

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin
des Klinikums Minden
- Leiter: Prof. Dr. W.-D. Reinbold -

Sentinel-Lymphknotendissektion beim Malignen Melanom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Lehzen, Katharina geb. Lück

aus Minden

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms - Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Luger
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W.-D. Reinbold

Tag der mündlichen Prüfung: 28.2.2007

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin
des Klinikums Minden

- Leiter: Prof. Dr. med. W.-D. Reinbold

Referent: Univ. Prof. Dr. med. T. Luger

Koreferent: Prof. Dr. med. W.-D. Reinbold

ZUSAMMENFASSUNG

Sentinel-Lymphknotendisektion beim Malignen Melanom

Katharina Lehzen

Das maligne Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor, der frühzeitig lymphogen metastasiert. Eine komplette Entfernung der Lymphknoten der drainierenden Lymphregion war daher lange Zeit Standard in der Therapie. In den letzten Jahren hat sich die Sentinel-Lymphknotendisektion (SLND) des morphologisch unauffälligen Schildwächter-Lymphknotens (SLN) als das geringer mutilierende Vorgehen in der Behandlung des malignen Melanoms erwiesen und durchgesetzt. Nur Patienten mit nachgewiesenen Mikrometastasen im SLN werden einer radikalen Lymphadenektomie zugeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wertigkeit der SLND an Patienten mit malignem Melanom, die in der Hautklinik in Minden behandelt wurden, zu überprüfen.

Mit der präoperativen Lymphszintigraphie wird die Lokalisation des SLN mit einer hohen Treffsicherheit (97,6%) erreicht. Intraoperativ kann der SLN mit der Gammasonde gut detektiert und operativ entfernt werden (94,4%). Lediglich in einigen wenigen Fällen gelingt eine Lokalisation des SLN sowie dessen operative Entfernung durch seine Nähe zum Primärtumor und der dadurch bestehenden lokalen Überstrahlung nicht; hier ist der zusätzliche intraoperative Einsatz von Patentblau zu überlegen. Des Weiteren sind einige Lymphknoten durch ihre Lage operativ nicht zu entfernen.

Die Zuverlässigkeit der SLND ergibt sich durch die Genauigkeit der szintigraphischen und intraoperativen Lokalisation des SLN sowie dessen immunhistologischer Aufarbeitung. Der Vorteil für die Patienten, die zum einen einer radikalen Lymphadenektomie entgehen und zum anderen frühzeitig weiteren Therapieformen zugeführt werden, ist unumstritten und bietet einen Gewinn an Lebensqualität.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.2.2007

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	3
2.1 Das maligne Melanom	3
2.2 Das Konzept des Sentinel Lymph Node (SLN)	12
3. Patienten und Methoden	15
3.1 Patientenkollektiv	15
3.2 Präoperative Lymphszintigraphie	18
3.3 Intraoperative Gammasondenmessung	22
3.4 Pathologische Aufarbeitung	24
3.5 Szintillationsmesssonde	25
3.6 Tracerauswahl	26
3.7 Beurteilungskriterien	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Lokalisation und Häufigkeit	30
4.1.1 Patienten mit je einem SLN	30
4.1.2 Patienten mit je 2 SLN	31
4.1.3 Patienten mit je 3 SLN	32
4.1.4 Patienten mit je 4 SLN	33

4.2 Operative Ergebnisse der SLN und Verlauf	33
4.2.1 Klinischer Verlauf bei nicht gelungener Operation des SLN	34
4.2.2 Klinischer Verlauf bei intraoperativ nicht auffindbarem SLN	34
4.3 Histologische Ergebnisse der SLN und Verlauf	35
4.3.1 Patienten mit neg. SLN (Gruppe A)	37
4.3.2 Patienten mit nachgewiesener Mikrometastasierung (Gruppe B)	38
4.3.3 Patienten mit operativer Entfernung des vermeintlichen SLN (GruppeC)	41
4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	41
5. Diskussion	43
5.1 Nachweisbarkeitsrate	43
5.2 Der SLN in Korrelation zur Tumordicke	45
5.3 Falsch-negativ Rate	46
5.4 Untersuchungsmethode	49
5.5 Problemfälle	53
5.6 Fehlerquellen	54
6. Zusammenfassung	56
7. Literaturverzeichnis	58
Danksagung	62
Lebenslauf	63

