Untergruppe Axial, in der keiner der 54 Patienten innerhalb von 10 Jahren verstorben ist.

In der pT2-Kategorie haben sich die Verhältnisse bereits wieder umgekehrt: hier ist die Überlebensrate der Patienten aus der Lokalisationsgruppe „Axial“ (82,43%) bereits um 14,52% geringer als bei den Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (96,95%). Dieser Unterschied hat sich bei den Patienten der pT3-Kategorie weiter gesteigert. Patienten der Lokalisationsgruppe „Axial“ (55,26%) haben in dieser Gruppe eine um 24,96% geringere Überlebensrate gegenüber den Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (80,22%). Etwas kleiner nur ist der Unterschied der Überlebensraten zwischen den Lokalisationsgruppen „Extremität“ (58,18%) und „Axial“ (35,56%) bei den Patienten der pT4-Kategorie mit 22,62%. Die Tabelle 3.8.3.5 zeigt die unterschiedlichen 10-J-ÜLR der Patienten zwischen den pT-Kategorien mit den Tumordicken nach Breslow gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation, differenziert für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisierung „Axial“ und „Extremität“.

Tabelle 3.8.3.5

Vergleich der prozentualen **10-J-ÜLR** zwischen den pT-Kategorien mit den Tumordicken nach **Breslow** gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation unterteilt für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisierung „Axial“ und „Extremität“.

Breslow (mm) DGG^{1994*}	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT1 (< 1,0) Extremität	91	3	88	94,57
Axial pT1 (< 1,0)	101	5	96	94,07
pT2 (1,0 – 2,0) Extremität	52	3	49	93,73
Axial pT2 (1,0 – 2,0)	44	13	31	66,66
pT3 (2,0 – 4,0) Extremität	38	8	30	69,05
Axial pT3 (2,0 – 4,0)	23	10	13	49,67
pT4 (> 4,0) Extremität	7	3	4	53,57
Axial pT4 (> 4,0)	13	8	5	35,56
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 14,70; p < 0,001

Wie bei den zwei vorherigen Analysen zeigt sich bei dieser Unterteilung im statistischen Test für die Gleichheit der Überlebensverteilung zwischen den Obergruppen der Tumorlokalisation (Axial / Extremität) ein signifikanter Unterschied (log-rank = 14,7; $p < 0,001$) zwischen den zwei Obergruppen der Tumorlokalisation. Die Überlebensraten der Patienten der pT1-Kategorie aus den Lokalisationsgruppen Axial (94,07%) und Extremität (94,57%) zeigen, analog zur gleichen Betrachtung gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation, keinen nennenswerten Unterschied.

In der pT2-Kategorie hingegen ist die Überlebensrate der Patienten aus der Lokalisationsgruppe „Axial“ (66,66%) mit einem Unterschied von 27,07% hochsignifikant erniedrigt gegenüber den Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (93,73%). Eine hohe Differenz der Überlebensraten zeigt sich auch bei den Patienten der pT3-Kategorie. Patienten der Lokalisationsgruppe „Axial“ (49,67%) haben in dieser Gruppe eine um 19,38% niedrigere Überlebensrate gegenüber den Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (69,05%). Der Unterschied der Überlebensraten von 18,01% zwischen den Lokalisationsgruppen bei den Patienten der pT4-Kategorie ist identisch mit dem der analogen Analyse gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation (s. Tab. 3.8.3.3).

Die unterschiedlichen 10-J-ÜLR der Patienten zwischen den pT-Kategorien mit der Tumordicke maximal (TD max.: ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes und denen des B-Modes) gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation, differenziert für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisation „Axial“ und „Extremität“, werden in der folgenden Tabelle 3.8.3.6 gezeigt.

Tabelle 3.8.3.6

Vergleich der prozentualen **10-J-ÜLR** zwischen den pT-Kategorien mit der Tumordicke maximal (**TD max.:** ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Tumordicken der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes und denen des B-Modes) gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation unterteilt für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisierung „Axial“ und „Extremität“.

TD max. (mm) DGG^{1994*}	Anzahl der Patienten	Todesfälle durch MM	zensierte Patienten	10-J-ÜLR Prozent
pT1 (< 1,0) Extremität	81	3	78	93,90
Axial pT1 (< 1,0)	92	3	89	95,76
pT2 (1,0 – 2,0) Extremität	55	2	53	96,08
Axial pT2 (1,0 – 2,0)	46	13	33	67,17
pT3 (2,0 – 4,0) Extremität	41	8	33	71,26
Axial pT3 (2,0 – 4,0)	30	12	18	55,44
pT4 (> 4,0) Extremität	11	4	7	58,18
Axial pT4 (> 4,0)	13	8	5	35,56
Gesamtwerte	369	53	316	82,37

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 16,14; $p < 0,001$

Im statistischen Test für die Gleichheit der Überlebensverteilung zwischen den Obergruppen der Tumorlokalisierung (Axial/Extremität) zeigt sich auch bei dieser Analyse ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den zwei Obergruppen der Tumorlokalisierung mit dem höchsten log-rank (16,14) der letzten vier Analysen. Im Gegensatz zur analogen Analyse mit dem Tumordickenparameter UICC maximum zeigt sich bei dieser Unterteilung zwischen den Patienten der Lokalisationsgruppen Axial (95,76%) und Extremität (93,90%) aus der pT1-Kategorie noch kein nennenswerter Unterschied der Überlebensraten. Ein gänzlich anderer Sachverhalt besteht dann aber bei den Überlebensraten der Patienten der pT2-Kategorie.

Hier ist die Überlebensrate der Patienten aus der Lokalisationsgruppe „Axial“ (67,17%) mit einem Unterschied von 28,91% wesentlich geringer als bei den Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (96,08%). In der pT2-Kategorie sterben dieser Analyse zufolge fast 30% der Patienten aus der Lokalisationsgruppe „Axial“; Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ hingegen überleben zu mehr als 95% im beobachteten 10-Jahres-Nachsorgezeitraum. Geringer, wenngleich nicht weniger deutlich, ist der Unterschied bei den Patienten der pT3-Kategorie. Patienten der Lokalisationsgruppe „Axial“ (55,44%) haben in dieser Kategorie eine um 15,82% geringere Überlebensrate gegenüber den Patienten der Lokalisationsgruppe „Extremität“ (71,26%). Der Unterschied der Überlebensraten zwischen den Lokalisationsgruppen (22,62%) bei den Patienten der pT4-Kategorie ist auch hier identisch mit dem der analogen Analyse gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation (s. Tab. 3.8.3.4).

3.9 Cox-Regressionsanalysen

Mit der Cox-Regressionsanalyse kann eine basale Überlebenswahrscheinlichkeit errechnet werden. Als Ausgangsmaß dient der negative doppelte Wert des Logarithmus der Wahrscheinlichkeitsfunktion ($-2 \log$ arithem-likelihood-function = $-2LL$). Faktoren (Kovariaten), die einen möglichen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten haben, lassen sich hinsichtlich ihrer prognostischen Signifikanz durch Einschluss in die Cox-Regressionsanalysen (B = Regressionskoeffizient) überprüfen. Die errechnete, unterschiedliche prognostische Relevanz der einzelnen Faktoren (= Patientenmerkmale) wird durch die Kennwerte der Chi-Quadrat-verteilten Waldstatistik ausgedrückt.

Die Güte der Anpassung an die Überlebenscharakteristik der Patienten kann nach Einschluss von einzelnen Kovariaten (univariate Cox-Regressionsanalyse) oder mehreren Kovariaten (multivariate Cox-Regressionsanalyse) anhand des Wald-Koeffizienten (**Wald**) und des negativen doppelten Wertes des Logarithmus der Wahrscheinlichkeitsfunktion ($-2LL$) beurteilt werden; je größer diese Werte sind, um so besser ist die Anpassung an die Überlebenscharakteristik der Patienten.

3.9.1 univariate Cox-Regressionsanalysen

Bei den vorliegenden Daten der univariaten Cox-Regressionsanalysen beträgt dieser Anfangswert des -2LL (bis auf die Analysen mit dem Tumordickenparameter B-Mode: -2LL = 414,627) stets 597,861. Die ersten Analysen wurden nacheinander durch Einschluss jeweils einer der folgenden Kovariaten (*Variablen*) Geschlecht der Patienten, Clark Level, histologischer Subtyp, Alter der Patienten und Tumor-Lokalisations-Obergruppe durchgeführt. Die Tabelle 3.9.1.1 fasst die Ergebnisse mit Angabe der Wald-Statistik zusammen.

Tab. 3.9.1.1

Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen mit Einschluss jeweils einer der Variablen: Geschlecht des Patienten (*Sexus*), Clark Level (*Clark*), histologischer Subtyp (*Histotyp*), Alter der Patienten (*Alter*) und Tumor-Lokalisations-Obergruppe (*Axi-Ext*).

Variable	B	Standard-Fehler von B	Wald	Signifikanz der Variable	R
Sexus	0,463	0,276	2,815	p = 0,093	0,037
Clark insg.			22,987	p = 0,002	0,123
Clark II	-2,792	1,001	7,775	p = 0,005	-0,098
Clark III	-1,957	0,775	6,375	p = 0,012	-0,086
Clark IV	-0,906	0,732	1,530	p = 0,216	0,000
Clark V	0,188	0,913	0,004	p = 0,837	0,000
Histotyp			24,569	p = 0,001	0,167
SSM	-0,243	0,375	0,418	p = 0,518	0,000
ALM	-1,069	0,652	2,688	p = 0,101	-0,034
NM	1,128	0,383	8,674	p = 0,003	0,106
LMM	-11,614	267,935	0,002	p = 0,965	0,000
Alter	0,032	0,011	9,023	p = 0,003	0,108
Axi-Ext	-0,949	0,301	9,980	p = 0,002	-0,116

Nach Einschluss der Variable Geschlecht des Patienten ergibt sich ein neuer -2LL von 595,031. Diese minimale Zunahme des -2LL (von 597,861 auf 595,031) stellt keine signifikante (Wald = 2,815, $p < 0,093$) Verbesserung der Anpassung an die Überlebenscharakteristik der Patienten dar. Dies wird durch den kleinen Wert des Chi-Quadrat von 2,831 ($p = 0,0925$) unterstrichen. Der Faktor Geschlecht des Patienten hat demzufolge in der univariaten Cox-Regressionsanalyse keine prognostisch signifikante Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten gezeigt. Bei allen weiteren Variablen ergibt sich nach Regressionsanalyse eine deutliche Zunahme des -2LL.

Der Clark Level (Wald = 22,987, $p = 0,002$; Chi-Quadrat 25,573, $p < 0,001$), der histologische Subtyp (Wald = 24,569, $p = 0,001$; Chi-Quadrat 25,618, $p < 0,001$), das Alter der Patienten (Wald = 9,023, $p = 0,003$; Chi-Quadrat 9,420, $p = 0,002$) und die Obergruppe der Tumorkalisation (Wald = 9,980, $p = 0,002$; Chi-Quadrat 10,908, $p = 0,001$) zeigten in der univariaten Cox-Regressionsanalyse jeweils eine prognostisch signifikante Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Bei der Betrachtung der einzelnen Clark Level waren jedoch nur Clark Level II (Wald = 7,775, $p = 0,005$) und III (Wald = 6,375, $p = 0,012$) signifikant. Auch bei der Betrachtung der einzelnen histologischen Subtypen zeigte sich nur beim nodulären Melanom eine Signifikanz (Wald = 8,674, $p = 0,003$). Die letzten univariaten Cox-Regressionsanalysen wurden nacheinander durch Einschluss jeweils einer der Tumordickenparameter Breslow, Vorhersagewert des revidierten A-mode, Vorhersagewert des B-Mode und der Tumordicke maximal vorgenommen.

Die Tabelle 3.9.1.2 fasst die Ergebnisse mit Angabe der Wald-Statistik zusammen. Bei allen vier Tumordickenparametern ergibt sich nach der Regressionsanalyse ebenfalls eine deutliche Zunahme des -2LL. Auch der Breslow (Wald = 43,493, $p < 0,001$; Chi-Quadrat 30,671, $p < 0,001$), die Vorhersagewerte des revidierten A-Mode (Wald = 57,234, $p < 0,001$; Chi-Quadrat 38,612, $p < 0,001$), die Vorhersagewerte des B-Mode (Wald = 51,651, $p < 0,001$; Chi-Quadrat 37,064, $p < 0,001$) und die Tumordicke maximal, mit den besten statistischen Kennwerten (Wald = 56,508, $p < 0,001$; Chi-Quadrat 39,927, $p < 0,001$), zeigten in der jeweiligen univariaten Cox-Regressionsanalyse eine prognostisch signifikante Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten.

Tab. 3.9.1.2

Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen mit Einschluss von jeweils einem der Tumordickenparameter (**Variable**): **Breslow**, Vorhersagewert des revidierten A-Mode (**rev. A-Mode pred.**) Vorhersagewert des B-Mode (**B-Mode pred.**) und der Tumordicke maximal (**TD max.**).

Variable	B	Standard-Fehler von B	Wald	Signifikanz der Variable	R
Breslow	0,389	0,059	43,493	p < 0,001	0,263
rev. A-Mode pred.	0,506	0,067	57,234	p < 0,001	0,304
B-Mode pred.	0,609	0,085	51,651	p < 0,001	0,346
TD max.	0,424	0,056	56,508	p < 0,001	0,302

3.9.2 multivariate Cox-Regressionsanalysen

Die multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurde mit allen Variablen durchgeführt, die in der univariaten Analyse eine Signifikanz gezeigt hatten. Die Variable Geschlecht des Patienten wurde zusätzlich mit in die Gleichung aufgenommen, da sie in zahlreichen Publikationen zur Prognose des primären malignen Melanoms als unabhängiger, signifikanter Faktor identifiziert wurde. Es sollte überprüft werden, ob dieser Faktor in der multivariate Analyse möglicherweise eine prognostische Signifikanz zeigt. Die multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden in der vorwärts laufenden Wald-Methode mit schrittweiser Elimination nicht signifikanter Variablen durchgeführt. In die Gleichung wurde jeweils nur einer der vier Tumordickenparameter eingeschlossen. In die erste multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden die Variablen Breslow, Clark Level, histologischer Subtyp, Alter der Patienten, Obergruppe der Tumorlokalisierung und Geschlecht des Patienten eingeschlossen. Hierbei wurden die Faktoren Clark Level, histologischer Subtyp und Geschlecht des Patienten mangels Signifikanz schrittweise aus der Analyse (Methode zur Waldstatistik: vorwärts laufender, schrittweise bedingter, Ausschluß) eliminiert (s. Tabelle 3.9.2.1).

Tabelle 3.9.2.1

Zusammenfassend aufgeführt sind diejenigen Faktoren, welche bei der ersten multivariaten Cox-Regressionsanalyse aus der Gleichung mangels Signifikanz, schrittweise eliminiert wurden. Hierzu gehörten die Variablen Clark Level (**Clark**), histologischer Subtyp (**Histotyp**) und Geschlecht des Patienten (**Sexus**).

Variable	Score der Variable	Signifikanz der Variable
Clark	6,266	p = 0,509
Clark II	2,110	p = 0,146
Clark III	0,491	p = 0,483
Clark IV	0,284	p = 0,594
Clark V	1,371	p = 0,242
Histotyp	5,818	p = 0,213
SSM	0,030	p = 0,861
ALM	2,881	p = 0,090
NM	2,203	p = 0,183
LMM	1,168	p = 0,280
Sexus	1,964	p = 0,161

Die drei Variablen Obergruppe der Tumorlokalisierung, Alter der Patienten und der Breslow wurden aufgrund ihrer Signifikanz in der Gleichung belassen. Die Ergebnisse mit den statistischen Kennwerten sind in Tabelle 3.9.2.2 aufgeführt. Die stärksten Koeffizienten zeigten hierbei die Tumordicke nach Breslow (Wald = 40,847, p < 0,001), gefolgt von der Tumorlokalisierung (Wald = 10,155, p = 0,001) und dem Alter (Wald = 5,436, p = 0,020).

Tabelle 3.9.2.2

Wald-Statistik der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (Methode zur Waldstatistik: vorwärts laufender, schrittweise bedingter, Ausschluß) mit den, aufgrund ihrer Signifikanz in der Gleichung belassenen, drei Variablen: Obergruppe der Tumorlokalisation (**Axi-Ext**), Alter der Patienten (**Alter**) und Tumordickenparameter nach **Breslow**.

Variable	B	Standard-Fehler von B	Wald	Signifikanz der Variable	Exp(B)
Breslow	0,384	0,060	40,847	p < 0,001	1,468
Axi-Ext	-0,960	0,301	10,155	p = 0,001	0,383
Alter	0,025	0,011	5,436	p = 0,020	1,025

Die folgenden drei multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden, bis auf eine Änderung, analog zur ersten multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit den gleichen Faktoren durchgeführt. Anstelle des Breslows jedoch wurde jeweils einer der drei Tumordickenparameter: Vorhersagewert des revidierten A-Mode (rev. A-Mode pred.), Vorhersagewert des B-Mode (B-Mode pred.) und Tumordicke maximal in die Ausgangsgleichung aufgenommen. Wie bei der vorherigen multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden auch in den drei folgenden Analysen jeweils die Faktoren Clark Level, histologischer Subtyp und Geschlecht der Patienten mangels Signifikanz schrittweise aus der Gleichung eliminiert.

Bei der Analyse mit dem Tumordickenparameter Vorhersagewert des B-Mode wurde zusätzlich noch die Variable Alter des Patienten mangels Signifikanz eliminiert. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Einschränkung zu werten, da die Fallzahl der in diese Analyse eingeschlossenen Patienten geringer ist als bei den anderen Analysen. Dies ist bedingt durch das Bildmaterial im B-Mode Verfahren, welches im geringeren Umfang für die vorliegende Studie vorhanden war. Die Ergebnisse der jeweiligen Analyse mit den statistischen Kennwerten der, in der Gleichung belassenen, signifikanten Variablen sind in den folgenden Tabellen 3.9.2.3 bis 3.9.2.5 aufgeführt.

Tabelle 3.9.2.3

Wald-Statistik der multivariater Cox-Regressionsanalyse mit den in der Gleichung belassenen Variablen Obergruppe der Tumorlokalisation (**Axi-Ext**), Alter der Patienten (**Alter**) und dem Tumordickenparameter Vorhersagewert des revidierten A-Mode (**rev. A-Mode pred.**).

