

4th International Sentinel Node Congress, 3. – 6. Dezember 2004, Los Angeles (USA)

*4th International Sentinel Node Congress, December 3 – 6, 2004,
Los Angeles (USA)*

Eines stetig wachsenden Interesses erfreut sich die alle zwei Jahre veranstaltete Sentinel Node Konferenz, die von Donald Morton (John Wayne Cancer Institute/Santa Monica) und der International Sentinel Node Society organisiert wurde. Waren es bei der ersten Veranstaltung im Jahre 1998 nur 90 Teilnehmer, so diskutierten jetzt knapp 400 Kongressteilnehmer aus 28 Ländern das Thema der Sentinel Node Biopsie bei verschiedenen Tumoren. 50 Vorträge und 180 Posterpräsentationen zeugen ebenfalls von einem großen wissenschaftlichen Interesse an diesem Thema, welches das Grenzgebiet der Chirurgie, Nuklearmedizin, Onkologie, Pathologie und auch Dermatologie beschreitet. 1992 hatte Donald Morton seine ersten Ergebnisse zur selektiven Lymphknotendisektion bei Melanompatienten beschrieben, das Verfahren nannte er damals „lymphatic mapping“. Zu diesem Zeitpunkt verwendeten der Pionier Morton und seine Mitarbeiter zur Markierung des ersten drainierenden Lymphknotens („sentinel node“) ausschließlich einen Farbstoff, der periläsionär um den Melanom-Primärtumor gespritzt wurde. Bereits am Anfang zeigte sich, dass jeder Operateur seine eigene Lernkurve bei der Detektion des ersten drainierenden Lymphknotens zu bestreiten hat. Aus vielen Übersichtsreferaten wurde deutlich, dass offenbar erst 30–50 Operationen dazu führen, den ersten drainierenden Lymphknoten in über 90% aller Fälle aufzufinden. Unabdingbar ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem Nuklearmediziner, da nur die Lymphabstromszintigraphie imstande ist, den exakten Lymphabstromkanal eines Primärtumorareals korrekt darzustellen. Die Kritik an früheren Studien zur elektiven Lymphknotendisektion (ELND) beim malignen Melanom besteht darin, dass hier keine Lymphabstromszintigraphie verwendet wurde und somit nicht sichergestellt werden konnte, ob

überhaupt das richtige Lymphknotenareal operativ ausgeräumt wurde.

In einer „Meet-the-Professor-Session“ stellte Stanley Leong (San Francisco) zunächst in Frage, ob die Bezeichnung „Sentinel Node Biopsie“ wirklich glücklich ist. Leong wies darauf hin, dass der Terminus „Biopsie“ einen geringen operativen Aufwand indiziert und somit die heute durchgeführte komplexe Sentinel Node Biopsie beim malignen Melanom konterkariert. Auch für die leistungsgerechte Bezahlung der Sentinel Node „Biopsie“ durch die Krankenkassen ist dieser Terminus in den USA nicht gerade von Vorteil.

Der Ablauf der selektiven Lymphknotendisektion (SLND) wurde von Leong schematisch dargestellt. Die sich daraus entwickelnde Frage war, wie viele Lymphknoten aus einem Lymphknotenareal eigentlich entfernt werden sollen. Leong war der Meinung, dass alle blauen (durch Patentblau angefärbten) und alle Lymphknoten, die mehr als 10% der Aktivität des heißesten Lymphknotens (mit dem radioaktiven Isotop detektiert) aufweisen, herausoperiert werden sollten. Diese „Zehnerregel“ hat in den USA inzwischen eine allgemeine Akzeptanz gefunden. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei der nachfolgenden histologischen Untersuchung eines Sentinel Nodes Mikrometastasen entdeckt werden, korreliert eindeutig mit der Höhe der Radioaktivität des Sentinel Nodes. „Wenn nur der heißeste Knoten entfernt wird, werden nach meinen eigenen Untersuchungen 21% aller positiven Sentinel Nodes im Lymphknotenareal belassen“, mahnte Leong zur sorgfältigen Detektion der Schildwächterknoten an.