Abkürzungen

ALM	= akrolentigiöses malignes Melanom
BCC	= Basalzellkarzinom
BEN	= histologisch benigne Hautveränderungen
CT	= Computertomographie
ELND	= Elektive Lymph Node Dissection
HDP	= Hydroxymethylendiphosphonat
HE	= Hämatoxylin/ Eosin
LK	= Lymphknoten
LMM	= Lentigo – maligna – Melanom
MM	= malignes Melanom
MRT	= Magnetresonanztomographie
NM	= noduläres malignes Melanom
PET	= Positronenemissionstomographie
p.i.	= post injectionem
RT-PCR	= reverse Transkriptase- Polymerase-Kettenreaktion
SLN	= Sentinel Lymph Node
SLND	= Sentinel Lymph Node Dissection
SSM	= superfiziell spreitendes malignes Melanom
TC	= Technetium
UICC	= Union Internationale Contre Cancer

1 Einleitung

Das maligne Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor, der von den melaninbildenden Zellen ausgeht (3, 15). Er metastasiert frühzeitig vor allem lymphogen, da die Melanozyten nicht im Zellverband wachsen, keine Interzellularbrücken bilden und dadurch die Melanomzellen früh in die dünnwandigen Lymphgefäße der obersten Hautschicht (des Koriums) einwandern können (15). Neben der Früherkennung des malignen Melanoms und der frühzeitigen operativen Entfernung spielt für die Prognose und die befundbezogene Behandlung jedes einzelnen Patienten das Vorliegen oder Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen eine große Rolle (9), da eine vorhandene Lymphknotenmetastasierung die Prognose des malignen Melanoms um 20-50% verschlechtert (25).

Ein Teil der Melanompatienten (10-30%), die klinisch einem N0-Stadium entsprechen, weist Mikrometastasen in den regionären Lymphknoten auf (11, 39). Um bei diesen Patienten eine weitere Streuung der Tumorzellen durch eine Entfernung der tumorbefallenen Lymphknoten zu verhindern, wurde in vielen Kliniken eine elektive Lymphknotendisektion durchgeführt (11), von der jedoch nur diese 10-30% der Patienten profitierten (39), die übrigen Patienten (70-90%) wurden übertherapiert.

Mit Einführung des Sentinel-Lymphknoten-Konzeptes und der operativen Entfernung des Sentinel-Lymphknotens konnte das Problem der Übertherapie und der damit verbundenen unnötigen Risiken für 70-90% der Patienten mit malignem Melanom im Frühstadium gelöst werden. Das Konzept des SLN beruht darauf, dass ein primär lymphogen metastasierter Tumor zunächst zum ersten (Sentinel) Lymphknoten im Abstromgebiet drainiert (23). Dieser gilt als Indikator für die gesamte Lymphknotenregion, ein tumorfreier SLN wird einer metastasenfremen Lymphknotenregion gleichgesetzt (4). Mit Hilfe der präoperativen Lymphszintigraphie und der intraoperativen Gammasondenmessung kann dieser SLN lokalisiert, operativ entfernt und dann histopathologisch untersucht werden. Anschließend werden nur die Patienten mit histologisch nachgewiesenem Tumorbefall einer Ausräumung der gesamten

Lymphknotenregion zugeführt. Somit ist ein exaktes Staging der dem Tumor zugehörigen Lymphknotenregion möglich und die Patienten können befundbezogener behandelt werden. Die Auswirkung der SLND auf die Gesamtüberlebenszeit ist derzeit noch nicht eindeutig beantwortet, für die Patienten ist sie jedoch ein Gewinn an Lebensqualität und Hochrisikopatienten können eher als bisher weiteren Therapiemodalitäten zugeführt werden. Daher hat sich die SLND des morphologisch unauffälligen Schildwächter-Lymphknotens in den letzten Jahren in der Behandlung der malignen Melanome durchgesetzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wertigkeit der SLND beim malignen Melanom am Patientengut der Mindener Hautklinik zu untersuchen. Dazu wurden retrospektiv die Krankenakten der Patienten, die Ergebnisse der präoperativen Lymphszintigraphie, die operativen Ergebnisse sowie die Ergebnisse der immunhistopathologischen Aufarbeitung zusammengeführt und ausgewertet. Des Weiteren wurde der klinische Verlauf der Patienten anhand der im Verlauf angefertigten Staginguntersuchung beobachtet.