Variable	B	Standard-Fehler von B	Wald	Signifikanz der Variable	Exp(B)
rev. A-Mode predictus	0,482	0,066	53,692	p < 0,001	1,620
Axi-Ext	-0,897	0,303	8,779	p = 0,003	0,408
Alter	0,029	0,011	6,785	p = 0,009	1,029

Tabelle 3.9.2.4

Wald-Statistik der multivariater Cox-Regressionsanalyse mit den in der Gleichung belassenen Variablen Obergruppe der Tumorlokalisation (**Axi-Ext**), Alter der Patienten (**Alter**) und dem Tumordickenparameter Vorhersagewert des B-Mode (**B-Mode pred.**).

Variable	B	Standard-Fehler von B	Wald	Signifikanz der Variable	Exp(B)
B-Mode predictus	0,606	0,085	51,322	p < 0,001	1,832
Axi-Ext	-1,272	0,371	11,758	p = 0,001	0,280

Tabelle 3.9.2.5

Wald-Statistik der multivariater Cox-Regressionsanalyse mit den in der Gleichung belassenen Variablen Obergruppe der Tumorlokalisation (**Axi-Ext**), Alter der Patienten (**Alter**) und dem Tumordickenparameter Tumordicke maximal (**TD max.**).

Variable	B	Standard-Fehler von B	Wald	Signifikanz der Variable	Exp(B)
TD max.	0,426	0,057	54,932	p < 0,001	1,531
Axi-Ext	-0,982	0,301	10,610	p = 0,001	1,026
Alter	0,025	0,011	5,574	p = 0,018	0,077

In den multivariaten Cox-Regressionsanalysen zeigte der jeweilige Tumordickenparameter stets den stärksten Wald-Koeffizienten im Vergleich zu den Variablen Tumorlokalisierung und Alter der Patienten. Die statistischen Kennwerte der zwei sonographischen Tumordickeparameter Vorhersagewert revidierter A-Mode (Wald = 53,692; $p < 0,001$) und Vorhersagewert B-Mode (Wald = 51,322; $p < 0,001$) waren auch hierbei, wie bei den univariaten Analysen, denen des histologischen Tumordickeparameters Breslow (Wald = 40,847; $p < 0,001$) überlegen. Den besten Wald-Koeffizienten erbrachte jedoch der synthetisierte Tumordickeparameter Tumordicke maximal (Wald = 54,932; $p < 0,001$), welcher sich aus dem pro Patient jeweils größten Wert der drei Tumordickenparameter Breslow, Vorhersagewert revidierter A-Mode und Vorhersagewert B-Mode rekrutiert.

3.10 Metastasierungsanalysen

Die Metastasierungscharakteristik der 380, an dieser Studie beteiligten, Patienten wurde bereits zu Beginn des Ergebnisteil skizziert. Von den 380 Patienten der Studie konnten 16 Patienten (vorzeitig Ausgeschiedene), aufgrund fehlender benötigter Daten für die folgenden Analysen, nicht in die Auswertung der Metastasierungscharakteristik einbezogen werden. Von den 364 Patienten, die in die Analysen der Metastasierungscharakteristik einbezogen wurden, haben im gesamten beobachteten Nachsorgezeitraum 62 Patienten (17,58%) Melanommetastasen entwickelt. Da es in dieser Arbeit in erster Linie um die Analyse der prognostisch bedeutsamen Faktoren für die Überlebenscharakteristik der Patienten mit primärem malignen Melanom geht, beschränkt sich die Darstellung der Metastasierungscharakteristik der Patienten auf ein kleine Auswahl entsprechender Tabellen und Graphiken. Die Zehn-Jahres-Metastasierungsfreiheitsraten lassen sich, ebenso wie die 10-J-ÜLR, getrennt nach Untergruppen für unterschiedliche Tumordicken (pT1- bis pT4-Kategorien der Tumordickenklassifikationen) ermitteln. Die Ergebnisse zur Metastasierungscharakteristik der Melanompatienten werden repräsentativ in der folgenden Metastasierungsstafel mit zugehöriger Kaplan-Meier-Graphik dargestellt. Die Tabelle 3.10.1 zeigt die Metastasierungscharakteristik der Melanompatienten mit den Zehn-Jahres-Metastasierungsfreiheitsraten (10-J-MFR), unterteilt für die pro Patient jeweils maximale pT-Kategorie (DDG max), gemäß DGG^{1994*}-Klassifikation.

Tabelle 3.10.1

Metastasierungscharakteristik der Melanompatienten mit den Zehn-Jahres-Metastasierungsfreiheitsraten (**10-J-MFR**) unterteilt für die pro Patient jeweils maximale pT-Kategorie (= **DDG max.**: ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Vorhersagewerten des revidierten A-Mode und den Vorhersagewerten des B-Mode) gemäß DGG^{1994*}.

DDG max. mm	Anzahl der Patienten	metastasierte Patienten	zensierte Patienten	10-J-MFR Prozent
pT 1 < 1,0	172	8	164	93,43
pT 2 1,0 - 2,0	99	18	81	79,53
pT 3 2,0 - 4,0	69	22	47	65,85
pT 4 > 4,0	24	14	10	40,58
Gesamtwerte	364	62	302	80,87

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 69,38; $p < 0,001$

Der Unterschied der Metastasierungsfreiheitsraten (10-J-MFR) in den vier pT-Kategorien für die maximale Tumordicke der Patienten erweist sich mit einem log-rank Wert von 69,38 als hochsignifikant ($p < 0,001$). Die Metastasierungsfreiheitsrate nimmt mit steigender pT-Kategorie ab. Hierbei liegt der größte Unterschied zwischen der pT3- (65,85%) und der pT4-Kategorie (40,58%). Weit über die Hälfte (14 = 58,33%) der Patienten aus der letzteren Kategorie entwickelten Metastasen im zehnjährigen Nachsorgezeitraum. In der pT3-Kategorie trifft dies für knapp ein Drittel (22 = 31,88%) der Patienten zu. Während Patienten der pT1-Kategorie nur in 4,65% der Fälle Metastasen entwickeln, metastasierten Patienten aus der pT2-Kategorie bereits etwa viermal häufiger (18,18%). In der Abbildung 3.10.1 sind die Funktionen zur Metastasierungscharakteristik für die pro Patient jeweils maximale pT-Kategorie gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation dargestellt.

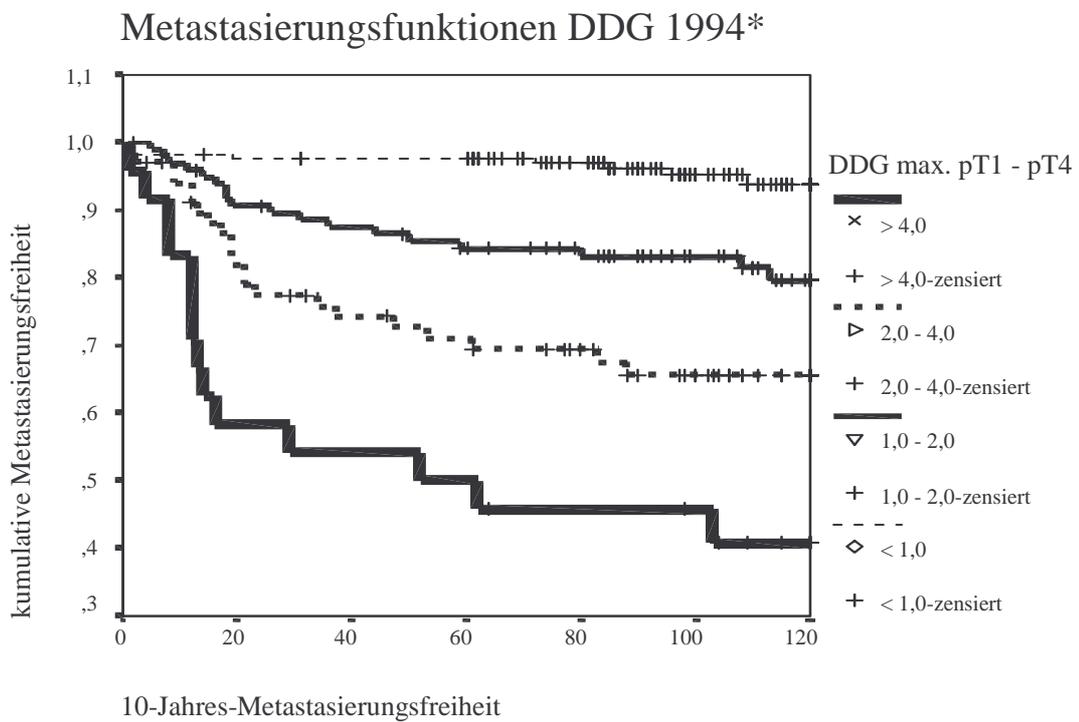


Abb. 3.10.1

Kaplan-Meier Graphik zur Metastasierungscharakteristik der Melanompatienten mit den vier Metastasierungsfreiheits-Funktionen unterteilt für die pro Patient jeweils maximale pT-Kategorie (= **DDG max.**: ermittelt aus den Tumordicken nach Breslow, den Vorhersagewerten des revidierten A-Mode und den Vorhersagewerten des B-Mode) gemäß der **DGG^{1994*}** Klassifikation.

Es zeigt sich bei dieser Klassifikation für alle vier Kategorien eine gute Trennqualität der Kurvenverläufe der Metastasierungsfreiheits-Funktionen. Der größte Unterschied der Metastasierungsfreiheitsrate zeigt sich entsprechend der Tabelle 3.10.1 zwischen den Funktionen der pT 3 und der pT 4 Kategorie. Der Vergleich der 10-J-MFR der Patienten mit den Obergruppen der Tumorlokalisation Axial und Extremität, mit zusätzlicher Unterteilung für das Geschlecht der Patienten, ist in Tabelle 3.10.2 dargestellt.

Tabelle 3.10.2

Vergleich der prozentualen **10-J-MFR** der Patienten aus den Obergruppen der Tumorlokalisation *Axial* und *Extremität* mit zusätzlicher Unterteilung nach dem **Geschlecht** der Patienten.

Geschlecht u. Lokalisation	Anzahl der Patienten	metastasierte Patienten	zensierte Patienten	10-J-MFR Prozent
<i>Extremität</i>	186	24	162	85,06
Männer	53	8	45	82,81
Frauen	133	16	117	85,73
<i>Axial</i>	178	38	140	76,46
Männer	110	26	84	75,40
Frauen	68	12	56	78,42
Gesamtwerte	364	62	302	80,87

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 2,27; p = 0,132

Sowohl in der Obergruppe der Tumorlokalisation „Extremität“ (Männer 82,81/Frauen 85,73), als auch in der Obergruppe „Axial“ (Männer 75,40/Frauen 78,42) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (log-rank 2,27; p = 0,132) der prozentualen Metastasierungsfreiheitsraten der Patienten zwischen den Geschlechtern aus der gleichen Obergruppe der Tumorlokalisation. Zwischen den Obergruppen der Tumorlokalisation „Extremität“ (85,06) und „Axial“ (76,46) zeigt sich hingegen ein Unterschied der 10-J-MFR von 8,6%. Der Vergleich der prozentualen 10-J-MFR zwischen den pT-Kategorien gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation für die Tumordicke maximal (= TD max.), unterteilt für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisation „Axial“ und „Extremität“ ist in Tabelle 3.10.3 veranschaulicht.

Tabelle 3.10.3

Vergleich der **10-J-MFR** zwischen den pT-Kategorien für die Tumordicke maximal (**TD max.**: ermittelt aus der Tumordicke nach Breslow, der Tumordicke des Vorhersagewertes des revidierten A-Modes und des B-Modes) gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation unterteilt für die zwei Obergruppen der Tumorlokalisierung „Axial“ und „Extremität“.

TD max. DGG^{1994*}	Anzahl der Patienten	metastasierte Patienten	zensierte Patienten	10-J-MFR Prozent
pT1 (< 1,0) Extremität	81	3	78	93,95
Axial pT1 (< 1,0)	92	5	86	92,87
pT2 (1,0 – 2,0) Extremität	55	5	50	90,77
Axial pT2 (1,0 – 2,0)	44	13	31	66,41
pT3 (2,0 – 4,0) Extremität	40	11	29	70,46
Axial pT3 (2,0 – 4,0)	29	11	18	59,59
pT4 (> 4,0) Extremität	11	6	5	44,63
Axial pT4 (> 4,0)	13	8	5	38,46
Gesamtwerte	364	62	302	80,87

Kaplan-Meier Statistik: log-rank = 6,58; p = 0,01

Im statistischen Test für die Gleichheit der Metastasierungsfrequenz zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die axiale Lokalisation (log-rank 6,58; p = 0,01). In der Gruppe pT 1 ist noch kein wesentlicher Unterschied in der Metastasierungsfreiheitsrate zwischen den Lokalisationen Axial versus Extremität zu verzeichnen. Die Metastasierungsfrequenz der Patienten steigt mit zunehmender Tumordicke. Der Unterschied der 10-J-MFR zwischen den beiden Obergruppen der Tumorlokalisierung sinkt ab der pT 2 Kategorie mit zunehmender Tumordicke.

Bei den Patienten der Gruppe pT 2 zeigt sich der größte Unterschied der Metastasierungsfreiheitsraten zwischen den beiden Obergruppen der Tumorlokalisation. Die 10-J-MFR ist hier für die Patienten mit axialer Lokalisation (66,41) um 24,36% geringer als für die Patienten mit einer Lokalisation des Tumors an den Extremitäten (90,77). Dies spiegelt sich in der höheren Metastasierungsfrequenz mit 13 von 44 Patienten bei einer axialen Lokalisation im Vergleich zu 5 von 55 Patienten bei einer Lokalisation an den Extremitäten wider. In der Gruppe pT 3 ist der Unterschied der 10-J-MFR um mehr als die Hälfte kleiner (10,87%) als in der Gruppe pT 2. Die 10-J-MFR beträgt für Patienten mit axialer Lokalisation 59,59% im Gegensatz zu den Patienten mit einer Lokalisation des Tumors an den Extremitäten 70,46%. Der geringste Unterschied zeigt sich in der letzten pT-Kategorie. Patienten der Gruppe pT 4 mit axialer Lokalisation (38,46) haben in dieser Kategorie eine nur um 6,17% geringere 10-J-MFR als die Patienten mit einer Lokalisation des Tumors an den Extremitäten (44,63).

4 Diskussion

Die dermatologische Sonographie wird bereits von vielen Hautkliniken in verschiedenen Bereichen der klinischen Dermatologie eingesetzt. Ein wesentliches Einsatzgebiet ist die präoperative Schätzung der Tumordicke von Hauttumoren, insbesondere von malignen Melanomen. Zur Korrelation zwischen histometrisch bestimmter und sonographisch evaluierter Tumordicke gibt es bereits mehrere Publikationen [17, 47, 58, 114]. Eine Analyse der prognostischen Wertigkeit der sonometrisch geschätzten Tumordicke, basierend auf den Tumordaten von 380 Patienten mit einem primären malignen Melanom, die sämtlich in derselben Klinik operiert und nachgesorgt wurden, ist bisher nicht durchgeführt worden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Güte der Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem primären malignen Melanom, basierend auf der sonographisch evaluierten Tumordicke, untersucht. Weitere Faktoren (Geschlecht, Alter, Tumorlokalisierung, histologischer Subtyp, Tumordicke nach Breslow, Clark Level), die einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben könnten, sind mit univariater und multivariater Cox-Regressions-Analyse hinsichtlich ihrer prognostischen Signifikanz geprüft worden.

4.1 Korrelationen der histologischen und sonographischen Tumordicken

Im Vorwege wurde die Korrelation zwischen histometrisch bestimmter und sonographisch evaluierter Tumordicke geprüft, wobei die sonographische Nachbefundung im Rahmen der 1. Revision der Ultraschallbilder ausschließlich durch den Verfasser der vorliegenden Arbeit erfolgte. Systematische Fehler in der sonographischen Bestimmung der Tumordicke können bei einem Untersucher leichter erkannt werden, als dies bei mehreren Untersuchern möglich wäre. Durch die Wahrscheinlichkeit einer interindividuell bedingten unterschiedlichen Auswertung der Sonographiebilder, ist die Validität der Schätzung der sonometrischen Tumordicken im A-Mode original (mehrere Untersucher) daher möglicherweise niedriger als die des A-Mode revidiert (ein Untersucher), wo nur die möglichen intra-individuellen Schwankungen in der Tumordicken Bestimmung eine Rolle spielen.

Dafür spricht die bessere Korrelation zwischen der Tumordicke des revidierten A-Modes und der Tumordicke nach Breslow (Korrelationskoeffizient 0,881) im Vergleich zu den ursprünglichen A-Mode Werten und der Tumordicke nach Breslow (Korrelationskoeffizient 0,868). Die Variable „A-Mode original“ wurde daher nicht in die weiteren Analysen einbezogen. Die Prüfung der Korrelation zwischen histometrisch bestimmter und sonographisch evaluierter Tumordicke erfolgte in dieser Studie durch die einfache Regresionsanalyse. Zu ihrer sinnvollen Durchführung wird eine (zumindest annähernde) Normalverteilung der untersuchten Werte vorausgesetzt. Deswegen erfolgten die Regressionsanalysen mit den natürlich logarithmierten Werten der Tumordicken: a) nach Breslow, b) im revidierten A-Mode und c) im B-Mode (s. Ergebnisse).

In den hier vorgelegten Ergebnissen zur Korrelation der histometrischen Tumordicken nach Breslow und der sonometrisch evaluierten Tumordicken von 380 Patienten zeigte sich in der einfachen Regressionsanalyse eine hochsignifikante ($p < 0,001$), hohe Korrelation (Korrelationkoeffizient $R = 0,881$) zwischen den natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow und den natürlich logarithmierten Tumordicken des revidierten A-Modes. Auch die Korrelation zwischen den natürlich logarithmierten Tumordicken nach Breslow und den natürlich logarithmierten Tumordicken des B-Modes von 287 Patienten erwies sich mit einem hohem Korrelationkoeffizient ($R = 0,874$) als hochsignifikant ($p < 0,001$). Bereits Anfang der 80er Jahren wurde die hochauflösende 20-MHz-Sonographie in der Dermatologie für die operative Planung und Exzisionsstrategie des malignen Melanoms genutzt [19]. Mitte der 80er untersuchte die Arbeitsgruppe um Breitbart die Korrelation von sonometrisch (A-Mode und B-Mode) evaluierten und histometrischen ermittelten Tumordicken. Die 20-MHz-Sonographien wurden mit zwei Prototypen durchgeführt (s. Material und Methoden). Untersucht wurden die Melanome von 202 Patienten wobei die Regressionsanalyse einen sehr hohen Korrelationskoeffizienten ($R = 0,937$) und einen hochsignifikanten ($p = 0,0001$) Zusammenhang zwischen sonographischer und histologischer Tumordicke ergab [17]. 6 Jahre später wurden die Ergebnisse zur Korrelation zwischen sonometrischer und histologischer Tumordicke von 54 Patienten mit malignen Melanom vorgestellt [58]. Die 20-MHz-Sonographien wurden im B-Mode mit dem DUB 20 von Taberna pro medicum erstellt. Die sehr hohe Korrelation zwischen sonometrischer und histologischer Tumordicke, mit einem nahezu identischem Korrelationkoeffizienten ($R = 0,938$), erwies sich ebenfalls als hochsignifikant ($p = 0,001$).