Institutsangaben

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Axel Hauschild · Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel · Schittenhelmstraße 7 · 24105 Kiel ·
E-mail: ahauschild@dermatology.uni-kiel.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2005; 31: 179–181 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
DOI 10.1055/s-2005-861046 · ISSN 0340-2541

Der zweite Themenkomplex betraf die Kontraindikationen für die Sentinel Node Biopsie und führte zu einer längeren Diskussion im Vortragssaal. Eine großzügige, weite Exzision des Primärtumors mit mehr als 2 cm Sicherheitsabstand, insbesondere wenn Rotationsverschiebelappen oder eine Hauttransplantation als Defektverschluss benutzt werden, kann die Darstellung des exakten Lymphabstroms verhindern. Melanome sollten aus diesem Grunde zunächst mit einem kleinen Sicherheitsabstand entfernt und die Patienten dann einem erfahrenen Dermato-Chirurgen vorgestellt werden. Leong und auch John Thompson (Sydney) plädierten dafür, keine Melanome unter 1,0 mm vertikale Tumordicke ohne zusätzliche Risikofaktoren – wie einer Regression oder Ulzeration des Primärtumors – einer Sentinel Node Biopsie zu unterziehen. Kontrovers diskutiert wurde, ob auch bei Patienten mit einer Komorbidität durch andere Grundkrankheiten auf eine Sentinel Node Biopsie verzichtet werden kann. „Solange die Sentinel Node Biopsie ein reines diagnostisches Verfahren ist und der therapeutische Wert in Hinblick auf eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nicht feststeht, kann erwogen werden, auf dieses operative Verfahren zu verzichten, wenn sich daraus keine therapeutischen Konsequenzen ableiten“, so John Thompson in seiner Zusammenfassung als Moderator dieser Sitzung.

Auf eine relativ neue Indikation für die Sentinel Node Biopsie wurde aus dem Auditorium hingewiesen: Bei unklaren Spitznaevi, die unter Umständen nicht sicher von einem spitzoiden malignen Melanom unterschieden werden können, hat sich die Sentinel Node Biopsie als sinnvoll erwiesen. 4 von 15 derartigen Patienten aus dem John Wayne Cancer Institute in Santa Monica hatten eine positive Sentinel Node Biopsie mit Mikrometastasen aufgewiesen, die somit zur richtigen Diagnose eines spitzoiden malignen Melanoms geführt hat.

In einem Übersichtsvortrag, gehalten von John Thompson (Sydney), wurde hervorgehoben, dass Patienten mit einer negativen Sentinel Node Biopsie ohne Nachweis von Mikrometastasen am Lymphknoten eine etwa 80- bis 85-prozentige Wahrscheinlichkeit aufweisen, die nächsten 5 Jahre rezidivfrei zu überleben. Im Kontrast dazu werden nur etwa 50 bis 55% der Patienten mit einem positiven Sentinel Node in diesem Zeitraum rezidivfrei bleiben. „Wie bei allen neuen chirurgischen Methoden ist es nach einem anfänglichen Enthusiasmus dazu gekommen, dass jetzt mögliche Risiken und Komplikationen dazu führen, die Methodik kritisch zu hinterfragen“, so Thompson. Insbesondere der bekannte Dermatohistopathologe Bernhard Ackerman aus New York hatte durch seine Publikationen in den Jahren 2003 und 2004 mehrfach darauf hingewiesen, dass die Sentinel Node Biopsie aus seiner Sicht nutzlos ist und kein Grund besteht, sie in die klinische Routine zu überführen. Thompson nannte hingegen einige gute Argumente, warum man diese Technik dennoch durchführen sollte. Zu diesen gehört insbesondere, dass der Wert als Prognosefaktor bei Melanompatienten unbestritten ist und die Entfernung des Sentinel Nodes unweigerlich zu einer Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit führt, da Rezidive in dem resezierten Lymphknotenabstromgebiet ausgesprochen selten sind. Auch die Einführung der Sentinel Node Biopsie in die neue Melanomklassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) hat die weltweite Akzeptanz dieses neuen Prognoseparameters eindeutig gezeigt.