2 Grundlagen

2.1 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom entwickelt sich aus dem melaninbildenden Zellsystem und ist ein hochgradig maligner Tumor. Die Manifestation zeigt sich überwiegend an der Haut, seltener kommt es jedoch auch an der Retina, an den Hirnhäuten und an Schleimhäuten verschiedener Lokalisation vor (3).

Im Verhältnis zur Tumorgröße besteht eine frühe Tendenz zur Metastasierung und hier in erster Linie zur frühen lymphogenen Metastasierung (11, 28), so dass das maligne Melanom der Hauttumor mit der höchsten Mortalität ist (3, 28). In den letzten Jahrzehnten hat weltweit die Inzidenz des malignen Melanoms deutlich zugenommen (3, 6, 7, 8, 28, 38, 46) und beläuft sich auf etwa 12-15 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner und Jahr (8, 38). Hierbei zeigt sich eine besondere Häufung bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen (19, 29). Bei Afrikanern sowie Asiaten ist das maligne Melanom eher selten zu finden, hier nahezu ausschließlich im Schleimhautbereich sowie palmoplantar (3).

Frauen sind fast doppelt so häufig betroffen wie Männer, weisen aber die bessere Prognose auf (3, 6, 15, 25). Das maligne Melanom der Frauen ist vor allem an der unteren Extremität lokalisiert, das der Männer am Rumpf (13), dies wird durch unterschiedliche Freizeit- und Bekleidungsgehnheiten erklärt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen Männer eine höhere Tumordicke (nach Breslow) auf als Frauen (27).

Das maligne Melanom tritt gehäuft zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, vor dem 15. Lebensjahr ist es ein seltener maligner Tumor (13, 15).

Die Ätiologie ist noch weitestgehend ungeklärt (13, 15). Als genetische Risikofaktoren gelten familiäre genetische Alterationen von potentiellen Tumorsuppressorgenen wie dem p 16, aber auch interpersonelle Unterschiede in der Reparaturkapazität von UV- und anders bedingten DNA – Schädigungen (46). Weitere Risikofaktoren der Melanomentwicklung sind die Zahl der

gewöhnlichen melanozytären Nävi, die Zahl der atypischen melanozytären Nävi sowie das Auftreten und die Häufigkeit aktinischer Lentigines (16, 17). Neben diesen konstitutionellen Faktoren spielt als exogene Einflussgröße die UV-Belastung eine zentrale Rolle, wobei vor allem der intensiven intermittierenden Sonnenexposition vor dem 20. Lebensjahr als Induktionsfaktor für gewöhnliche und atypische Nävi eine entscheidende Rolle zukommt (3, 13, 17).

Klinisch und histologisch lassen sich verschiedene Melanomtypen voneinander differenzieren, wobei es auch klinische Sonderformen wie z.B. das amelanotische Melanom, Schleimhaut- oder andere extrakutane Melanome gibt, die etwa 5% aller Melanome ausmachen (3, 26). Die am häufigsten vorkommenden Melanomtypen lassen sich in vier Klassen unterteilen. 3,5% aller malignen Melanome sind histopathologisch nicht klassifizierbar (40).

Das primär nodulär maligne Melanom (NM) lässt sich in etwa 20% der Fälle abgrenzen. Er entsteht entweder neu auf der zuvor unauffälligen und gesunden Haut oder aus einem pigmentierten Naevuszellnaevus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren.

Die Anamnese ist relativ kurz. Klinisch imponiert ein brauner bis tiefschwarzer exophytischer Knoten mit einer teils glatten, aber auch verruköser oder ulzerierender Oberfläche mit einer starken Blutungsneigung.

Dem nodulär malignen Melanom fehlt eine initiale horizontale Wachstumsphase, es wächst rasch in vertikaler Richtung und hat damit die schlechteste Prognose (3, 15). Mikroskopisch zeigt sich ein zellreicher Knoten mit scharfer seitlicher Begrenzung und vertikalem Wachstum sowie flächig kohäsiv stehenden Verbänden atypischer Melanozyten (40).

Das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM) ist der häufigste Typ im hellhäutigen Krankengut und lässt sich in etwa 60% der Fälle nachweisen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren.

Das SSM zeichnet sich durch ein intraepidermales Wachstum in horizontaler Richtung aus und hat durch die Möglichkeit, im Frühstadium erkannt zu werden, eine gute Prognose.