Eine noch höhere Korrelation zwischen sonometrischer und histologischer Tumordicke (Korrelationskoeffizienten $R = 0,97$). fanden Gassenmaier und Mitarbeiter bei der Untersuchung der malignen Melanom von 72 Patienten heraus. Die 20-MHz-Sonographien wurden im B-Mode mit dem Prototyp MX-DD 60x von Siemens angefertigt [47]. In den beiden letztgenannten Arbeiten wurden verschiedene Geräte für die Schätzung der sonographischen Tumordicke eingesetzt; die Ergebnisse weisen jedoch in die gleiche Richtung. Allerdings sollten die Ergebnisse aufgrund der Fallzahl, die mit 54 respektive 72 Patienten relativ klein ist, mit gewisser Zurückhaltung interpretiert werden. Den zwei oben zitierten Arbeiten ist ein ihnen gemeinsamer Kritikpunkt anzulasten. Eine parametrische Korrelationsanalyse mit einer linksschiefe Datenverteilung der untersuchten Tumordicken, deren Werte nicht durch den natürlichen Logarithmus transformiert wurden, ergibt in der Auswertung fälschlich zu hohe und weniger aussagefähige Korrelationskoeffizienten, was zu einer Überschätzung der Korrelationsgüte zwischen sonometrischer und histologischer Tumordicke führt. Die Prüfung der Zuordnungsqualität zwischen der sonometrischen und histologischen Tumordicke innerhalb korrespondierender pT-Kategorien ist besonders deshalb interessant, da unterschiedliche Tumordicken verschiedene Therapiestrategien nach sich ziehen. Zur Optimierung der präoperativen, kurz- und mittelfristigen Therapieplanung, sowie zur langfristigen Prognoseeinschätzung war es Ziel der vorliegenden Arbeit, die wahrscheinliche Tumordicke aus den Daten der sonographischen Tumordicken zu ermitteln.

Da die Tumordicke sonographisch generell größer als die entsprechende histologische Tumordicke war (s.u.), wurde mit der einfachen linearen Regressionsanalyse (s. Ergebnis) durch Ermittlung der Vorhersagewerte eine Anpassung an die histologische Tumordicke vorgenommen. Vor der Anpassung durch die einfache lineare Regressionsanalyse zeigte sich eine tendenzielle Überschätzung der sonographischen Tumordicken (Mittelwert A-Mode revidiert = 1,82mm und Mittelwert B-Mode = 1,84mm) gegenüber der histologischen Tumordicke (Mittelwert Breslow = 1,49mm). Nach Anpassung der sonographischen Tumordicken, durch Errechnung sonographischer Vorhersagewerte mittels linearer Regressionsanalyse, zeigte sich eine sehr gute Angleichung der Vorhersagewerte der sonographischen Tumordicke (Mittelwert des Vorhersagewertes des revidierten A-Mode = 1,41mm und Mittelwert des Vorhersagewertes des B-Mode = 1,36mm) an die histologische Tumordicke (Mittelwert Breslow = 1,49 mm).

Die verbleibenden Tumordicken-Differenzen lagen hiernach im Grenzbereich der histometrischen Messgenauigkeit. Mitte der 90er Jahre publizierten Tacke und Mitarbeiter die Daten zur Korrelation zwischen sonometrischer und histologischer Tumordicke, welche aus den Untersuchungen maligner Melanome von 259 Patienten gewonnen wurden. Mit dem Prototyp MX-DD 60x von Siemens wurden präoperativ 20-MHz-B-Mode-Sonographien des Tumors erstellt [114]. Die prospektive Studie zur Korrelation zwischen sonometrischer (B-Mode) und histologischer Tumordicke bei Patienten mit malignem Melanom ergab eine hohe Korrelation zwischen den beiden Parametern. Der Pearsonsche-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient R betrug 0,88. Auch bei den Ergebnissen von Tacke und Mitarbeitern kam es generell zu einer sonometrischen (20-MHz-B-Mode Sonographie) Überschätzung der Tumordicke im Vergleich zur histologischen Tumordicke. Die absolute Differenz zwischen dem sonometrischen Mittelwert und dem histologischen Mittelwert der Tumordicke betrug 0,39 mm. Dieser Wert liegt in guter Übereinstimmung mit den hier vorgelegten Daten.

Die primär Daten der sonometrischen und histometrischen Tumordicken wurden von Tacke und Mitarbeiter durch den natürlichen Logarithmus transformiert, wodurch sich hiernach in beiden Fällen eine Normalverteilung der Daten gezeigt hat. Dies wurde als Indikator für den repräsentativen Charakter der erhobenen Daten interpretiert [114]. Zur weiteren Analyse der histometrischen und sonometrischen Tumordaten rechneten Tacke und Mitarbeiter mit den durch natürliche Logarithmierung transformierten Tumordaten. Auch in der Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde eine Transformation der Tumordicken durch deren natürliche Logarithmierung vorgenommen, wobei sich ebenfalls eine Normalverteilung der histometrischen und eine annähernde Normalverteilung der sonometrischen Tumordaten zeigte. Anschließend wurde eine retrospektive Analyse der Zuordnungsgüte zwischen der sonometrischen und histologischen Tumordicke innerhalb korrespondierender pT-Kategorien durchgeführt. Ausgehend von den postoperativ bestimmten histometrischen Tumordicken wurde die korrekte Einteilung der präoperativ ermittelten sonometrischen Tumordicken in die zugehörige histologische pT-Kategorie überprüft. Anfangs wurde die Zuordnungsgüte der nicht (durch natürlichen Logarithmus und einfache lineare Regressionsanalyse) transformierten Daten der sonometrischen Tumordicken (A-Mode und B-Mode) zu den entsprechenden histometrischen pT-Kategorien betrachtet. In weiteren Schritten wurde die Analyse mit den transformierten

Werten der sonometrischen Tumordicken durchgeführt. Aufgrund der oben gezeigten tendenziellen Überschätzung der sonometrischen Tumordicke erfolgte die oben erläuterte Angleichung der sonometrischen Tumordicken durch die einfache lineare Regressionsanalyse. Überprüft werden sollte, ob sich mit den angeglichen sonometrischen Vorhersagewerten der Tumordicken die Zuordnungsgüte zur histologischen Tumordicke verbessern lässt. Für diese Analyse wurden sonometrische und histometrische Tumordicken zuvor mit dem inversen natürlichen Logarithmus rücktransformiert. Die anschließende Prüfung der Zuordnungsgüte wurde mit zwei unterschiedlichen Klassifikationssystemen durchgeführt. Zum einen mit der Unterteilung gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation, zum anderen mit der Unterteilung gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation (s. Ergebnis). In beiden Klassifikationssystemen (UICC¹⁹⁸⁷ und DGG^{1994*}) zeigte sich die beste Zuordnungsgüte (ausgedrückt durch den Kappa-Koeffizienten) jeweils bei den Korrelationsanalysen zwischen den Maximalwerten der Vorhersagewerte des revidierten A-Modes und B-Modes (Sono max. pred.) und der histologischen Tumordicke (Breslow). Zur Veranschaulichung dieser zwei, im folgenden diskutierten, Korrelationsanalysen sei auf die Tabellen 3.2.5 und 3.2.8 verwiesen.

Eine Sonderstellung bei den Korrelationsanalysen, unterteilt in die vier verschiedenen pT-Kategorien, kommt den mittleren pT-Kategorien (pT2 und pT3) zu. Bei diesen Kategorien kann es sowohl zu einer Fehleinteilung in die nächst höhere, als auch in die nächst niedrigere Kategorie kommen. Bei der Korrelationsanalyse gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation wurden den histologischen Tumordicken der pT2-Kategorie nur in 2/3 der Fälle (66,1%) die sonometrischen Tumordicken korrekt zugeordnet (74 von 112 Patienten, die histologisch pT2 waren). Deutlich besser war die sonometrische Zuordnung in die pT3-Kategorie. 77,8% der Fälle wurden hier korrekt sonographisch eingestuft. Zusammenfassend wurden die 200 Patienten, die histologisch der pT2- und pT3-Kategorie angehören, wesentlich häufiger sonometrisch unterschätzt (47 von 200 Patienten) als überschätzt (15 von 200 Patienten). Die Gesamtzuordnungsgüte aller vier pT-Kategorien betrug bei dieser Korrelationsanalyse (UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation) 72,9% (277 von 380 Patienten korrekt zugeordnet).

Bei der Korrelationsanalyse gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation zeigte sich eine bessere Gesamtzuordnungsgüte als bei der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation; sie betrug 79,5 % (302 von 380 Patienten korrekt zugeordnet). Die statistischen Kennwerte waren die besten von allen Korrelationsanalysen der vorliegenden Arbeit. Die besseren Ergebnisse erklären sich nicht durch die Zuordnungen innerhalb der histologischen pT2- und pT3-Kategorien (164 Patienten). Es zeigte sich in der pT2-Kategorie eine der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation nahezu identische Zuordnungsquote mit 66,0% (66 von 100 Patienten, die histologisch pT2 waren). In der pT3-Kategorie (68% = 44 von 64 Patienten, die histologisch pT3 waren) zeigte sich sogar eine schlechtere Zuordnungsquote als bei der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation. Auch bei der DGG^{1994*}-Klassifikation wurden die Tumordicken in der pT2- und der pT3-Kategorie häufiger sonometrisch unterschätzt (37 von 164 Patienten) als überschätzt (17 von 164 Patienten). Der Quotient aus den sonometrischen Unterschätzungen (pT2 u. pT3) im Verhältnis zu den sonometrischen Überschätzungen (pT2 u. pT3) ist bei der DGG^{1994*}-Klassifikation jedoch kleiner (2,2) als bei der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation (3,1).

Das geringere Missverhältnis zwischen Unter- und Überschätzung der sonometrischen Tumordicken bei der Einteilung gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation ist ein möglicher Hinweis auf die bessere Eignung der präoperativen Sonographie in dem zukünftigen Klassifikationssystem mit Unterteilung in die vereinfachten Tumordicken-Kategorien (1, 2, 4mm). Die klare Überlegenheit der Korrelationsanalyse gemäß der DGG^{1994*}-Klassifikation gegenüber der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation erklärt sich vor allem durch die unterschiedlich große Patientenanzahl in der jeweiligen pT1-Kategorie. Während bei der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation 139 Patienten histologisch dieser Kategorie angehörten, wurden (mit den neuen Grenzziehungen der Tumordickenklassen: 1, 2, 4mm) bei der DGG^{1994*}-Klassifikation 195 Patienten histologisch in die pT1-Kategorie eingestuft. Die sonometrische Zuordnungsgüte in dieser Kategorie betrug 90,3% (176 von 195 Patienten korrekt zugeordnet). Sie war damit nicht nur wesentlich besser als bei der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation in dieser Kategorie (74,1% = 103 von 139 Patienten), die absolute Zahl der Patienten ist auch deutlich höher (195 gegenüber 139).

In der vorliegenden Studie würden bei Anwendung der DGG^{1994*}-Klassifikation somit etwa die Hälfte der Patienten (176 von 380 Patienten = 46,3%) von einer mehr als 90%ig richtigen präoperativen Klassifikation der sonographischen Tumordicke in die korrespondierende histometrische pT-Kategorie profitieren. Dies ist um so bedeutender, da die Zahl der dünnen Tumoren (< 1mm) bei den neu diagnostizierten Melanomen in Deutschland in den letzten Jahren deutlich ansteigt [42]. Getrübt wird dieser Nutzen allerdings durch die, im Vergleich zur pT1-Kategorie, schwächere Zuordnungsquote innerhalb der mittleren pT2- (66%) und pT3-Kategorie (68%). Dies sollte kritisch gewertet werden, da basierend auf der Einstufung in diese Kategorien eventuell ganz unterschiedliche, operative Therapiestrategien für den Patienten festgelegt werden.

In einer Studie von Tacke und Mitarbeitern ist die Zuordnungsgüte zwischen der sonometrischen und histologischen Tumordicke in korrespondierende pT-Kategorien in Form einer prospektiven Analyse überprüft worden [114]. Bei der prospektiven Analyse der Daten wurde ausgehend von den (präoperativ ermittelten) sonometrischen Tumordicken deren korrekte Einteilung in die zugehörige histologische (postoperativ ermittelte) pT-Kategorie betrachtet. Hierzu wurden die sonometrischen und histologischen Tumordicken in einer Kontingenztabelle in Anlehnung an die UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation in folgende drei Kategorien aufgeteilt: pT1 < 0,75mm, pT2 0,75mm bis 1,50mm, pT3 > 1,50mm. Insgesamt wurden 75% von 259 Patienten sonometrisch korrekt der korrespondierenden histometrischen pT-Kategorie zugeordnet. Parameter der Zuordnungsgüte der sonometrischen zu den histometrischen Tumordicken (wie z.B. das Chi-Quadrat oder der Kappa-Koeffizient) wurden hierbei nicht aufgeführt. Die korrekte Zuordnungsquote in Prozent wurde von Tacke und Mitarbeitern als „PV“ (predictive value = positiver Vorhersagewert) bezeichnet. Sie wurde durch die Formel $PV = \frac{\text{korrekte Klassifikation}}{\text{inkorrekte Klassifikation} + \text{korrekte Klassifikation}}$ errechnet. Von 98 Patienten, die sonometrisch in die Kategorie pT1 gestuft wurden, waren 87 Patienten (PV = 89%) korrekt präoperativ klassifiziert worden; 11 Patienten wurden sonometrisch unterschätzt, davon lagen 10 Patienten histometrisch in der pT2-Kategorie und 1 Patient in der pT3-Kategorie. Von 99 Patienten, die sonometrisch der Kategorie pT2 zugeordnet wurden, erwiesen sich nur 53 Patienten (PV = 54%) als korrekt eingestuft; 36 Patienten wurden sonometrisch überschätzt und lagen histometrisch in der pT1-Kategorie, 10 Patienten wurden sonometrisch unterschätzt und lagen histometrisch in der pT3-Kategorie.

Von den 62 Patienten, die sonometrisch in die Kategorie pT3 gestuft wurden, erwiesen sich 53 Patienten (PV = 86%) als korrekt in die Kategorie pT3 klassifiziert. 9 Patienten, die sonometrisch überschätzt wurden lagen histometrisch in der pT2-Kategorie. Obwohl ein direkter Vergleich zu den Daten der vorliegenden Studie nicht gezogen werden sollte, da die durchgeführten Analysen der vorliegenden Arbeit zu dem Thema nicht prospektiv sondern retrospektiv angelegt sind, weisen die Ergebnisse von Tacke und Mitarbeitern jedoch in die gleiche Richtung. Auch bei ihnen hat sich eine schwächere Zuordnungsquote in der mittleren pT-Kategorie (pT2) gezeigt. Tacke und Mitarbeiter haben bereits in ihrer Arbeit die Sonderstellung und Problematik der mittleren pT2-Kategorie betont, da es sowohl zu einer sonometrischen Überschätzung der Tumordicke (histometrisch pT1-Kategorie), als auch zu einer sonometrischen Unterschätzung der Tumordicke (histometrisch pT3-Kategorie) kommen könne [114]. Die Tatsache der häufigeren sonometrischen Überschätzung in der Studie von Tacke und Mitarbeitern im Gegensatz zur häufigeren sonometrischen Unterschätzung der Tumordicke in der vorliegenden Arbeit, ist wahrscheinlich auf die oben beschriebene Angleichung der sonometrischen Tumordicken (mittels der einfachen linearen Regressionsanalyse) zurückzuführen. Bei der zuvor durchgeführten Analyse mit den nicht angeglichenen sonometrischen Tumordicken hat sich, wie bei Tacke und Mitarbeitern, eine tendenzielle Überschätzung der sonometrischen Tumordicke gezeigt. Zusammenfassend hat sich (in den durchgeführten Analysen der vorliegenden Arbeit) die Ermittlung der jeweils größten Tumordicke aus den beiden sonometrisch (revidierter A-Mode und B-Mode) geschätzten vertikalen Tumordurchmessern (= max. Sono pred.) als optimale Basis zur präoperativen pT-Klassifikation sonometrischer Tumordicken in (therapierelevante) zukünftige pT-Kategorien (DGG^{1994*}-Klassifikation) erwiesen.

Problematisch stellt sich eine präoperative Festlegung der Therapiestrategie (Klassifikations-abhängige Nachexzisionsstrategien, ggf. Schildwächter-Lymphknoten-Extirpation, Umfang der apparativen Diagnostik zum Filia-Ausschluß) allein basierend auf der sonometrischen Einteilung der Tumordicken in die vier (therapierelevanten) pT-Kategorien dar. Hier besteht besonders im Grenzbereich der mittleren Kategorien (pT2- und pT3-Kategorie), durch die Möglichkeit einer zweiseitigen Fehleinstufung der sonometrischen Tumordicke sowohl in eine zu hohe als auch zu niedrige pT-Kategorie, ebenso die Gefahr einer Übertherapie, wie die einer Untertherapie.