Alexander Eggermont (Rotterdam/Niederlande) griff das Thema auf und stellte dar, dass nach seiner Meinung die Sentinel Node Biopsie zukünftig der wichtigste Parameter für die Entscheidung zu einer adjuvanten Therapie ist. Aus seiner Sicht sollten keine klinischen Studien mehr durchgeführt werden, die nicht den wertvollsten prognostischen Parameter, den Sentinel Node-Status, beinhalten. Die Frage, ob die Sentinel Node Biopsie „Wissenschaft oder Religion“ sei, wurde von beiden Experten eindeutig beantwortet: Die vorliegenden Ergebnisse lassen nur den Schluss zu, dass die Methode ausreichend wissenschaftlich untersucht ist, um sie in die Routine zu überführen. Daher plädierten beide dafür, die Sentinel Node Biopsie im Jahre 2005 als Standardbehandlung bei Melanompatienten anzusehen.

Eine besondere Bedeutung kommt der histologischen Untersuchung der Lymphknoten zu, die heute weitgehend standardisiert ist. Hans Starz (Augsburg) stellte im Rahmen eines Übersichtsvortrags unter anderem die Augsburger Methodik zur sogenannten „S-Klassifikation“ vor, die eine hohe prognostische Relevanz besitzt. Hierbei spielt die Größe der Mikrometastasen im Sentinel Node die wichtigste Rolle. Neben der Standardhistologie mit Hämatoxylin-Eosin-Färbungen wird in den meisten Zentren auch eine immunhistologische Untersuchung zur Detektion von einzelnen Melanomzellen oder auch Nestern von Melanomzellen angeschlossen. Es gibt heute gute Gründe, den monoklonalen Antikörper für das S-100-Protein in der Routinehistologie am Lymphknoten nicht mehr zu verwenden. Da S-100 auch von dendritischen Zellen am Lymphknoten exprimiert wird, kann es hier zu einer Fehldeutung der Befunde kommen. Die meisten Pathologen verwenden jetzt vielmehr den Marker MART1/Melan A ggf. in Kombination mit HMB-45. In seinen weiteren Ausführungen verwies Starz auch auf die Möglichkeit falsch positiver Befunde am Sentinel Node, die auf benigne Naevuszellnester zurückzuführen sind. In den Augsburger Untersuchungen hätten bis zu 12% der Patienten Naevuszellnester am Sentinel Node aufgewiesen. In anderen Untersuchungen waren es nur 4–8%. Diese Quelle falsch positiver Befunde sollte man im Hinterkopf behalten, insbesondere wenn Mikrometastasen mit Hilfe von molekularbiologischen Techniken wie der RT-PCR von melanomassoziierten Antigenen am Lymphknoten detektiert werden. Da z. B. Tyrosinase nicht nur von Melanomzellen, sondern auch von benignen Melanozyten exprimiert wird, kann es hier zu falsch positiven Befunden kommen, die Melanommetastasen simulieren.

Die Rolle der Detektion von einzelnen Tumorzellen durch die RT-PCR blieb auch bei diesem internationalen Expertenmeeting zur Sentinel Node Biopsie unklar. Während einzelne Experten der Meinung waren, dass die RT-PCR-Untersuchungen weit von einer klinischen Routine entfernt sind, hielten andere sie in der Zukunft für wegweisend bei therapeutischen Entscheidungen. Außerdem stellte sich die Frage, wie hoch der technische und zeitliche Aufwand getrieben werden soll, um einzelne Tumorzellen mit einer unklaren biologischen Relevanz aufzufinden. Roderick Turner (Santa Monica) rechnete in einem sehr interessanten Referat vor, dass der Aufwand in der Routinehistologie und Immunhistologie schon immens sei. Würde man versuchen, Tumorzellnester von weniger als 2 mm Größe bei allen exzidierten Lymphknoten durch noch mehr und dünnere Schnitte aufzufinden, muss von einem jährlichen Mehraufwand von 691 Millionen US \$ und zusätzlichen 57,6 Millionen histologischen Präparaten aus-