Klinisch zeigt sich ein Tumor mit farblicher Vielfalt, der oft scharf begrenzt und gyriert ist, helle Regressionszonen und sekundär knotige Anteile aufweist (15). Mikroskopisch zeigen sich einzelnstehende und zu Nestern gruppierte atypische Melanozyten (40).

Dem Lentigo-maligna Melanom entsprechen etwa 10% aller Melanome. Es entwickelt sich auf dem Boden einer Präkanzerose, der Lentigo-maligna. Die bevorzugten Ausbildungsstellen sind an sonnenexponierter Haut, hier vor allem im Gesicht, bei älteren Menschen zu finden (3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 65 Jahren.

Klinisch imponiert das LMM als planer, relativ großer Herd mit einer breiten Farbpalette (15). Es zeigt sich als breite, unscharf begrenzte Läsion mit Atrophie der Epidermis. Die atypischen Melanozyten finden sich einzelnstehend in der Basalzellschicht der Epidermis in unregelmäßiger Nestbildung (40).

Das akrolentigiose maligne Melanom (ALM) manifestiert sich zu etwa 5% im Bereich der Finger, der Handinnenflächen, der Fußsohlen und der Schleimhäute. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Bei dunkelhäutigen und orientalischen Bevölkerungsgruppen ist dies der häufigste Melanomtyp. Die Melanome der Schleimhaut werden oft durch die unzugängliche Lokalisation erst im Spätstadium diagnostiziert und haben damit eine sehr schlechte Prognose.

Klinisch ähnelt das ALM dem LMM, wächst jedoch viel aggressiver. In seiner intraepidermalen Frühphase zeichnet es sich meist durch eine unscharf begrenzte, inkohärente Pigmentierung aus, bevor durch knotige Anteile ein invasives Wachstum signalisiert wird. Es finden sich überwiegend plane, teils unscharf begrenzte Makel in allen Farbrichtungen. Das invasive Wachstum setzt oft erst spät ein, dadurch ist bei einer frühen Erkennung die Prognose besser als bei dem nodulären Melanom (15, 40).

Etwa 90% aller malignen Melanome werden zurzeit als Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung diagnostiziert (3). Zur präoperativen Untersuchung

gehört neben der Untersuchung des gesamten Körpers zur Abgrenzung einer zweiten Läsion auch die Auflichtmikroskopie zur Diagnosefindung (7) sowie die Sonographie zur Einschätzung der Tumordicke (3). Die mediane Tumordicke hat in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich abgenommen, was durch die Verbesserung der Früherkennung zu erklären ist (8, 45). Dadurch ist es zu einer Verbesserung der Prognose gekommen, bei 70% aller Patienten ist durch eine primäre Exzision eine Heilung zu erreichen (7, 8, 16, 45). So steht bei allen Patienten die vollständige Exzision des malignen Melanoms mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand als Therapie der ersten Wahl an. Die Inzisionsbiopsie bleibt seltenen Indikationen, z.B. amelanotischen Melanomen oder großflächigen Läsionen wie z.B. Lentigo maligna Melanomen im Gesichtsbereich vorbehalten und tritt zunehmend in den Hintergrund (20, 21, 40). Eine verdächtige Hautläsion wird heute primär lokal vollständig exzidiert. Wenn die histologische Aufarbeitung die Diagnose eines malignen Melanoms ergibt, erfolgt die Nachresektion mit entsprechendem Sicherheitsabstand und die Resektion in die Tiefe bis auf die Faszie (20). Dabei sollte die Nachresektion einen zeitlichen Abstand von vier Wochen zur primären Exzision nicht überschreiten (3). Als Sicherheitsabstand wird heute ein Vorgehen favorisiert abgestimmt auf die Tumordicke und Histologie des Melanoms. Beim NM und dem SSM unter 1mm Dicke reicht ein Sicherheitsabstand von 10mm, bei dickeren Tumoren scheint ein Abstand von 20-30mm ausreichend. Bei den ALM und den LMM erscheint ein Sicherheitsabstand von 5mm ausreichend bei entsprechender histologisch-pathologischer Aufarbeitung (21). Ein zu gering gewählter Sicherheitsabstand scheint das Risiko von Lokalrezidiven nach bisherigen Kenntnissen zu erhöhen (3).

Die histologisch-pathologische Aufarbeitung erfolgt in HE-Färbung sowie insbesondere die Untersuchung der Lymphknoten bei der Frage nach Mikrometastasen auch mit immunhistologischen Untersuchungen mit Antikörpern gegen S-100 Protein und HMB-45 (3, 9, 20, 28, 40).