Sollte bei Melanomen $>1\text{mm}$ (zukünftige pT2-Kategorie) eine SLND demnächst zur Standardtherapie erhoben werden, so ist ein präoperativer Entscheidungspunkt zur pT-Kategorie-orientierten Therapiemodalität gemäß dem oben gesagten (über 90%ige Treffsicherheit der sonographischen Zuordnung in die zukünftige pT1-Kategorie) gerechtfertigt. Ist die Melanomdiagnose klinisch bereits unzweifelhaft, so ergibt sich die besondere Eignung der präoperativen Sonographie für die Entscheidung zur primären SLND in Fällen einer sonographischen Zuordnung in die zukünftige pT2-Kategorie ($>1\text{mm}$). Zur Festlegung der Therapiestrategie bei Patienten mit sonometrischen Tumordicken im Grenzbereich von therapierelevanten pT-Kategoriestufen sollte (Nachexzision/ELND/SLND) das Ergebnis der histologischen Tumordicke nach Breslow unbedingt abgewartet werden. Für eine definierte Gruppe von Patienten mit sonometrisch dünnen Tumoren (z.B. $< 0,5\text{ mm}$) oder sonometrisch dicken Tumoren (z.B. $> 1,5$, bzw. $> 4,5\text{ mm}$), die nicht im Grenzbereich von (therapierelevanten) pT-Kategorien liegen, wäre eine präoperative Festlegung der Therapiestrategie mit einem pT-Kategorie-orientierten Sicherheitsabstand der Primärexzision und (bei der Patientengruppe mit dicken Tumoren) der Durchführung einer simultanen Schildwächter-Lymphknoten-Extirpation in nur einer OP-Sitzung zu erwägen. Für diese Zielgruppe von Patienten sollte ein Ausgleich der tendenziellen Überschätzung der sonometrischen Tumordicke zur Vermeidung einer Übertherapie (zu großer Sicherheitsabstand, unnötige SLND) erfolgen. Dies könnte durch Multiplikation der sonometrischen Tumordicke mit einem Korrekturfaktor geschehen, der sich (wie in der vorliegenden Arbeit anhand der Vorhersagewerte der sonometrischen Tumordicke demonstriert) durch lineare Regressionsanalysen ermitteln lässt. Anknüpfend an die oben erläuterte Problematik bei der Korrelation der sonometrischen Tumordicken mit der histologischen Tumordicke innerhalb der Therapie-relevanten vier pT-Kategorien wird im folgenden Unterkapitel auf die möglichen Fehlerquellen bei der Ultraschalldiagnostik maligner Melanome hingewiesen.

4.2 Grenzen der Ultraschalldiagnostik maligner Melanome

In der Tiefenausdehnung des Tumors können echoärmere Haarfollikel an den Tumor angrenzen. Diese können ebenso wie ins Korium reichende echoarme Fettgewebsinseln der Subkutis die Tumordickenbestimmung erschweren. Der erfahrene und histologisch versierte Untersucher kann jedoch in der zweidimensionalen Sonographie (B-Mode) solche Strukturen häufig zuordnen und dies bei der Tumordickenbestimmung berücksichtigen.

Mit der eindimensionalen Sonographie (A-Mode) ist dies nicht möglich. In der vorliegenden Arbeit schließt die sonometrisch erfasste vertikale Tumordicke die subtumorale Infiltrationszone ein. In einigen Fällen bei denen eine Abgrenzung der Infiltrationszone zur Tumorbasis einerseits und angrenzenden gesunden Strukturen andererseits möglich schien, wurde die vertikale Dicke der Infiltrationszone im A-Mode sonometrisch erfasst und gesondert dokumentiert (s. Material und Methoden). Bei den späteren Korrelationen sonometrischer Tumordicken mit histometrischen Tumordicken konnte dies nicht als gesonderter Faktor getrennt betrachtet werden, da die Anzahl der verwertbaren Fälle zu klein war um eine statistisch solide Aussage zu gewährleisten. Im B-Mode war, bei Revision der Bilder, eine Abgrenzung der Infiltrationszone (selbst nach Kenntnis und vorherigem Vermessen einer wahrscheinlichen Infiltrationszone im korrespondierenden A-Mode Bild) nicht möglich. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen, die eine qualitative Differenzierung der subtumoralen Infiltrationszone mit der 20-MHz-B-Mode-Sonographie nicht realisieren konnten [47, 58, 101]. Auch Ultraschallgeräte mit Auflösungen zwischen 50- und 100-MHz können eine Differenzierung der möglichen Komponenten des subtumoralen Infiltrats nicht sicher gewährleisten. Der Ansatz, dieses Differenzierungsproblem mit höherfrequenten Schallköpfen zu lösen, ist zwar richtig, bedarf aber derzeit noch wesentlicher technischer Weiterentwicklung, um annähernd histologische Differenzierungsqualitäten zu erzielen.

Histometrische Fehlbestimmung der Tumordicke können durch Fehler bei der histologischen Aufarbeitung des Präparates bedingt sein. Beim diagonalen Anschnitt würde die Tumordicke zu groß ermittelt werden. Zu kleine Bestimmung könnte aus einem Anschnitt resultieren, der nicht den größten Tumordurchmesser des Exzidats getroffen hat. Weitere mögliche Faktoren können die Einflüsse bei den histologischen Fixierungsprozessen darstellen. Eine Schrumpfung des Exzidats würde die reale Tumordicke verkleinern. Eine Studie untersuchte diese Einflüsse auf die Dicke von 41 Hauttumoren mit der 20-MHz-Sonographie [103]. Es wurden Aufnahmen vor Exzision, unmittelbar nach Exzision und nach histologischer Fixierung gemacht. Hierbei kam es nach Exzision zu einer sphärischen Retraktion des Exzidats mit konsekutiver Dickenzunahme (Mittelwert = 1,06 mm) im Vergleich zur Dicke vor Exzision (Mittelwert = 1,00 mm). Die sonometrische Dicke nach Fixierung lag höher (Mittelwert = 1,05 mm) als die histometrische Tumordicke (Mittelwert = 0,98 mm).

Betrachtet man die sonometrischen Mittelwerte vor Exzision und die der histometrischen Tumordicke, so ergab sich in dieser zitierten Studie [103] im Mittel ein diskreter Unterschied von 0,02 mm. Hieraus lässt sich die Wahrscheinlichkeit eines annähernden Ausgleichs der möglichen sonometrisch und histometrisch bedingten Einflüsse auf die reale Tumordicke folgern. Besonders in den „Grenzfällen“ zwischen den Stufen der pT-Klassen ($< 0,76\text{mm}$ / $0,76 - 1,49\text{mm}$ / $> 1,49\text{mm}$) besteht die Wahrscheinlichkeit einer Über- oder Untertherapie. Hier entscheiden mitunter histometrische Dickenunterschiede von 0,01mm über unterschiedliche operative Strategien, obwohl die sonometrische Tumordicke in der zuletzt zitierten Studie bestenfalls mit einer Genauigkeit von $\pm 0,10\text{mm}$ bestimmt werden konnte.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle bei der Tumordickenbestimmung liegt im Vermessungsvorgang selbst. Neben Rechenfehlern bei der Umrechnung der Mikrometer-Einheiten in Millimeter ist die Erfahrung des beurteilenden Dermatohistopathologen ein wesentlicher Faktor. Die Bestimmung der maximalen Tumordinvasionstiefe ist besonders bei unterliegenden Anteilen eines vorbestehenden Naevus, bei einem dichten, lymphohistiozytären, entzündlichen, subtumoralen Infiltrat, oder Tumorausdehnung in die Tiefe entlang von Adnexstrukturen problematisch und erfordert den versierten Begutachter. In einer Studie zur Intra-/u. Inter-Begutachter-Qualität der Tumordickenmessung nach Breslow zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen drei verschiedenen Begutachtern die 50 dünne Melanome ($< 2\text{mm}$) jeweils zweimal ausgemessen und in drei Kategorien (pT1 $< 0,76\text{mm}$, pT2 $0,76 - 1,49\text{mm}$, pT3 $> 1,49\text{mm}$) eingeteilt hatten [29]. Die Inter-Begutachter Übereinstimmung lag nach zwei Messungen (Vergleich der Mittelwerte) zwischen 82% (Cohen's Kappa 0,68) und 88% (Cohen's Kappa 0,76). Die Intra-Begutachter Übereinstimmung lag nach zwei Messungen zwischen 74% (Cohen's Kappa 0,54) und 88% (Cohen's Kappa 0,78). Wobei letzter Wert durch den erfahrensten der drei Begutachter erzielt wurde. Bemerkenswert ist die Verbesserung der Inter-Begutachter Übereinstimmung auf über 90% nach Einteilung der Tumordicken in zwei Kategorien ($< 1\text{mm}$ und 1 bis 2mm). Dennoch zeigte sich eine erhebliche Variation im Ausmaß der Abweichungen der ausgemessenen Tumordicken. In 50% der Fälle lag sie zwar im Bereich von $\pm 0,10\text{mm}$. In den übrigen Fällen betrug die höhere Abweichung jedoch in Einzelfällen bis zu $0,87\text{mm}$.

Diese Ergebnisse erlauben ein kritisches Hinterfragen der Validität des Breslows zur Festlegung der operativen Strategie (Tumordicken-orientierter, gestufter Sicherheitsabstand der Nachexzision / Schildwächterlymphknoten Dissektion). Bei den sonometrischen Fehlbestimmungen sind einerseits die Untersucher-immanenten möglichen Fehlerquellen zu erwähnen wie z.B. Fehlmessungen, weil der Tumor nicht im Maximum des vertikalen Durchmessers geschallt wird. Auch Fehlbestimmung beim Auswerten durch mangelnde histologische Kenntnisse zur Interpretation der Bilder oder fehlende sonographische Erfahrungen sind hier zu nennen. Der Druck mit dem der Schallkopf auf den Tumor gesetzt wird, sollte so gering wie möglich sein. Melanozytische Tumoren lassen sich leichter komprimieren als epitheliale Tumoren [103], was zu einer vermehrten Abflachung und damit zu einer falsch kleineren Tumordicke führen würde. Die passagere Reduktion des vertikalen Tumordurchmessers könnte zu einer dünneren Berechnung der eigentlichen Tumordicke einführen [114]. Dieser Effekt würde die sonometrische Unterschätzung beim nodulären Melanom oder Melanomen mit nodulärem Anteil [17, 19].

Andererseits sind Geräte-immanente Fehlbestimmungen des vertikalen Tumordurchmessers durch die Grenzen der Auflösung der 20-MHz-Sonographiegeräte möglich. Sehr flache Tumoren können im Grenzbereich der Auflösung nicht mehr sicher als echoarme bis echoleere Zone gegen umliegende Strukturen abgegrenzt werden. Zur Berechnung des vertikalen Tumordurchmessers bei Hauttumoren wird in der internationalen Literatur eine Ultraschallgeschwindigkeit von 1.580 m/s zugrunde gelegt [36, 92]. Die Geschwindigkeit des Ultraschalls könnte bei nodulären malignen Melanomen mit ihrer dichten, kompakten Gewebsstruktur über der angenommenen Geschwindigkeit von 1.580 m/s liegen. Fließt letzterer Geschwindigkeitswert in den Berechnungsalgorithmus ein, so würde die Tumordicke zu klein bestimmt werden [58]. Diese Veränderung der Geschwindigkeit ist wahrscheinlich zu klein, um einen quantitativ relevanten Effekt auf die Werte der sonographischen Tumordickenmessungen zu haben [37]. Binnenechos wie sie sich in der B-Mode-Sonographie des Basalzellkarzinoms darstellen, sind beim malignen Melanom selten. Dennoch ist über Abweichungen des malignen Melanoms von dem typischen echoarmen bis echoleeren Echomuster berichtet worden. Diese Binnenechos können u.a. von Haarfollikeln hervorgerufen werden, die sich im Vergleich zum Tumorparenchym echoreicher darstellen können [100].

In Fällen, bei denen sich derartige Strukturen im Bereich der Tumorbasis finden würden, wäre eine Abgrenzung der vertikalen Tumordicke zur Tiefe in diesen Bereichen nicht sicher möglich. Der Tumor würde dann sonometrisch dünner bewertet werden als bei der histometrischen Bestimmung der Tumordicke. Auch die Probleme in der Bestimmung der Tiefenausdehnung bei Einbruch des Tumors in das Unterhautfettgewebe (Clark Level V) können zu einer sonometrisch dünneren Einschätzung des Tumors führen. Da sich die Subkutis meist echoarm darstellt, kann eine Abgrenzung von Melanomen, deren Proliferate von Tumorzellverbänden in die Subkutis reichen, erschwert bis unmöglich sein. Die Erfahrungen aus Studien der letzten Jahre zeigten eine tendenzielle sonometrische Überschätzung des Tumordurchmessers maligner Melanome [47, 58, 103, 114]. Besonders bei dünneren Melanomen ist die Überschätzung der sonometrisch determinierten Tumordicke hervorzuheben. Bei dünnen Tumoren ist der relative Anteil des (sofern vorhanden) schwer abzugrenzenden subtumoralen Infiltrats (lympho-histiozytäres entzündliches Infiltrat und/oder Anteile eines unterliegenden vorbestehenden Naevuszellnaevus und/oder Tumorausläufer in Form einzelner Melanomnester) groß. Dieser Effekt verliert sich jedoch mit zunehmender Tumordicke, hier würde der Anteil des subtumoralen Infiltrats in Relation zur gesamten Tumordicke immer geringer ausfallen [58]. Würde eine mittelfristige präoperative Therapiestrategie (Ausmaß der apparativen Diagnostik / Schildwächter-Lymphknotenexstirpation / Größe des Sicherheitsabstandes) basierend auf der sonometrischen Tumordicke zum Einsatz kommen, so wäre bei den dünneren Tumoren (pT1 und pT2) die Möglichkeit einer Übertherapie wahrscheinlicher als die Gefahr eines Therapieversäumnisses. In diesem Punkt sei noch einmal auf die „sensiblen“ mittleren pT-Kategorien (pT2 und pT3) verweisen (s.o.), bei denen die Möglichkeit einer zweiseitigen sonometrischen Fehleinstufung sowohl in zu niedrige als auch zu hohe Tumordickenklassen, mit konsekutiver Übertherapie oder Untertherapie, besteht.

4.3 Prognostische Faktoren des malignen Melanoms

Eines der bemerkenswertesten Charakteristika des Melanoms ist sein offensichtlich schwer vorhersagbarer Verlauf [125]. Die Analyse der prognostisch bedeutsamen Faktoren des Melanoms lässt dennoch Aussagen zum wahrscheinlichen weiteren Verlauf der Melanomerkkrankung eines Patienten zu. Mehr als 90 % aller malignen Melanome werden derzeit im Stadium des Primärtumors diagnostiziert [42].

Die Prognoseschätzung beim primären malignen Melanom ist deshalb von besonderer Bedeutung für die therapeutische Strategie und die Gestaltung der Nachsorge. Zur Ermittlung prognostisch bedeutsamer Faktoren wurde in der vorliegenden Studie neben der Tumordicke nach Breslow und dem Clark Level, auch der histologische Subtyp des Tumors, das Alter der Patienten, das Geschlecht der Patienten und die Tumorlokalisation erst einer uni- und anschließend einer multivariaten Regressionsanalyse nach Cox [30] unterzogen. Die Ergebnisse werden im folgenden nacheinander besprochen. Der histologische Subtyp zeigte in den univariaten Regressionsanalysen eine prognostische Signifikanz; bei der Analyse mit Unterteilung in die 4 histologischen Subtypen zeigte jedoch nur der Subtyp noduläres malignes Melanom (NM) eine prognostische Signifikanz. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte die enge Assoziation des NM mit der Tumordicke nach Breslow bedacht werden. In den multivariaten Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit zeigte der histologische Subtyp auch bei Unterteilung in die 4 Subtypen keine prognostische Signifikanz mehr. Zwei große Multicenterstudien aus dem deutschen Sprachraum [33, 53] konnten in den Regressionsanalysen den histologischen Subtyp nicht als Faktor mit prognostischer Signifikanz identifizieren. Eine Metaanalyse zum Melanom mit Daten von 15.798 Patienten aus mehreren weltweiten Therapiezentren konnte zwar eine Assoziation des NM mit einer deutlich schlechteren Prognose der Patienten zeigen, nach Stratifizierung der Überlebensraten von NM und SSM in die Tumordickenklassen der vier pT-Kategorien ergaben sich jedoch zwischen den histologischen Subtypen keine signifikanten Unterschiede mehr [5]. Diesen Ergebnissen zufolge scheint der histologische Subtyp nicht von prognostisch relevanter Bedeutung zu sein.

Während der Clark Level in den durchgeführten univariaten Regressionsanalysen noch eine prognostische Signifikanz zeigte, konnte in keiner der multivariaten Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit der Clark Level (auch in der geschichteten Betrachtung der einzelnen Level nicht) als Faktor mit prognostischer Signifikanz identifiziert werden. Gleiche Ergebnisse erbrachte eine deutsche Multicenterstudie mit 3.616 Patienten, in welcher der Clark Level zwar in der univariaten, jedoch nicht in der multivariaten Regressionsanalyse eine prognostische Signifikanz zeigte [33]. In einer Studie aus den USA an 3.323 Patienten mit primärem malignen Melanom [85] zeigte der Clark Level sowohl in uni-, als auch in multivariater Analyse eine prognostische

Signifikanz. Nach Stratifizierung in die vier Tumordickenklassen pT1 – pT4 (UICC¹⁹⁸⁷) zeigte der Clark Level jedoch nur noch bei dünnen Tumoren innerhalb der Kategorie pT1 (< 0,75 mm) eine prognostische Signifikanz. Diese Ergebnisse wurden von nachfolgenden Studien bestätigt. Sowohl eine internationale Multicenterstudie aus dem deutschen Sprachraum mit 2.495 Melanompatienten [53], als auch eine Multicenterstudie deutscher Therapiezentren des malignen Melanom mit 4.688 Melanompatienten [22] konnten eine prognostische Signifikanz des Clark Levels lediglich für dünne Tumoren (< 0,75mm bzw. < 1mm) zeigen. Eine jüngere internationale Studie basierend auf den Daten von zwei großen Therapiezentren des malignen Melanoms (University of Alabama at Birmingham und Sydney Melanoma Unit) untersuchte die Daten von 4.568 Melanompatienten und konnte ebenfalls eine prognostische Signifikanz des Clark Levels nur bei dünnen Tumoren (< 1mm) zeigen [23]. In der Metaanalyse von Balch hat sich die Tumordicke im Vergleich zum Clark Level als der akkuratere und reproduzierbarere prognostische Parameter gezeigt [5]. Dies könnte an der schwierigen Unterscheidung zwischen Clark Level II und III bzw. III u. IV liegen, da im Bereich der Tumorbasis vor allem bei kräftigem entzündlichen Infiltrat das Stratum papillare vom Stratum reticulare mitunter schwierig abzugrenzen ist. Aufgrund der oben diskutierten Ergebnisse scheint die prognostische Bedeutung des Clark Levels eher zweitrangig zu sein, da Patienten mit dünnen Melanomen eine sehr gute Prognose haben. Bei dünnen Melanomen an Ausnahmelokalisationen (z.B. an der Ohrhelix) kann es jedoch zu erheblichen Diskrepanzen zwischen einer geringen Tumordicke (z.B. 0,5mm) und einem hohen Clark Level (z.B. IV) kommen, hier ist der Clark Level möglicherweise der bessere prognostische Indikator. In den verantwortlichen Gremien werden derzeit Überlegungen angestellt, in einer zukünftigen TNM-Klassifikation des malignen Melanoms die Kategorie pT1 in pT1a für Clark II Melanome und pT1b für Clark III und Clark IV Melanome zu unterteilen.