gegangen werden. Diese Belastung ist seiner Meinung nach nicht zu vertreten, zudem es auch gute Hinweise aus der Literatur und eigenen Erfahrung gibt, dass bei Patienten mit Nachweis einzelner Tumorzellen am Sentinel Node nicht zwangsläufig eine klinisch manifeste Lymphknotenmetastase entsteht.

Mit großer Spannung wurde die Vorstellung der drei klinischen Studien zur Sentinel Node Biopsie aus den USA erwartet. Im ersten Referat verwies Donald Morton auf die Ergebnisse der sogenannten MSLT-1-Studie, bei der die weite lokale Exzision mit und ohne zusätzliche Durchführung der Sentinel Node Biopsie verglichen wird. In die Studie wurden 2001 Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Tumordicke von 1,0 mm nach Breslow hatten und/oder einen Clark Level IV oder V aufwiesen. Nach einem 54-monatigen Follow-up zeigten sich 14,4% Todesfälle. „Diese Zahl ist weit niedriger als wir bei Studienbeginn erwartet haben“, deutete Morton an. Die Identifikationsrate der Sentinel Nodes lag bei 95% und spiegelt wider, dass nur erfahrene Zentren an der Studie teilnehmen durften. Die Morbidität der Sentinel Node Biopsie war mit jeweils 5% Serom-/Hämatomentstehung bzw. Infektionen im Operationsareal ausgesprochen niedrig. Wenn bei einer positiven Sentinel Node Biopsie mit Mikrometastasennachweis die komplette Lymphadenektomie angeschlossen wurde, traten bei 20% der Patienten Serome bzw. Hämatome und bei 16% der Patienten Infektionen auf. Auch dies entspricht bisherigen eigenen Erfahrungen, so Morton. Die mit Spannung erwarteten Resultate zum rezidivfreien und Gesamtüberleben der Patienten wurden ebenfalls präsentiert: Das rezidivfreie Überleben war bei Durchführung einer Sentinel Node Biopsie mit 78% gegenüber ausschließlich weiter lokaler Exzision (73%) statistisch signifikant verbessert ($p = 0,01$). Das Gesamtüberleben war mit 71% versus 55% ($p = 0,0033$) ebenfalls besser in der Sentinel Node Biopsie-Gruppe. Daraus ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten von 88% für Sentinel Node-negative und 71% für Sentinel Node-positive Patienten.

Eine nachfolgende Studie (MSLT-2) an 3500 Patienten wird derzeit initiiert. Es wird von einer 7-jährigen Rekrutierungszeit und einer 3-jährigen Nachsorgeperiode ausgegangen. Diese internationale Studie inkludiert unter anderem auch die Fragestellung, ob die RT-PCR bei Sentinel Node-negativen Patienten eine prognostische Relevanz besitzt und ob daraus therapeutische Schlussfolgerungen abzuleiten sind.

Die sogenannte „SUNBELT-Studie“ wurde von Merrick Ross (Houston) vorgestellt. An der Studie haben von 1997 bis 2003 79 Institutionen teilgenommen, insgesamt sind 2548 Patienten randomisiert worden. In Los Angeles konnten allerdings nur die Daten nach einer 24-monatigen Nachbeobachtungsperiode präsentiert werden, da eine weitere statistische Untersuchung mit einer längeren Nachbeobachtungszeit derzeit noch nicht öffentlich ist. Das Studiendesign dieser äußerst komplexen Studie erwies sich nach Meinung von Ross als „zu ehrgeizig“. Die vorgesehenen Patientenzahlen für die einzelnen Therapiearme konnten nicht erreicht werden, so dass die Studie wegen Finanz- und Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen wurde. Zu den bisherigen Ergebnissen war anzumerken, dass 99% der Sentinel Nodes korrekt identifiziert werden konnten und bei 15% aller Patienten nachfolgende Lymphknoten („non-sentinel nodes“) Mikrometastasen aufwiesen. Zur Morbidität der Operationen be-

merkte Ross, dass nur lediglich 1% aller Patienten ein postoperatives Lymphödem aufwies.