Bei der Prüfung der Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Tumordicke konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren verzeichnet werden. Das Alter der Patienten zeigte jedoch nicht nur in der univariaten, sondern auch in der multivariaten Regressionsanalyse, unter Einschluss der Tumordicke (Breslow), eine prognostische Signifikanz. In einigen internationalen Multicenterstudien zur Prognose des malignen Melanoms wurde das Alter unter den klinischen Faktoren nicht als prognostisch bedeutsamer Faktor beschrieben [5, 53, 33]. In

anderen Arbeiten des letzten Jahrzehnts zur Prognose des malignen Melanoms konnte das Alter unter den klinischen Faktoren in den multivariaten Regressionsanalysen (unter Einschluss der Tumordicke) als Faktor mit prognostischer Signifikanz identifiziert werden [9, 41, 112]. Den 3 zitierten Arbeiten gemeinsam ist der größte Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten nach Unterteilung des Alters in die Kategorien < 60 Jahre versus > 60 Jahre. Die signifikant schlechtere Prognose der Patienten > 60 Jahre kann (bei Einschluss der Tumordicke in die multivariaten Regressionsanalysen) nicht allein durch die Assoziation zwischen Alter und Tumordicke erklärt werden. Eine mögliche Erklärung dieses Sachverhaltes wäre die, mit hohem Alter der Patienten verbundene, hohe Morbidität und konsekutiv reduzierte Immunitätslage.

Die Tumorlokalisationen der Patienten in der vorliegenden Arbeit sind in Form von 7 Kategorien dokumentiert worden (Kopf, Hals, Stamm und Hand, Arm, Fuß, Bein). Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl in den einzelnen Kategorien sind diese für die statistischen Analysen in die Obergruppen „Axial“ und „Extremität“, in Anlehnung auf die Unterteilung von Shaw und Mitarbeitern [108], zusammengefasst worden. Die Obergruppen „Axial“ (Kopf, Hals, Stamm) und „Extremität“ (Hand, Arm, Fuß, Bein) sind im Student-T-Test für unverbundene Stichproben auf Unterschiede in der Tumordicke geprüft worden. Die Patienten waren auf die beiden Obergruppen paritätisch verteilt („Axial“ und „Extremität“ je 190 Patienten). Der geometrische Mittelwert der Tumordicke beider Obergruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Sowohl in den durchgeführten univariaten, als auch in allen multivariaten Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit konnte die Tumorlokalisation (Axial versus Extremität) als unabhängiger, prognostisch bedeutsamer Faktor identifiziert werden. Diese Ergebnisse wurden durch die Stratifizierung für das Geschlecht der Patienten in die beiden Obergruppen bestätigt. Hier zeigte sich sowohl für Männer, als auch für Frauen mit einer Tumorlokalisation in der Obergruppe „Axial“ eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu Männern und Frauen mit einer Tumorlokalisation in der Obergruppe „Extremität“. Die Differenz der prozentualen 10-Jahres-Überlebensraten (10-J-ÜLR) zwischen den beiden Obergruppen der Tumorlokalisation betrug bei den Männer 11,5% und bei den Frauen 7,7%. Auch nach Stratifizierung in die vier pT-Kategorien der UICC¹⁹⁸⁷- und der DDG^{1994*}-Klassifikation zeigte sich (im Bereich von pT2 bis pT4) jeweils innerhalb der gleichen pT-Kategorie eine signifikant schlechtere Prognose für

Patienten aus der Obergruppe „Axial“ im Vergleich zu den Patienten aus der Obergruppe „Extremität“. Die oben erläuterten Stratifizierungen der vorliegenden Arbeit wurden durchgeführt, um verfälschende Effekte bzw. Beeinflussung durch die Faktoren Geschlecht und Tumordicke, die sich in mehreren Studien als prognostisch bedeutsam erwiesen hatten, zu minimieren bzw. zu eliminieren. Nach Stratifizierung für die pT-Kategorien kristallisierte sich der Unterschied der prozentualen 10-J-ÜLR zwischen den zwei verschiedenen Obergruppen der Tumorlokalisation noch stärker heraus. Die größten Unterschiede zeigten sich dabei innerhalb der mittleren Kategorien pT2 bis pT3 mit Differenzen der 10-J-ÜLR zwischen den zwei verschiedenen Obergruppen von über 20%. Bei den Analysen mit Stratifizierung gemäß der DDG^{1994*}-Klassifikation (zukünftige Tumordickengrenzen) ergab sich bei den Patienten der pT2-Kategorie mit axialer Tumorlokalisation sogar eine geringere Überlebensrate als bei den Patienten der pT3 und einer Lokalisation des Tumors an den Extremitäten (s. Tab. 3.8.3.5 und 3.8.3.6). Entsprechende Ergebnisse zeigten sich bei den analogen Analysen der 10-Jahres-Metastasierungsfreiheitsraten (s. Tab. 3.10.3). Durch diese Daten wird die hohe Wertigkeit der prognostische Bedeutung der Tumorlokalisation (für das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv) verdeutlicht.

Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der Tumorlokalisation sind zahlreiche Multicenterstudien zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Balch und Mitarbeiter konnten in multivariater Regressionsanalyse eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit einem Melanom am Stamm im Vergleich zu übrigen Lokalisationen zeigen [9]. Ebenfalls zwei Lokalisationsgruppen definierten Drepper und Mitarbeiter. Die „günstige“ Lokalisation fasste den unteren Stamm und die Extremitäten ohne Akren zusammen; die „ungünstige“ Lokalisation fasste den Skalp, den oberen Stamm, die Akren, den Hals und das Gesicht zusammen. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich erwartungsgemäß eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit „ungünstiger“ Lokalisation [33]. In einer Metaanalyse, basierend auf den Daten von 15.798 Patienten mit einem malignen Melanom im lokalisierten Stadium (AJCC I u. II) aus mehreren internationalen Therapiezentren, hat Balch nach multivariater Regressionsanalyse eine signifikant bessere Prognose der Patienten mit einem Melanom an den Extremitäten gegenüber denjenigen mit einem Melanom am Stamm oder Kopf und Hals gefunden.

Die Aufteilung der untersuchten Lokalisationskategorien entspricht dabei weitgehend derjenigen der vorliegenden Studie. In gestufter multivariater Regressionsanalyse (unterteilt in vier Tumordickenkategorien, das Geschlecht und Clark Level II vs. III) fanden Häffner und Mitarbeiter eine signifikant bessere Prognose für Patienten mit einer Tumorlokalisierung im Gesicht oder an den Extremitäten im Vergleich zu anderen Lokalisationen [53]. Mit den Daten aus mehreren deutschen Therapiezentren von 4.371 Patienten, die an einem primären malignen Melanom erkrankt sind, haben Garbe und Mitarbeiter eine CART (Classification and regression trees) Analyse durchgeführt [41]. Mit diesem Verfahren sollte eine differenzierte Ermittlung unterschiedlicher Prognosegruppen erzielt werden. Nach multivariater Cox-Regressionanalyse zeigte sich für die Patienten aus der Lokalisationskategorie TANS (Thorax, upper Arm, Neck, and Scalp) eine signifikant schlechtere Prognose gegenüber den Patienten aus der Lokalisationskategorie no-TANS. Alle in multivariater Regressionsanalyse ermittelten Faktoren mit prognostischer Signifikanz wurden anschließend der CART Analyse unterzogen, um verfälschende Effekte und gegenseitige Beeinflussung der prognostischen Faktoren zu detektieren bzw. auszuschließen.

Die Aufschlüsselung der möglicherweise interagierenden Faktoren führte zur Ermittlung von fünf Prognosegruppen bestehend aus zwölf Subgruppierungen in vier Aufzweigungsebenen. In den ersten beiden Ebenen war die Tumordicke der beherrschende prognostische Faktor. In der dritten und vierten Aufzweigungsebene erfolgte für die Tumorlokalisierungen TANS/no-TANS die Stratifizierung nach Tumordicke und Geschlecht. Hiernach zeigten die Patienten sowohl in der Tumordickenkategorie 2,0-4,0mm: TANS (52%), no-TANS (67%), als auch in der Tumordickenkategorie > 4,0mm: TANS (29%), no-TANS (59%) signifikante Unterschiede der 10-Jahres-Überlebensraten (%). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse, scheint die Tumorlokalisierung ein Faktor von unabhängiger prognostischer Bedeutung zu sein. Fast allen erwähnten Tumorlokalisationskategorien mit signifikant schlechterer Prognose ist eine anatomische Besonderheit gemeinsam, die diesen Unterschied erklären könnte: es bestehen mehrere zum Teil eng benachbarte und/oder unmittelbar kommunizierende regionale Lymphabflussstationen. Der Tumor hat somit die Möglichkeit in mehrere regionale Lymphabflussstationen gleichzeitig zu drainieren.

Hypothetisch bleibt derzeit die Annahme, in einer derartiger Konstellation sei das Risiko einer transregionalen Metastasierung höher, als bei Fällen in denen der Tumor initial nur in eine regionale Lymphabflussstation (mit langer Vorlaufstrecke wie z.B. bei Tumorlokalisation am Unterschenkel) drainieren kann. In der vorliegenden Arbeit konnte das Geschlecht der Patienten, obwohl sich in den univariaten Regressionsanalysen eine gewisse Tendenz verzeichnen ließ, in den multivariaten Regressionsanalysen (unter Einschluss von Breslow, Alter und Tumorlokalisation) nicht als prognostisch signifikanter Faktor identifiziert werden. Da eine Fülle von Studien, hierunter auch mehrere aus dem letzten Jahrzehnt, das Geschlecht als unabhängigen, signifikanten Prognosefaktor ermittelten [5, 33, 41, 112], wurden in der vorliegenden Studie weitere Untersuchungen zu möglichen Interaktionen zwischen dem Geschlecht der Patienten und anderen Prognosefaktoren durchgeführt. Hierbei zeigte sich keine Interaktion zwischen dem Geschlecht und dem histologischen Subtyp oder dem Alter der Patienten. Im Vergleich der Tumordicken zwischen den Geschlechtern mit dem Student -T-Test für unverbundene Stichproben zeigte der geometrische Mittelwert der Tumordicken bei den Männern (1,13mm; 167 Patienten) keinen signifikanten Unterschied zu den Frauen (1,04mm; 213 Patientinnen). Zwischen dem Geschlecht und der Tumorlokalisation der Patienten zeigte sich eine bedeutsame Interaktion. Frauen waren signifikant häufiger in der Obergruppe „Extremität“ und Männer signifikant häufiger in der Obergruppe „Axial“ vertreten. Im einzelnen betrachtet hatten 50,5% der Männer das Melanom am Stamm versus 28,2% der Frauen. An der unteren Extremität hingegen hatten 47,4% der Frauen das Melanom versus 13,8% der Männer. Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen vieler anderer Studien, in denen wiederholt der Schwerpunkt der Tumorlokalisationen „untere Extremität“ für Frauen und „Stamm“ für Männer belegt werden konnte [5, 33, 41, 112].

Bemerkenswert sind die vorgelegten Ergebnisse des Vergleichs der Überlebensraten (in %) nach Stratifizierung der zwei Obergruppen („Axial“ und „Extremität“) in die Geschlechter mit dem log-rank Test nach Mantel [74]. Obwohl in der vorliegenden Arbeit die Frauen sogar zu 10% häufiger das Melanom am Bein (günstige Prognose) lokalisiert hatten als in einer Studie von Stidham und Mitarbeitern [112], zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied der 10-Jahres-Überlebensraten zwischen Männern (88,03%) und Frauen (86,34%) aus der Obergruppe der Tumorlokalisation „Extremität“, bzw. zwischen Männern (76,55%) und Frauen (78,64%) aus der Obergruppe der

Tumorlokalisation „Axial“. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Stidham und Mitarbeitern, die nach multivariater Regressionsanalyse das Geschlecht der Patienten als unabhängigen, prognostischen Indikator mit einem 22%igen Überlebensvorteil der Frauen gegenüber den Männern identifizieren konnten [112]. Dieser Überlebensvorteil der Frauen erwies sich innerhalb jeder einzelnen untersuchten Lokalisationsgruppe, auch nach Stratifizierung in unterschiedliche Tumordickenklassen, als prognostisch signifikant. Auch nach Korrektur um das Alter der Patienten, mit Unterteilung der Frauen in eine prä- und postmenopausale Gruppe, blieb der Vorteil für die Frauen auch im höheren Alter bestehen. Stidham und Mitarbeitern vermuteten, basierend auf ihren Ergebnissen, daher einen dem weiblichen Geschlecht inhärenten bisher unbekanntem Prognosevorteil, der nicht durch hormonelle Unterschiede (Östrogen) bedingt ist. Diese Schlussfolgerung ist durchaus kritisch zu werten, da der Faktor „Ulzeration des Tumors“ nicht in die Analyse einbezogen wurde. Die Ulzeration des Tumors jedoch, wenn auch nur mikroskopisch sichtbar, ist im Rahmen einer Studie an 8.500 Patienten als zweitstärkster prognostisch signifikanter Indikator, neben der Tumordicke nach Breslow, identifiziert worden [7]. Allerdings stellen ulzerierte Tumoren - speziell in der Gruppe der dünneren Tumoren - eine Minorität dar. Ulzerierte Tumoren kamen in der vorliegenden Arbeit nicht zur Analyse.

Zwar fand Balch in seiner Metaanalyse in den multivariaten Regressionsanalysen auch einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen, der sich jedoch nach Stratifizierung in die Lokalisationsgruppen nicht generell bestätigte [5]. Zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prognose innerhalb der Lokalisationskategorien Kopf und Hals, Rücken und Brust. Nur für die Lokalisationskategorie untere Extremität zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Frauen gegenüber den Männern. Hier gibt Balch allerdings zu bedenken, dass ein Teil dieses Prognosevorteils der höheren Fraktion ulzerierter Melanome bei den Männern (29%) im Vergleich zu den Frauen (19%) zuzurechnen wäre [5]. Auch Garbe und Mitarbeiter fanden in ihrer deutschen Multizenterstudie mit Daten von 4.371 Patienten in der multivariaten Regressionsanalyse einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen. In der bereits oben erläuterten CART Analyse blieb ein signifikanter Geschlechtervorteil jedoch nicht generell, sondern nur in wenigen der zwölf definierten Subgruppen bestehen. So zeigte sich ein Einfluss zu Gunsten des weiblichen Geschlechts a) für Tumoren < 2mm, b) für Tumoren 2,0 – 4,0mm aus der Lokalisationsgruppe no-TANS, c) für Tumoren > 4 mm aus der Lokalisationsgruppe

TANS. Hier war der Unterschied der prozentualen Überlebensraten zwischen Frauen (52%) und Männern (14%) besonders groß [41]. Unter den Argumenten, die zur Erklärung der gegensätzlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (kein signifikanter Überlebensvorteil für Frauen) herangezogen werden könnten, käme neben dem unterschiedlichen Studiendesign (im Vergleich zu den oben zitierten Studien) u.a. auch ihr retrospektiver Charakter in Frage. Den retrospektiven Studien wird eine geringere Aussagekraft angelastet, da die Datenerhebung mitunter lückenhaft, unpräzise und damit wenig verlässlich sei. Hier ist es von Bedeutung, die prospektiv erfolgte Dokumentation der Patienten- und Tumor (-Nachsorge-) Daten zu betonen, auf die zur Durchführung der vorliegenden Arbeit zurückgegriffen wurde. Interessant sind die Ergebnisse einer jüngeren, prospektiven und randomisierten Studie von Balch und Mitarbeitern zur Effizienz der elektiven Lymphknoten-Dissektion (elektive lymph node dissection = ELND) bei 1 bis 4mm dicken Melanomen für Patienten unter 60 Jahren. Hervorzuheben ist bei dieser Arbeit sowohl der prospektive Charakter, als auch der Einschluss der Variable „Ulzeration des Tumors“ in die multivariaten Analyse. In der multivariate Regressionsanalyse erwies sich neben der Tumorlokalisation „Stamm“ die Präsenz einer Ulzeration des Tumors als wichtigster Indikator mit signifikant schlechterer Prognose, gefolgt von der Tumordicke nach Breslow und dem Alter (bessere Prognose für Patienten ≤ 60 Jahre). Bei den Stratifizierungen für das Geschlecht hingegen konnte weder bei allen Patienten noch in der Patientengruppe ≤ 60 Jahre ein Überlebensvorteil verzeichnet werden [9]. In den oben zitierten Studien hat sich der initial gezeigte prognostische Vorteil für Frauen nach Stratifizierung der Geschlechter in Kategorien anderer prognostisch bedeutsamer Faktoren (Tumordicke, Tumorlokalisation, Alter) nicht generell, sondern nur für eng definierte Untergruppen (meist mit kleiner Patientenzahl besetzt), oder gar nicht bestätigt. Die Aussagekraft der Signifikanz der Überlebensvorteile in diesen Untergruppen sollte aufgrund der meist geringen Fallzahlen kritisch gewertet werden. Dies gilt insbesondere für Studien, in denen der unabhängige prognostische Faktor Ulzeration des Tumors nicht identifiziert bzw. eliminiert wurde. Hieraus folgernd scheint die prognostische Bedeutung des Geschlechts (auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Studie) zweitrangig zu sein. Möglicherweise handelt es sich bei dem Geschlecht der Patienten nicht um einen unabhängigen prognostischen Indikator.

Ob der ELND eine prognostische Bedeutung zukommt, wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. In den Studien zur ELND zeigten sich lediglich in etwa 20-30% der Lymphknotendissektate bei der histopathologischen Aufarbeitung klinisch okkulte Lymphknotenmetastasen. Die Hauptargumente der Kontrahenten der ELND basieren auf Studien, welche keinen Vorteil für Patienten nach ELND ergaben [12, 27, 31, 68, 109, 110, 111, 117, 118]. Vielfach zitiert wurden in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von zwei großen prospektiven, randomisierten Studien mit definiertem Endpunkt: zum einen von der WHO Melanoma Group [117, 118] zum anderen aus der Mayo Clinic [109, 110]. Deren Ergebnisse sind jedoch aufgrund erheblicher methodischer Mängel nicht unkritisiert geblieben [54]. Zu den genannten Gegenargumenten der ELND kommen die mittelfristigen und langfristigen postoperativen Komplikationen wie z.B. Wundheilungsstörung, Lymphozelen und Bewegungseinschränkung durch Narben bei etwa 25-30 % der Patienten, sowie persistierende Lymphödeme, welche bis zu 20 % der Patienten betreffen. Für den Großteil der Patienten nach ELND ohne nachgewiesenen Lymphknotenbefall (ca. 70-80 % der Patienten) besteht in diesen Fällen Morbidität ohne Benefit. Die Möglichkeit von nicht detektierten Mikrometastasen im Lymphknotendissektat ist bei diesen Überlegungen jedoch außer Acht gelassen worden. Die Befürworter der ELND gehen von der Theorie einer sequentiellen Metastasierung aus, die initial in die lokoregionäre Lymphknotenstation (inguinal und axillär) erfolgt, bevor es zur Fernmetastasierung kommt. Durch die ELND könnten klinisch okkulte Lymphknotenmetastasen frühzeitig detektiert werden und lieferten somit wichtige Informationen zum Staging des Patienten. Studien, die einen Überlebensvorteil für definierte Subgruppen von Patienten mit ELND gegenüber denjenigen mit alleiniger Tumorexzision zeigen konnten, untermauern die Argumente der Befürworter der ELND [6, 33, 76, 77, 101].

Die gegensätzlichen Ergebnisse der durchgeführten Studien zur ELND könnten durch das Fehlen einheitlich definierter Studienkonzepte, Mängel im Studiendesign und durch unterschiedliche statistische Ansätze (randomisiert, nicht randomisiert; prospektiv, retrospektiv) bedingt sein. Auch verschiedene Patientenpopulationen aus unterschiedlichen geographische Einzugsgebieten könnten eine Rolle spielen. In der oben erwähnten Multicenter-Studie von Balch und Mitarbeitern zur Effizienz der ELND bei 740 Patienten im Stadium I und II (AJCC) hat sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die

Subgruppen der Patienten „ohne Ulzeration & Alter < 60“ ($p = 0,0007$), „Tumordicke 1,0-2,0mm & Alter < 60“ ($p = 0,003$) sowie für die Schnittmenge der beiden Subgruppen „ohne Ulzeration & Tumordicke 1,0-2,0mm, Alter < 60“ ($p = 0,0006$) gezeigt [9]. Diese Ergebnisse mit einem Überlebensvorteil für ein selektionsiertes Patientenkollektiv sollten durch weitere prospektive, randomisierte, einheitlich definierte Studien überprüft werden, um einem möglichen Prognosevorteil durch die ELND für bestimmte Patientengruppen zu sichern. Von den 380 Patienten der vorliegenden Arbeit erhielten 39 Patienten (10,3 %) eine ELND. Auswahlkriterien hierzu waren seinerzeit sowohl Patienten mit einer Tumorlokalisation „Axial“ (Kopf, Hals, Stamm) und einer Tumordicke von 0,75 bis 3,0 mm (19 Patienten), als auch Patienten mit einer Tumorlokalisation „Extremität“ (Hände, Füße, Beine, Arme) und einer Tumordicke von 1,5 bis 4,0 mm (20 Patienten).

Da Gruppenvergleiche bei zu kleinen Patientenkollektiven keine sinnvollen statistischen Daten ergeben, und das Thema ELND nicht Fragestellung der vorliegenden Studie ist, wurde dieser Faktor nicht mit in die Analysen eingeschlossen. Diejenige Zielgruppe von Patienten zu selektionieren, welche definitiv von einer regionären Lymphknotendisektion profitieren würde, kann durch laufende Studien zur Schildwächter-Lymphknoten-Dissektion (sentinel lymph node dissection = SLND) geklärt werden. Die Rationale der SLND beruht auf der Hypothese, jedem Punkt der menschlichen Körperoberfläche sei ein spezifisches Lymphabstromgebiet zugeordnet, welches zunächst in eine regionale Lymphknotenstation drainiert. Hierin wird pathogenetisch ein erster drainierender Lymphknoten der sogenannte Vorpostenlymphknoten (Schildwächter-Lymphknoten = SLN) postuliert, welcher initial als Filterbassin für lymphogen abgeschwemmte Tumorzellen fungiert. Über die hohe Sensitivität (95%-100%) der SLND ist von verschiedenen Autoren berichtet worden [15, 121]. Die hohe Spezifität (falsch negativ Rate < 2%) ist ursprünglich von Morton und Mitarbeitern berichtet und von anderen Autoren bestätigt worden [84]. Unbestritten ist der informative Wert der SLND hinsichtlich des Tumor-„Staging“. Der SLN kann als zuverlässiger Indikator für das Vorliegen oder Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen angesehen werden [85]. Der negative SLN-Status erspart den Patienten nicht nur die in etwa 75% der Fälle unnötige ELND; die Information hat auch einen beruhigenden psychologischen Effekt auf die Patienten gezeigt [70]. Inwiefern das diagnostische Verfahren der SLND auch einen therapeutischen Eingriff mit signifikantem Überlebensvorteil darstellt, ist derzeit noch unklar.

Eine laufende Phase-III-Multicenterstudie untersucht die Frage, ob die SLND einen therapeutischen Vorteil erbringt [87]. Bei über 50% akquirierter Fälle zeigte sich am Ende des 3. Beobachtungsjahres kein Unterschied hinsichtlich der Prognose zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Tumordicke ist der mächtigste prognostische Indikator für Patienten mit primärem malignen Melanom [5, 23]. Dies hat sich in der vorliegenden Analyse bestätigt. In den univariaten Cox-Regressionsanalysen mit dem histometrisch ermittelten und den sonographisch evaluierten Tumordickenparameter: 1.Breslow, 2.A-Mode-Sonographie, 3.B-Mode-Sonographie und 4.„Tumordicke maximal“ (größte Tumordicke ermittelt aus Breslow, A-Mode und B-Mode) erwiesen sich alle vier Tumordickenparameter als signifikanter prognostischer Indikator. In den ersten multivariaten Cox-Regressionsanalysen (Methode: vorwärts schrittweise bedingt) wurden die Faktoren histologischer Subtyp, Clark Level und Geschlecht der Patienten mangels Signifikanz eliminiert.

Die folgenden multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden mit jeweils einem der vier Tumordickenparameter (Breslow, A-Mode, B-Mode und „Tumordicke maximal“) durchgeführt. Alle Tumordickenparameter zeigten hierbei weitaus mächtigere statistische Kennwerte (Waldkoeffizienten) als die zwei anderen signifikanten Faktoren: Obergruppe der Tumorlokalisierung (AXI-EXT: 10,16) und Alter der Patienten (Alter: 5,44). Die vier Tumordickenparameter mit den in steigender Reihenfolge besseren Waldkoeffizienten sind: Breslow (40,85), B-Mode (51,32), A-Mode (53,69), „Tumordicke maximal“ (54,93). Interessanterweise rangiert der A-Mode als eindimensionales Verfahren vor dem B-Mode als zweidimensionales Verfahren. Dies könnte mit der geringeren Patientenzahl (278 Patienten) in der B-Mode Analyse zusammenhängen, da Bildmaterial im B-Mode Verfahren im geringeren Umfang vorhanden war. Bemerkenswert ist allerdings, die stärksten statistischen Kennwerte bei der Analyse mit dem synthetisierten Tumordickenparameter „Tumordicke maximal“ zu finden. Anscheinend liefert die pro Patient durch verschiedene Verfahren jeweils größte ermittelte Tumordicke die beste prognostische Information. Diese Vermutung wurde durch die Ergebnisse der, in dieser Studie durchgeführten, Analysen der Überlebenscharakteristika erhärtet.

4.4 Überlebenscharakteristiken und Staging Systeme

Die Kaplan-Meier-Analysen (mit Darstellung der Überlebensfunktionen) und die Sterbetafelanalysen wurden nacheinander mit den vier Tumordickenparametern (Breslow, Vorhersagewert revidierter A-Mode, Vorhersagewert B-Mode und „Tumordicke maximal“), sowohl unterteilt in die vier pT-Kategorien gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-, als auch der DDG^{1994*}-Klassifikation durchgeführt. Die Gesamt-10-Jahres-Überlebensrate der Patienten der vorliegenden Studie betrug 82,37% und liegt damit knapp über dem Bereich der 10-J-ÜLR des deutschen Gesamtkollektivs mit 75-80% [69]. In der vorliegenden Arbeit wurden, bei den durchgeführten Analysen gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation, die besten Resultate, mit der schärferen Trennung der Kurvenverläufe der vier Überlebensfunktionen (pT1 bis pT4), bei den Tumordickenparametern Breslow und „Tumordicke maximal“ erzielt.

Während bei der Analyse mit dem Breslow die pT1-Kategorie am stärksten besetzt war, zeigte sich bei der Analyse mit der „Tumordicke maximal“ (bedingt durch die im Ergebnisteil aufgeführte Definition dieses Parameters) die stärkste Besetzung in der pT2-Kategorie; hier lag zusätzlich eine tendenziell homogenere Verteilung der Patienten auf die vier pT-Kategorien vor (s. Tab. 3.8.1.4). Die Diskriminierung der jeweiligen prozentualen Überlebensraten (10-J-ÜLR) zwischen der pT2- (89,66%), pT3- (69,86%) und der pT4-Kategorie (46,13%) war schärfer als bei der Diskriminierung zwischen der pT1- (95,80%) und der pT2-Kategorie (89,66%), was sich in der schlechteren Trennung der Kurvenverläufe zwischen den beiden entsprechenden Überlebensfunktionen (pT1- und pT2-Kategorie) widerspiegelte (s. Abb. 3.8.1.4). Dieser Nachteil wurde bei den Analysen gemäß der DDG^{1994*}-Klassifikation ausgeglichen. Auch hier wurden die besten Resultate der Überlebensfunktionen bei den Analysen mit den Tumordickenparametern Breslow und „Tumordicke maximal“ erzielt. Aufgrund der Definition der zukünftigen Tumordickenkategorien war die pT1-Kategorie hier stets mit der höchsten Patientenzahl besetzt. Bei der Sterbetafelanalyse mit der „Tumordicke maximal“ war die homogenere Verteilung der Patienten auf die vier pT-Kategorien der DDG^{1994*}-Klassifikation (s. Tab. 3.8.2.4) noch deutlicher als bei der entsprechenden UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation (s. Tab. 3.8.2.1).

Zusätzlich zeigte sich bei den Kaplan-Meier-Analysen mit der DDG^{1994*}-Klassifikation eine schärfere Trennung der Kurvenverläufe der vier Überlebensfunktionen, die besonders anhand der besseren Diskriminierung (10-J-ÜLR%) zwischen der pT1- (94,88%) und der pT2-Kategorie (82,68%) deutlich wurde (s. Abb. 3.8.2.4). Die Diskriminierung der übrigen pT-Kategorien war vergleichbarer Qualität wie bei der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation. Weltweit wurden seit Ende der 70er Jahre hauptsächlich zwei TNM Klassifikationen (UICC in Europa und AJCC in Amerika) zur diagnostischen Einteilung maligner Melanome angewandt, die (stellenweise) deutliche Unterschiede aufwiesen. Das Fehlen einer weltweit einheitlichen TNM-Klassifikation ist zu bedauern, da es die Durchführung von standardisierten internationalen Multicenterstudien zum malignen Melanom erheblich erschwert hat. Dies könnte einer der Gründe für die divergierenden Ergebnisse der bisherigen Studien zu den prognostischen Faktoren des malignen Melanoms sein.

Durch die Revision der beiden Klassifikationen UICC¹⁹⁸⁷ und die AJCC¹⁹⁹² hat eine weitgehende Angleichung der Systeme hinsichtlich der pTNM-Klassifikation stattgefunden, die hieraus abgeleitete Stadieneinteilung divergiert jedoch noch beträchtlich (die Klassifikationssysteme sind in der Einleitung bereits tabellarisch vorgestellt und erläutert worden). Ein wesentlicher Kritikpunkt der Stadieneinteilung der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation ist die fehlende Differenzierung im Stadium I (pT1 und pT2). Ein 70-jähriger Mann mit einem Melanom an der Schulter, Tumordicke 1,5 mm (pT2, Stadium I) hat sicherlich eine andere Prognose als eine 35-jährige Frau mit einem Melanom am Unterschenkel, Tumordicke von 0,4 mm (pT1, Stadium I). Obwohl beide Patienten bei einem Clark Level II bzw. III nach der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation im klinischen Stadium I wären, bestünde doch ein erheblicher Unterschied in der Tumordicke von über 1mm mit entsprechender prognostischer Relevanz. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Zuordnung der Patienten mit Tumoren und Satellitenmetastasen. Ein Tumor mit der Dicke von 1,49 mm könnte Satelliten aufweisen ohne einen Lymphknotenbefall. Ein derartiger Tumor besitzt wahrscheinlich eine ganz andere Wertigkeit als der Tumor eines Patienten mit einer Dicke von 5,0 mm, mit In-transit-Metastasen und regionären Lymphknotenmetastasen. Beide Patienten werden jedoch ins Stadium III eingeordnet, ohne in IIIa oder IIIb zu unterteilen.

Für die AJCC¹⁹⁹²-Klassifikation gelten die gleichen Mängel hinsichtlich des Stadium I wie bei der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation; diese Mängel treffen bei der AJCC¹⁹⁹²-Klassifikation allerdings auch für das Stadium II (pT3 u. pT4) mit fehlender Differenzierung zwischen diesen beiden Kategorien zu. Die Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach Empfehlung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) von 1994 [89], basierend auf den Analysen der Daten des Zentralregisters Malignes Melanom, ist wesentlich differenzierter und berücksichtigt die oben erwähnten Kritikpunkte mit Aufteilungen der Stadien in Ia und Ib, sowie IIa und IIb für die vier pT-Kategorien und mit Unterscheidung zwischen Stadium IIIa und IIIb (s. Einleitung). Der damalige Vorschlag zur Einführung optimierter Tumordickengrenzen (pT1 = <1,0mm, pT2 = 1,0-2,0mm, pT3 = 2,0-4,0mm, pT4 >4,0mm), aufgrund der Ergebnisse von Häffner und Mitarbeitern [53], wurde von den Kommissionen seinerzeit diskutiert, jedoch nicht aufgegriffen, um eine Vergleichbarkeit der Daten mit laufenden internationalen Studien zu ermöglichen.

Häffner und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie mit 2.495 Patienten zur Prognose des primären und metastasierenden malignen Melanoms unter Evaluation der TNM-Klassifikation eine bessere Trennung der Kurvenverläufe der vier Überlebensfunktionen (pT1-4) nach Unterteilung in die zukünftigen Kategorien <1,0mm, 1,0-2,0mm, 2,0-4,0mm und >4,0mm zeigen [53]. Diese Ergebnisse wurden 1995 durch die Untersuchungen von Büttner und Mitarbeitern anhand der Daten von 4.688 Patienten mit einem primären malignen Melanom bestätigt. Es zeigte sich ebenfalls eine deutlich bessere Trennschärfe der Überlebensfunktionen nach Unterteilung in die Kategorien <1,0mm, 1,0-2,0mm, 2,0-4,0mm und >4,0mm, im Vergleich zur Unterteilung gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation. Die multivariaten Regressionsanalysen zeigten für die prozentualen 10-Jahres-Überlebensraten (10-J-ÜLR) in den vier Kategorien bei Unterteilung in <1,0mm, 1,0-2,0mm, 2,0-4,0mm und >4,0mm eine bessere Diskriminierung mit mächtigeren statistischen Kennwerten (log-rank = 630,3), als bei der Unterteilung gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation (log-rank = 594,2) [22].

Nach diesen zwei deutschen Arbeiten ist von Buzaid und Mitarbeitern aus den USA 1997 ebenfalls eine Studie vorgestellt worden, die das derzeitige AJCC Klassifikationssystem einer kritischen Analyse unterzog und ein neues Staging System vorschlug. In ihrer Arbeit wurde mit den Daten von 4.568 Patienten die gleiche Analyse hinsichtlich der Unterteilung in optimierte Tumordickengrenzen (<1,0mm, 1,0-2,0mm, 2,0-4,0mm und >4,0mm) der vier pT-Kategorien durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine höhere Trennschärfe der Überlebensfunktionen mit mächtigeren Kennwerten aus der log-rank Statistik für die optimierte Unterteilung (log-rank = 543,3) im Vergleich zu den bisherigen Definitionen der pT-Kategorien gemäß der AJCC¹⁹⁹²-Klassifikation (log-rank = 503,1) [23]. In allen drei zuletzt zitierten Arbeiten konnte für den Clark Level nur eine zweitrangige prognostische Bedeutung für die TNM Klassifikation gezeigt werden. In den multivariaten Regressionsanalysen zeigte sich eine prognostische Signifikanz nur für die Unterscheidung der Clark Level II versus III und IV ausschließlich bei Tumoren mit einem Breslow < 1mm. In allen anderen Tumordicken Kategorien (1,0-2,0mm, 2,0-4,0mm und >4,0mm) konnte keine prognostische Signifikanz des Clark Levels verzeichnet werden. Buzaid und Mitarbeiter schlugen als Fazit ihrer Arbeit unter anderem auch die Integration des unabhängigen, signifikanten Prognosefaktors „Ulzeration des Tumors“ in eine neue TNM Klassifikation vor [23].

Basierend auf diesen Ergebnissen von Buzaid und Mitarbeitern schlug das AJCC im Jahre 2000 ein „neues“ TNM-Klassifikationssystem vor. In diesem Vorschlag wurde der Clark Level als weniger akkurat und reproduzierbar im Vergleich zur Tumordicke oder der Ulzeration des Tumors bezeichnet. Nur in der pT1 Kategorie wurde dem Clark Level (schlechtere Prognose für Patienten mit dünnen Melanome und Clark Level IV oder V) eine unabhängige prognostische Bedeutung beigemessen [10]. Die Diskrepanz zu den Ergebnissen der oben diskutierten Arbeiten, die eine unabhängige prognostische Bedeutung des Clark Levels bei dünnen Tumoren (< 1mm) für die Unterscheidung Clark Level II vs. III zeigten [23, 22, 53], sollte durch weitere Studien geklärt werden. Im Beispiel veranschaulicht hat ein Patient mit einem Melanom (an der Schulter) pT1, Breslow 0,9mm, Clark III höchstwahrscheinlich eine andere Prognose als eine Patientin mit einem Melanom (am Unterschenkel) pT1, Breslow 0,3mm, Clark II.