Steven Shivers (Lakeland/Florida) stellte die „Florida Melanoma Trial II“-Studie dar. Es war eine Rekrutierung von 3199 Patienten geplant. Nach einer 3-jährigen Rekrutierungszeit wurden lediglich 195 Patienten in die Studie eingebracht. Aufgrund der unbefriedigenden Rekrutierung zog sich der Sponsor aus der Multi-center-Studie zurück, die jetzt als monozentrische Untersuchung fortgeführt wird. „Auch diese Studie ist ein hervorragendes Beispiel dafür, dass das Studiendesign möglichst einfach und klar strukturiert sein sollte, um einmal eine Aussagekraft zu haben“, wurde aus dem Auditorium mahnend bemerkt.

Abschließend wurde in einer Expertenrunde diskutiert, ob die Sentinel Node Biopsie die adjuvante Melanomtherapie mit Interferon α oder auch experimentellen Therapieverfahren beeinflussen wird. Hierzu merkte Vernon Sondak (Tampa) an, dass bei einer effektiveren adjuvanten Melanomtherapie keine Sentinel Node Biopsie benötigt würde, da in diesem Fall alle Patienten behandelt würden. Da die adjuvante Hochdosis-Interferon $\alpha 2b$ (Intron A)-Therapie in den USA für diese Situation zugelassen sei und die Niedrigdosis-Interferon-Therapie in den USA keine Rolle spielt, sollten Patienten für diese Therapie selektiert werden. Aus seiner Sicht ist die adjuvante Interferon-Therapie zumindest in Hinblick auf die rezidivfreie Überlebenszeit, vielleicht auch auf die Gesamtüberlebenszeit, bei etwa 10% der Patienten effektiv, auf der anderen Seite aber relativ teuer und von Nebenwirkungen belastet. Aus diesem Grunde sollten vorrangig Patienten behandelt werden, die einen positiven Sentinel Node und damit ein hohes Rezidivrisiko aufweisen. Sondak vertrat die Meinung, dass es für diese Hochrisikopatienten dann auch gerechtfertigt ist, eine komplexe und toxische Therapie anzubieten, die im übrigen in der Hand von internistischen Onkologen hinsichtlich der Nebenwirkungen einfach zu managen ist. Alle Diskutanden waren sich einig, dass zukünftig bessere prädiktive Marker benötigt werden, um Patienten für adjuvante Therapien zu selektieren. Der Amerikaner verwies hierbei auf das sogenannte „Genexpressionsprofil“ von Tumoren, das in einer kürzlich erschienenen Publikation über Mammakarzinome mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit eine Aussage über das Therapieansprechen ermöglichte. „Erst wenn die Patienten auf molekularer Ebene besser charakterisiert werden können, werden die vorhandenen Therapieressourcen effektiver einzusetzen sein“, so Vernon Sondak in seinem Schlussplädoyer.

Die 3-tägige Sentinel Node Konferenz stellte die vielen interdisziplinären Facetten des neuen operativen Verfahrens umfassend dar. Sie regte alle Beteiligten zu einer offenen Diskussion an, die durch viele persönliche Kontakte in Zukunft weiter zu forcieren ist. Als neuer Präsident der Internationalen Sentinel Node Society wurde mit Professor Umberto Veronesi (Mailand/Italien) einer der weltweit profiliertesten Onkologen benannt. Die nächste Konferenz wird in zwei Jahren im Heimatland des neuen Präsidenten und zwei Jahre später (2008) dann in Sydney (Australien) stattfinden.