Dies wird in der „neuen“ TNM Klassifikation des AJCC nicht berücksichtigt, welche in der Kategorie pT1 zwar „nicht ulzerierte Melanome“ von „ulzerierten Melanomen“ unterscheidet, jedoch beim „Clark Level nur für „Level IV bzw. Level V Melanome“ differenziert. Die Gremien der DDG diskutieren derzeit die Form der Integration des Faktors „Ulzeration des Tumors“ und die Art der Berücksichtigung des Clark Levels für die zukünftige deutsche TNM Klassifikation mit den pT-Kategorien <1,0mm, 1,0-2,0mm, 2,0-4,0mm und >4,0mm. Ebenfalls zu überlegen ist die Integration der Tumorlokalisation, die sich in der vorliegenden Arbeit und vielen anderen, oben zitierten Studien als unabhängiger prognostischer Indikator erwiesen hat. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse mehrerer, jüngerer internationaler Studien mit der Identifikation gleicher, unabhängiger, prognostischer Parameter beim malignen Melanom, wäre die Etablierung eines internationalen Konsortiums erstrebenswert, welches die Definition eines global einheitlich applizierten TNM-Klassifikationssystems vorantreibt, um eine optimale Vergleichbarkeit zukünftiger Studien zur Prognose des malignen Melanoms zu gewährleisten.

4.5 Schlussfolgerung zur prognostischen Validität der sonographischen Tumordickenparameter

Aus dem oben Besprochenen können als Essenz folgende Argumente extrahiert werden, welche für die Validität der sonographisch evaluierten Tumordicke als prognostischer Indikator sprechen:

1.

Es konnte auch in den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine gute Korrelation zwischen den histometrischen Tumordicken und den sonographisch evaluierten Tumordicken der Patienten gezeigt werden. Die Werte der Korrelationskoeffizienten (A-Mode 0,88; B-Mode 0,87) liegen dabei im Bereich der Werte von anderen Studien zur Korrelation zwischen histometrischer und sonographischer Tumordicke. Der Referenzwert ist hierbei die histometrische Tumordicke als wichtigster prognostischer Indikator. Die annähernd 90%ige Übereinstimmung zwischen sonographischer und histometrischer Tumordicke in der vorliegenden Studie gewinnt an Potenz beim Vergleich mit der Übereinstimmungsquote von Wiederholungsmessungen der histometrischen Tumordicke. Zur Ermittlung der Güte der histometrischen Tumordicke nach Breslow (erhoben mittels Wiederholungsmessungen durch verschiedene Pathologen) wurde von Colloby und Mitarbeitern eine Studie zur Inter- und Intra-Begutachter-Varianz mit drei begutachtenden

Pathologen durchgeführt [29]. Hierbei zeigte sich eine prozentuale Übereinstimmungsquote, die zwischen 82% und 88% (Inter-Begutachter-Varianz) bzw. 74% und 88% (Intra-Begutachter-Varianz) lag. Die besten Übereinstimmungsquoten liegen demzufolge genau im Bereich der Korrelationskoeffizienten der vorliegenden Studie. Daher sollte an die Korrelation zwischen histometrischen Tumordicken und sonographischen Tumordicken keine höhere Anforderung hinsichtlich der Genauigkeit gestellt werden, als sie die Tumordicke nach Breslow allein zu gewährleisten vermag.

2.

Die in der vorliegenden Studie gezeigte und in anderen Arbeiten berichtete [114] tendenzielle Überschätzung der sonographisch evaluierten Tumordicke, konnte durch die einfache lineare Regressionsanalyse weitgehend ausgeglichen werden. Mit den hierdurch ermittelten Vorhersagewerten der sonographisch evaluierten Tumordicken ergab sich in den weiteren Korrelations-Analysen eine nur noch geringe, tendenzielle Unterschätzung der sonographisch evaluierten Tumordicken. Hieraus resultiert eine verbesserte Brauchbarkeit für präoperative weitere therapeutische und klinische Entscheidungen (z.B. definitiver Sicherheitsabstand der Primärexzision und Durchführung einer SLND in einer OP-Sitzung).

3.

In den multivariaten Regressionsanalysen nach Cox zeigte sich eine bessere Anpassung an die Überlebenscharakteristik der Patienten unter Einschluss von jeweils einem der zwei sonographischen Tumordickenparameter A-Mode und B-Mode (belegt durch die besseren statistischen Kennwerte) als unter Einschluss des histometrisch erhobenen Tumordickenparameters nach Breslow. Dies kann zumindest als eine Ebenbürtigkeit, wenn nicht sogar Überlegenheit des sonographisch evaluierten Tumordickenparameters als prognostischer Indikator im Vergleich zum histometrischen Tumordickenparameter interpretiert werden. Hieraus kann auf eine zumindest gleichwertige Prognoseeinschätzung basierend auf den sonographischen Tumordickenparametern im Vergleich zum histologischen Tumordickenparameter nach Breslow geschlossen werden. Bemerkenswert ist die optimale Anpassung (belegt durch die besten statistischen Kennwerte) an die Überlebenscharakteristik der Patienten durch die Synthese der Information aus den drei Tumordickenparametern („Tumordicke maximal“ = größter Wert ermittelt aus den sonographisch evaluierten Tumordickenparametern und dem histometrischen Tumordickenparameter).

Die beste Prognoseeinschätzung mit Einschluss des kreierte Tumordickenparameters „Tumordicke maximal“ bedeutet, dass die oben erläuterten geringen Mängel der Korrelationen (Sonographie A-Mode u. B-Mode \leftrightarrow Histologie) und die Schwächen der Vorhersagewerte der sonographischen Tumordickenparameter (revidierter A-Mode und B-Mode) mindestens zu gleichen Teilen beiden, in die Analysen der vorliegenden Studie einbezogenen, Methoden der Tumordickenbestimmung (Histologie und Sonographie) anzulasten sind.

4.

Die erstellten Überlebensfunktionen, basierend auf den sonographisch evaluierten Tumordickenparametern, zeigten (bei Unterteilung in die vier pT-Kategorien gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation) eine vergleichbar gute bzw. annähernd gleichwertige Trennschärfe, wie bei den ermittelten Überlebensfunktionen basierend auf dem histometrischen Tumordickenparameter. Die besten Resultate bei den Analysen gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation wurden mit dem Tumordickenparameter „Tumordicke maximal“ erzielt. Hier zeigte sich nicht nur eine ebenbürtige Trennschärfe der vier Überlebensfunktionen, im Vergleich zu dem histometrischen Tumordickenparameter, sondern auch eine homogenere Verteilung der Patientenzahlen auf die vier pT-Kategorien (ersichtlich aus den entsprechenden Sterbetafeln). Analoge Resultate zeigten die Analysen nach Kaplan-Meier gemäß der DDG^{1994*}-Klassifikation (Grenzziehung der zukünftigen Tumordicken-Kategorien bei 1, 2 und 4 mm); hierbei wurden die besten Resultate aller durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen erzielt. Dies wird durch die überlegenere Diskriminierung zwischen der pT1 und der pT2 Kategorie belegt. Bei Betrachtung der entsprechenden Sterbetafeln liegen die prozentualen 10-J-ÜLR zwischen den pT-Kategorien (insbesondere zwischen der pT1- und der pT2-Kategorie) in sinnvolleren Abständen zueinander, als dies bei den Analysen gemäß der UICC¹⁹⁸⁷-Klassifikation der Fall ist. Die Übereinstimmung der vorgelegten Ergebnisse mit denen der oben diskutierten Arbeiten, die ebenfalls die beste Trennschärfe der Überlebensfunktionen bei der Unterteilung in zukünftige Tumordicken-Kategorien (< 1,0mm, 1,0-2,0mm, 2,0-4,0mm und >4,0mm) zeigten, kann als Gewährleistung der Validität der durchgeführten Analysen und als Garant des repräsentativen Charakters der vorliegenden Arbeit interpretiert werden.

4.6 Ausblick

Unter der Prämisse die Bildqualität der dermatologischen Sonographie zu steigern, sind in den letzten Jahren Geräte und Prototypen entwickelt worden, die mit Frequenzen von 50 oder gar 100 MHz arbeiten. Hierdurch konnte eine wesentlich bessere Auflösung der kutanen Strukturen erzielt werden. Der Preis dieser Qualitätssteigerung ging jedoch zu Lasten der Eindringtiefe. Bei Frequenzen von 50 MHz oder darüber ist die Eindringtiefe zu gering um alle korialen oder gar subkutanen Anteile von Hauttumoren zu erfassen. Das Problem der ungenügenden Eindringtiefe bei Frequenzen von 50–100 MHz konnte mit Prototypen, die mit einem verschiebbaren Schrittmotor ausgestattet waren, nur bedingt gelöst werden. Die Fokuszone wurde hierbei, durch mäanderförmiges verschieben des Schrittmotors, in aufeinanderfolgende Tiefenschichten gelegt. Aus den einzelnen erfassten Tiefenschichten konnte das Bild computergestützt aufgebaut werden. Diese Bildaufbautechnik wird als D-Scan, oder auch D-Mode bezeichnet (D = depth). In einer Studie wurde diese Technologie in Kombination mit einem Schallkopf benutzt, dessen Frequenz über 100-MHz lag. Dies ermöglichte die sonographische Exploration der oberen Hautschichten. Es konnten hierdurch erstmals strukturelle Informationen der Epidermis durch Ultraschall gewonnen werden [91]. Die Eindringtiefe dieser Prototypen war jedoch viel zu gering um den Anforderungen an die Sonographie maligner Melanome auch nur annähernd genügen zu können. Andere Weiterentwicklungen in der dermatologischen Sonographie konzentrierten sich auf die Optimierung der computergestützten Bilddarstellung und Bildanalyse. Die Arbeitsgruppe um Hoffmann befasste sich mit einer drei-dimensionalen Darstellungsform dermalen Strukturen [57]. Durch automatisiertes, gestaffeltes Sonographieren der Hautoberfläche in senkrecht zueinander liegenden Linien können Schnittbilder aus zwei verschiedenen Ebenen des untersuchten Hautareals gewonnen werden. Entsprechend der Zeitverzögerung mit der die Signale empfangen werden, kann ein „Zeitfenster“ definiert werden, welches die Selektion von Echosignalen aus einer bestimmten Tiefenebene erlaubt. Hieraus lässt sich ein in der Tiefe, horizontal zur Hautoberfläche, liegendes Schnittbild (3. Ebene) errechnen. Durch computergestützte Verarbeitung kann aus den Schnittbildern der drei verschiedenen Ebenen eine 3-dimensionale Darstellung (C –Mode ; C = computed) von Hautstrukturen oder Hauttumoren gewonnen werden. Dies erlaubt eine präoperative, räumliche Vorstellung der unsichtbaren Anteile des Hauttumors in Bezug zu den umgebenden dermalen Strukturen.

Für den Routineeinsatz haben sich diese Verfahren jedoch derzeit noch als zu arbeitsintensiv und zeitaufwendig erwiesen. In jüngster Zeit ist ein System (DANAOS = **D**iagnostic **A**nd **N**eural **A**nalysis **O**f **S**kin **C**ancer) in klinischer Erprobung, das eine photographische und epilumineszenzmikroskopische Analyse von Hauttumoren kombiniert. Diese Aufnahmeeinheit greift Hautbilder mit einer Spezialkamera ab. Die computergestützte Bildarchivierung und Analyse hat, in Verbindung mit einer interdisziplinär entwickelten neuronalen Software, die Diagnostik von Hauttumoren zum Ziel. Erfolgversprechende Ergebnisse aus diesen Studien sind bereits vorgestellt worden [93, 105]. Die Weiterentwicklung der vitalhistologischen Komponente dieser Aufnahmeeinheiten könnte in naher Zukunft die nicht-invasive, präoperative Diagnostik prognostischer, histologischer Charakteristika wie z.B. die mikroskopische Ulzeration eines Melanoms gewährleisten. Neben diesem bedeutsamen, prognostisch unabhängigen Faktor könnte auch, anhand von definierten auflichtmikroskopischen Charakteristika, die Abschätzung des Clark Levels und damit die Abschätzung der Invasionstiefe des Tumors erfolgen. Vielversprechend erscheint für die Zukunft eine Kombination derartiger Aufnahmeeinheiten mit der 20-MHz-Sonographie zu sein. Es könnten hierdurch die wichtigsten prognostischen histologischen Faktoren (Tumordicke, Ulzeration) bei Patienten mit einem primären malignen Melanom präoperativ, non-invasiv ermittelt werden. Diese diagnostischen Erkenntnisse könnten zur optimalen Planung des unmittelbaren, therapeutischen Procedere in Form des einzeitigen Operierens (z.B. Festlegung der endgültigen Exzisions-Sicherheitsabstände, für eine definierte Untergruppe der Melanompatienten evtl. mit zusätzlicher SLND in einer Sitzung) genutzt werden. Folgestudien, welche die computergestützte Vitalhistologie (z.B. DANAOS System) mit computergestützter 20-MHz-Sonographie standardisiert kombinieren, könnten neben der sonographisch evaluierten Tumordicke auch die prognostische Validität, präoperativ ermittelter, anderer Faktoren (z.B. Ulzeration des Tumors) überprüfen. Ergebnisse dieser Studien würden möglicherweise zu einer Optimierung der präoperativen Einschätzung der Prognose der Patienten führen. Neben dem unmittelbaren Festlegen des operativen Procedere könnte (anhand dieser präoperativ gewonnenen Informationen) auch die frühzeitige, individuelle Planung von mittel- und langfristiger Therapiestrategie (z.B. Nachsorgeprogramm, adjuvante Immuno-Chemotherapie) mit dem Patienten erfolgen.

5 Zusammenfassung

Die histometrische Tumordicke nach Breslow ist der mächtigste, unabhängige prognostische Parameter für Patienten mit primärem malignen Melanom. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der sonometrisch evaluierten Tumordicke hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit. Hierzu wurden die Daten von 380 Patienten erhoben, die sämtlich in der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf präoperativ sonographiert (Prototypen DBR 300 und Ophthalmoscan 200 der Fa. Sonometrics Inc. / N.Y., USA), operiert (von 1983 bis 1991) und nachgesorgt wurden (bis 1997). Die sonometrischen Befunde sind nach neu definierten Kriterien blind revidiert worden. Zur Erzielung aussagefähiger Korrelationsanalysen wurden histometrische und sonometrische Tumordicken mit dem natürlichen Logarithmus transformiert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation sowohl zwischen Breslow und revidierten A-Mode Werten ($R = 0,88$), als auch zwischen Breslow und B-Mode Werten ($R = 0,87$). Zur Untersuchung der Überlebenscharakteristiken wurden die ermittelten Vorhersagewerte der sonometrischen Tumordickenparameter (revidierter A-Mode, B-Mode) und der Breslow, nach Unterteilung in pT-Kategorien zwei verschiedener Staging Systeme (UICC¹⁹⁸⁷- und DDG^{1994*}-Klassifikation), Kaplan-Meier-Analysen unterzogen. Hierbei zeigten sich die besseren Resultate mit überlegenerer Trennschärfe der vier Überlebensfunktionen (pT1-pT4) bei den zukünftigen Tumordickengrenzen (1,0, 2,0 und 4,0 mm). In den multivariaten Cox-Regressionsanalysen konnten Breslow, revidierter A-Mode und B-Mode, sowie Tumorlokalisierung und Alter der Patienten als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert werden. Im Vergleich der analysierten Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigten revidierter A-Mode (53,69) und B-Mode (51,32) bessere statistische Kennwerte (Waldkoeffizient) als der Breslow (40,85). In der vorliegenden Arbeit hat sich die sonometrische Tumordicke als ein dem Breslow mindestens ebenbürtiger Faktor hinsichtlich der Prognoseeinschätzung von Patienten mit einem primären malignen Melanom erwiesen. Möglicherweise eignet sich die 20-MHz-Sonographie maligner Melanome für eine optimierte, präoperative Planung der primären Exzisionsstrategie (Definition des Sicherheitsabstand, ggf. simultane Schildwächter-Lymphknotendissektion, d.h. einzeitige primäre Operationsstrategie) für bestimmte Patientengruppen mit sonometrischen Tumordicken (z.B. $<0,5$, $>1,5$, $>2,5$ und $>4,5$ mm), die nicht im kritischen Grenzbereich zukünftiger, therapierelevanter pT-Kategorien liegen (1,0, 2,0 und 4,0 mm). Dies sollte durch entsprechende weitere Studien überprüft werden.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Alexander H, Miller DL (1979) Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J Invest Dermatol* 72 : 17-19
- (2) Armstrong BK (1988) Epidemiology of malignant melanoma: Intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol* 14 : 835
- (3) Armstrong BK, English DR (1992) Epidemiologic Studies. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ (eds) *Cutaneous melanoma*, second edition 165-187. Lippincott, Philadelphia
- (4) Austin JR, Byers RM, Brown WD, Wolf P (1996) Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head & Neck* 18 : 107-17
- (5) Balch CM (1992) Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Sem Surg Oncol* 8 : 400-14
- (6) Balch CM, Soong S-J, Milton GW et al. (1982) 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* 196 : 677-84
- (7) Balch CM, Soong S-J, Shaw HM, Urist MM, McCarthy WH (1992) An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In : Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ (eds) *Cutaneous melanoma*, second edition 165-187. JB Lippincott, Philadelphia
- (8) Balch CM, Urist MM, Kartakousis CP, et al. (1993) Efficacy of 2 - cm - surgical margins for intermediate - thickness melanomas (1 - 4 mm): results of a multi - institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 218 : 262-69
- (9) Balch CM, Soong S-J, Bartolucci AA (1996) Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 224 (3) : 255-266
- (10) Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelle C, Coit DG, Fleming ID, Houghton Jr A, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong S-J, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM (2000) A New American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *Cancer* 88 (6) : 1484-1491

- (11) Berson M, Vaillant L, Patat F, Pourcelot L (1992) High-resolution real-time ultrasonic scanner. *Ultrasound Med & Biol* 18 (5) : 471-78
- (12) Binder M, Pehamberger H, Steiner A, Wolff K (1990) Elective regional lymph node dissection in malignant melanoma. *Eur J Cancer* 26 (8) : 871-73
- (13) Blum A, Ellwanger U, Garbe C (1996) Das Maligne Melanom der Haut. Analyse der Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 1983-1995. Krebsverband Baden-Württemberg e. V.
- (14) Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S (1994) Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J C* 44 (1) : 7-26
- (15) Brady MS, Coit DG (1997) Sentinel lymph node evaluation in melanoma. *Arch Dermatol* 133 : 1014-1020
- (16) Brash DE (1988) UV mutagenic photoproducts in *Escherichia coli* and human cells: a molecular genetics perspective on human skin cancer. *Photochem Photobiol* 48 : 59 ff
- (17) Breitbart EW, Hicks R, Rehenning W (1986) Möglichkeiten der Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie. *Z Hautkr* 61 : 522-26
- (18) Breitbart EW, Müller CE, Hicks R, Vieluf D (1989) Neue Entwicklungen der Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie. *Akt Dermatol* 15 : 57-61
- (19) Breitbart EW, Rehenning W (1983) Möglichkeiten und Grenzen der Ultraschalldiagnostik zur in vivo Bestimmung der Invasionstiefe des malignen Melanoms. *Z Hautkr* 58 : 975-87
- (20) Breitbart EW, Roser M (1989) Früherkennung und Prävention des malignen Melanoms der Haut. *HÄB* 4 : 136-39
- (21) Breslow A (1970) Thickness of cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172 : 902-08
- (22) Büttner P, Garbe C, Bertz J et al. (1995) Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 75 : 2499-2506
- (23) Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al. (1997) Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 15 : 1039-1051

- (24) Carey WP Jr, Thompson CJ, Synnestvedt M, Guerry D 4th, Halpern A, Schulz D, Elder DE (1994) Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer* 74 : 3118 - 3125
- (25) Clark WH Jr, From L, Bernadino EA, Mihm MC (1969) The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 29 : 705-27
- (26) Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz P, Synnestvedt M, Halpern AC (1989) Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Canc Inst* 81 : 1893-1904
- (27) Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K et al. (1995) 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* 180 : 402-09
- (28) Coit D, Sauven P, Brennan M (1990) Prognosis of thick cutaneous melanoma of the trunk and extremity. *Arch Surg* 125 : 322-26
- (29) Colloby PS, West KP, Fletcher A (1991) Observer variation in the measurement of Breslow depth and Clark's Level in thin cutaneous malignant melanoma. *J Pathol* 163 (3) : 245-50
- (30) Cox DR (1972) Regression models and life tables (with discussion). *JR Stat Soc B* 34 : 187-220
- (31) Crowley NJ, Seigler HF (1990) The role of elective lymph node dissection in the management of patients with thick cutaneous melanoma. *Cancer* 66 : 2522-27
- (32) Devaraj VS, Moss AL, Briggs JC (1992) Desmoplastic melanoma: a clinical pathologic review. *BR J Plast Surg* 45 : 595-98
- (33) Drepper H, Köhler CO, Bastian B, Breuninger H, Bröcker E-B, Göhl J, Groth W, Hermanek P, Hohenberger W, Kölmel K, Landthaler M, Lippold A, Peters A, Tilgen W (1994) Prognosevorteil für definierte Risikogruppen durch die Lymphknotendisektion - Langzeitstudie an 3616 Melanompatienten. *Hautarzt* 45 : 615-22
- (34) Dummer W, Blaheta H-J, Bastian BC, Schenk T, Bröcker E-B, Remy W (1995) Preoperative characterization of pigmented skin lesions by epiluminescence microscopy and high-frequency ultrasound. *Arch Dermatol* 131 : 279-85
- (35) Escoffier C, Querleux B, de Rigal J, et al (1986) In vitro study of the velocity of ultrasound in the skin. *Bioeng Skin* 2 : 87-94

- (36) Edwards C. The use of high frequency ultrasound to study dimensions and properties of skin . Phd Thesis 1984, University of Manchester Faculty of Science and Technology.
- (37) Edwards C, Al-Aboosi MM, Marks R (1989) The use of A-scan ultrasound in the assessment of small skin tumors. *Br J Dermatol* 121 : 297-04
- (38) Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB (1985) Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure-the Western Canada melanoma study. *Int J Cancer* 35 : 427
- (39) Fornage BD (1995) Skin and subcutaneous tissues. *Clin Diagn Ultrasound* 30 : 85-98
- (40) Fornage BD, Deshayes J-L (1986) Ultrasound of normal skin. *J Clin Ultrasound* 14 : 619-22
- (41) Garbe C, Büttner P, Bertz J et al. (1995 a) Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 75 : 2484-2491
- (42) Garbe C, Büttner P, Elwanger U et al. (1995 b) Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 46 : 683-92
- (43) Garbe C, Büttner P, Weiss J et al. (1994 a) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102 : 695-99
- (44) Garbe C, Büttner P, Weiss J et al. (1994 b) Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102 : 700 - 05
- (45) Garbe C, Orfanos CE (1989) Epidemiologie des malignen Melanoms in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich. *Onkologie* 12 : 253-6
- (46) Garbe C, Schaumburg-Lever G (1997) Klinik und Histologie des malignen Melanoms. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg.) *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin (S 267)

- (47) Gassenmaier G, Kiesewetter F, Schell H, Zinner M (1990) Wertigkeit der hochauflösenden Sonographie für die Bestimmung des vertikalen Tumordurchmessers beim malignen Melanom der Haut. *Der Hautarzt* 41 : 360-64
- (48) Gassenmaier G (1990) Grenzen und Möglichkeiten des Ultraschallverfahrens für die Diagnostik von Pigmenttumoren der Haut. *Hautnah '90 Dermatologie* (3) : 72-74
- (49) Goldenhersh MA, Savin RC, Barnhill RL, Stenn KS (1988) Malignant blue Nevus. Case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 19 : 712-22
- (50) Green A (1982) Incidence and reporting of cutaneous melanoma in Queensland. *Australas J Dermatol* 23 : 105
- (51) Greene MH, Fraumeni JF (1979) The hereditary variant of malignant melanoma. In: Clark WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ (eds) *Human malignant melanoma*, Grune & Stratton, New York, p. 139
- (52) Greene MH, Clark WH, Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC (1985) High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 102 : 458 - 465
- (53) Häffner AC, Garbe C, Burg G, Büttner P, Orfanos CE, Rassner G (1992) The prognosis of primary and metastasing melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2495 patients. *Br J Cancer* 66 : 856-61
- (54) Harris MN, Shapiro RL, Roses DF (1995) Malignant melanoma. Primary surgical management (excision and node dissection) based on pathology and staging. *Cancer* 75 (2 Suppl) : 715-25
- (55) Hauschild, A (1997) Neue Konzepte in der Chemotherapie des malignen Melanoms. *Praktische Dermatologie* 3 : 86-89
- (56) Hicks R (1990) Prinzipien der Ultraschalldiagnostik. In: Breitbart EW, Hicks R (Hrsg) *Ultraschall in der Dermatologie*, 1. Aufl, MEDIA-A-DERM, Hamburg, S 13 - 21
- (57) Hoffmann K, el-Gammal S, Altmeyer P (1994) B-Scan - Sonographie in der Dermatologie. *Hautarzt* 41 : W7-W16
- (58) Hoffmann K, Jung J, el-Gammal S, Altmeyer P (1992) Malignant Melanoma in 20-Mhz B Scan Sonography. *Dermatology* 185 : 49-55
- (59) Hoffmann K, Stücker M, el-Gammal S, Altmeyer P (1990) Digitale 20-MHZ-Sonographie des Basalioms im B-scan. *Hautarzt* 41 : 333-39

- (60) Holman CDJ, Armstrong BK (1984) Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 72 : 257
- (61) Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PJ (1986) Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst* 76 : 403
- (62) Johnson TM, Smith JW, Nelson BR, Chang A (1995) Current therapy for cutaneous melanoma. *J AM Acad Dermatol* 32 : 689-707
- (63) Kamb A, Gruis NA, Weaver Feldhaus J et al. (1994a) A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 264 : 436-440
- (64) Kamb A, Shattuck Eidens D, Eeles R et al. (1994b) Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet* 8 : 23-26
- (65) Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Sober AJ (1993) Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol* 20 : 126-29
- (66) Kao GF, Helwig EB, Graham JH (1992) Balloon cell malignant melanoma of the skin. A clinicopathologic study of 34 cases with histochemical, immunohistochemical and ultrastructural observations. *Cancer* 69 : 2942-52
- (67) Kaplan EL, Meier P (1958) Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53 : 457-81
- (68) Karakousis CP, Kachrimanidis S, Rao U (1987) Changes in survival with clinical stage I malignant melanoma. *J Surg Oncol* 34 : 155-59
- (69) Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998) Standards Dermatologische Onkologie. Malignes Melanom. *Hautarzt [Leitlinien] Suppl. 1; 49* : 30-38
- (70) Konz B, Trupka A (1999) "Sentinel Lymph Node" Exstirpation beim malignen Melanom. *Dt Ärztbl [Heft 18]; 96* : A-1196-1197
- (71) Krautkrämer J, Krautkrämer H (1986) *Werkstoffprüfung mit Ultraschall*. Springer, Berlin
- (72) Lizzi FL, Feleppa EJ (1979) Practical physics and electronics of ultrasound. In: *Ophthalmic ultrasonography: comparative techniques*. Little, Brown & Co., Boston, p 35-63. *Int ophthalmology Clinics*, Vol 19 No 4

- (73) MacKie RM, Aitchison T, Sirel JM, McLaren K, Watt DC (1995) Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the Scottish Melanoma Group database 1979-86, and their subsequent validation. *Br J Cancer* 71 : 173-76
- (74) Mantel N (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50 : 163-70
- (75) Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS (1995) Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 75 (2 Suppl) : 707-14
- (76) McCarthy WH, Shaw HM, Milton GW (1985) Efficacy of elective lymph node dissection in 2,347 patients with clinical stage I malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 161 : 575-80
- (77) McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton GW (1988) Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow up study. *Surg Gyn Obstet* 166 : 497-502
- (78) Megahed M, Hofmann U, Scharffetter Kochanek K, Ruzicka T (1994) Amelanotisches polypoides malignes Melanom vom Ballonzelltyp. *Pathologe* 15 : 350-53
- (79) Mihm MC Jr, Clark WH Jr, From L (1971) The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. *N Engl J Med* 284 : 1078-82
- (80) Milliot G, Albertini J, Berman C et al. (1996) The tumor biology of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 62 : 81-88
- (81) Mohar N, Stamatovic M, Rukavina B (1980) Possibilities of diagnostic ultrasound use in dermatology. *Current Concepts on Ultrasound. Proceedings of the 2nd Italo-Yugoslavian US Meeting*, pp 297-300
- (82) Mohr P (1990) Histologisch kontrollierte Ultraschallstudie zur Untersuchung des Echomusters von Hautschichten und ihrer Binnenstrukturen bei gesunder Haut. *Med. Dissertation. Universität Hamburg*
- (83) Morton DL, Wanek L, Nizze A, Elashoff RM, Wong JH (1991) Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. *Ann Surg* 214 (4) : 491-99
- (84) Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127 : 392-399

- (85) Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ (1993) Multivariate analysis of the relationship between Survival and the Microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer* 71 : 3737-43
- (86) Muir CS, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S (eds.) Cancer incidence in five continents, Vol V. International Agency for Research on Cancer (1987), Lyons
- (87) Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial: A clinical study of wide excision alone versus wide excision with intraoperative lymphatic mapping and selective lymph node dissection in the treatment of patients with cutaneous invasive melanoma. National Cancer Institute Grant No POICA296o5-12
- (88) Murakami S, Miki Y (1989) Human skin histology using high-resolution echography. *J Clin Ultrasound* 17 : 77-82
- (89) Orfanos CE, Jung HG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C (1994) Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des Malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 45 : 285-91
- (90) Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM (1988) The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma: II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 42 : 319
- (91) Passmann C, Ermert H, el Gammal S, Altmeyer P (1994) 150-Mhz In-vivo-Ultraschall für die Abbildung der Haut. Abstractband Tagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Bd 39, Ergänzungsband, S 21-22
- (92) Payne PA (1987) Ultrasonic methods for skin characterisation. *Bioeng Skin* 3 : 347-57
- (93) Pott G, Husemann R, Eckert L, Gruenenbeck T, Lux S, Altmeyer P. Danaos - Automated Skin Cancer Diagnosis with Neural Networks. INABIS '98, Internet World Congress on Biomedical Sciences '98, 7.-16.12.1998
- (94) Querleux B, Lévêque J-L, de Rigal J (1988) In vivo cross-sectional Ultrasonic imaging of human skin. *Dermatologica* 177 : 332-37
- (95) Retsas S, Quigley M, Pectasides D, MaCrae K, Henry K (1994) Clinical and histological involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma: adjuvant vindesine improves survival. *Cancer* 73 : 2119-30
- (96) Rieger E, Soyer HP, Kofler R, Hödl S, Smolle J, Richtig E, Kerl H (1991) Klinisch-epidemiologische Daten des malignen Melanoms anhand von 1368 Patienten

- der Grazer Universitäts-Hautklinik (1970-1989). *Wien Klin Wochenschr* 103 (20) : 612-16
- (97) Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. (1996) Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumorthickness of 0.8 to 2.0 mm : a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 77 : 1809-14
- (98) Romerdahl CA, Donawho C, Fidler IJ, Kripke ML (1988) Effect of ultraviolet-B-radiation on the in vivo growth of murine melanoma cells. *Cancer Res* 48 : 4007
- (99) Rompel R, Garbe C, Büttner P, Teichelmann K, Petres J (1995) Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched -pair analysis. *Melanoma Research* 5 : 189-94
- (100) Rompel R, Petres J (1993) Variationen im ultrasonographischen Bild des malignen Melanoms. *Hautarzt* 44 : 372-75
- (101) Rompel R, Pfeiffer M, Petres J (1993) Präoperative Ultraschalldiagnostik beim malignen Melanom. *Hautnah dermat* 4 : 318-28
- (102) Ross MI (1994) Surgery and other local - regional modalities for all stages of melanoma. *Current Opinion Oncol* 6 : 197-203
- (103) Salmhofer W, Rieger E, Soyer HP, Smolle J, Kerl H (1996) Influence of skin tension and formalin fixation on sonographic measurement of tumor thickness. *J Am Acad Dermatol* 34 : 34-39
- (104) Schmöckel C, Braun-Falco O (1978) Prognostic index in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 114 : 871-873
- (105) Schulz C, Pott G, Alamouti D, Altmeyer P, Hoffmann K. Papillarkörperpigmentierung von Hauttumoren in der Auflichtmikroskopie. 4. Tagung der Dermatologischen Wissenschafts- und Fortbildungsakademie NRW, 2.-4. Oktober 1998, Bonn
- (106) Serup J (1984) Localized scleroderma (morphea): Thickness of sclerotic plaques as measured by 15 Mhz pulsed ultrasound. *Acta Derm Venerol* 64 : 214-19
- (107) Serup J, Staberg B (1987) Ultrasound for assement of allergic and irritant patch test reactions. *Contact Dermatitis* 17 : 80-84
- (108) Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, Farago GA, McCarthy WH (1980) Malignant melanoma: influence of the site of lesion and age of patient in the female superiority in survival. *Cancer* 46 : 2731-2735

- (109) Sim FH, Taylor WF, Ivins JC et al. (1978) A prospective randomised study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma: preliminary results. *Cancer* 4 : 948-951
- (110) Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule E (1986) Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 61 : 697-705
- (111) Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Siegler HF (1994) Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma - experience with 4682 patients. *Ann Surg* 219 (2) : 120-30
- (112) Stidham KR, Johnson JL, Siegler HF (1994) Survival superiority of females with melanoma - a multivariate analysis of 6383 patients exploring the significance of gender in prognostic outcome. *Arch Surg* 129 : 316-24
- (113) Sugihara T, Yoshida T, Kokubu I, Chiba O, Ohura T, Ohkawara A (1994) Prognostic evaluation of cutaneous malignant melanoma based on the pTNM classification. *J Dermatol* 21 : 953-59
- (114) Tacke J, Haagen G, Hornstein OP, Huettinger G, Kiesewetter F, Schell H and Diepgen TL (1995) Clinical relevance of sonometry-derived tumor thickness in malignant melanoma - a statistical analysis. *Br J Dermatol* 132 : 209-14
- (115) Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM et al. (1993) Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 5 : 255-60
- (116) Turnbull DH, Starkoski BG, Harasiewicz KA, Semple JL, From L, Gupta AK, Sauder DN, Foster FS (1995) A 40 - 100 Mhz B-Scan Ultrasound Backscatter Microscope For Skin Imaging. *Ultrasound in Med & Biol* 21/1 : 79-88
- (117) Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. (1977) Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 297 : 627-630
- (118) Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. (1982) Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 49 : 2420-30
- (119) Veronesi U, Cascinelli N (1991) Narrow excision (1 cm margin) : a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 126 : 438-41
- (120) Weinraub Z, Brenner S, Krakowski A, Caspi E (1982) The water cushion in dermatological diagnostic ultrasound. *Dermatologica* 164 : 357-359

- (121) Weiss M, Rossmüller B, Konz B, et al. (1998) Lymphszintigraphie und intraoperative Sondenmessung zu Lokalisation des „sentinel-lymph-node“ – Erste Erfahrungen. *Lymph Forsch* 2 : 23-28
- (122) Wessels G, Weber P (1983) Physikalische Grundlagen. In: Braun B, Günther R, Schwenk B (Hrsg) *Ultraschalldiagnostik. Lehrbuch und Atlas*. Ecomed, Landsberg
- (123) Wick MR, Swanson PE, Rocamora A (1988) Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB - 45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors. *J Cutan Pathol* 15 : 201-07
- (124) Wollf K (Hrsg.), Fitzpatrick TB, Johnson RA, Polano MK, Suurmond D (1994) *Synopsis und Atlas der klinischen Dermatologie*, 2, Aufl., S. 672, Blackwell Wissenschaft McGraw-Hill, Berlin
- (125) Wong JH, Wanek L, Chang L-JC, Goradia T, Morton DL (1991) The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanoma. *Arch Surg* 126 : 486-89
- (126) Zanetti R, Rosso S, Faggiono F, Roffino R, Colonna S, Martina G (1988) Etude cas-temoins sur le melanome de la peau dans la province de Torini, Italie. *Rev Epidemiolo Sante Publique* 36 : 309