Die histologische Aufarbeitung erlaubt die Einteilung des Primärtumors in verschiedene Klassifikationen.

Als wichtigster prognostischer Faktor gilt die maximale Tumordicke nach Breslow (3, 15, 40):

pT	Primärtumor
pT1	Tumordicke <0,75mm und / oder Clark-Level II
pT2	Tumordicke 0,76-1,5mm und / oder Clark-Level III
pT3	Tumordicke 1,51-4,0mm und / oder Clark-Level IV
pT4	Tumordicke >4,0mm und / oder Clark-Level V
pTa	Satelliten-Metastasen innerhalb von 2 cm vom Primärtumor (bzw. Lokalrezidiv nach Entfernung mit Sicherheitsabstand)
pTb	In-transit-Metastasen vor der regionären Lymphknotenstation

Eine weitere Einteilung, der Clark Level, folgt den anatomischen Schichten der Haut und der darauf bezogenen Eindringtiefe (15):

Level I	Tumorzellen ausschließlich in der Epidermis
Level II	Tumorzellen durch die Basalmembran bis in das Stratum papillare
Level III	Tumorzellen im oberen Korium
Level IV	Tumorzellen im mittleren und unteren Korium
Level V	Tumorzellen im subkutanen Fettgewebe

Nach ausführlicher Untersuchung (körperlicher Untersuchung, Röntgendiagnostik und Sonographie) zum Ausschluss oder Nachweis von Metastasen erfolgt die klinische Stadieneinteilung nach den TMN-Regeln der UICC (Union Internationale Contre Cancer) (15):

N	regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen < 3 cm in regionären Lymphknoten
N2	Metastasen > 3 cm in regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M1(a)	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknotenstationen
M1(b)	viszerale Metastasen

Klinische Stadieneinteilung nach der UICC:

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 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) unterteilt diese Stadien detaillierter, so dass sich eine Einteilung wie folgt ergibt (3):

Stadium Ia	pT1	N0	M0
Stadium Ib	pT2	N0	M0
Stadium IIa	pT3	N0	M0
Stadium IIb	pT4	N0	M0
Stadium IIIa	pTa,pTb	N0	M0
Stadium IIIb	jedes pT	N1,N2	M0
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1

Bei einer Diskrepanz zwischen der Tumordicke nach Breslow und dem Invasionslevel nach Clark richtet sich die pT-Kategorie nach dem jeweils ungünstigsten Befund, eine Diskrepanz entsteht v.a. bei exophytischen Melanomen mit großer Tumordicke aber geringer Eindringtiefe (40).

Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom ohne Metastasen sind, in absteigender Reihenfolge (3, 40):

- Tumordicke nach Breslow
- Invasionslevel nach Clark
- klinisch-histologischer Subtyp (schlechtere Prognose beim NM und ALM (3))
- Geschlecht (schlechtere Prognose für Männer (3))
- anatomische Lokalisation (ungünstige Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals, behaarten Kopf (3))

- Vorhandensein von Ulzerationen (40)

Je nach Tumordicke werden die Patienten in Kategorien bezüglich des Metastasierungsrisikos eingeteilt (20):

Low risk: Tumordicke nach Breslow < 1mm, keine Ulzerationen

High risk: Tumordicke nach Breslow > 1mm, Ulzerationen

Das maligne Melanom metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen, die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung hängt in erster Linie von der Tumordicke ab (11, 25).

Etwa 2/3 aller Erstmetastasierungen beschränken sich zunächst auf das regionäre Lymphabflussgebiet (45). Eine regionäre Metastasierung kann manifest werden durch das Auftreten von (39):

- Satellitenmetastasen (bis 2 cm um den Primärtumor)
- In-transit-Metastasen (in der Haut zwischen Primärtumor ab 2 cm und erster LK-Station)
- Regionären LK-Metastasen
- Lokalrezidiven

Fernmetastasen treten ab einer Tumordicke von 4mm deutlich in den Vordergrund (25).

Die Therapie besteht zunächst in der lokalen Exzision des Primärtumors mit entsprechendem Sicherheitsabstand, aber auch Satelliten- und In-transit-Metastasen sowie Lokalrezidive sollten operativ entfernt werden, wobei dabei ein Sicherheitsabstand von 2 cm zu wählen ist (3, 20, 39). Regionäre Lymphknotenmetastasen sollten mit einer radikalen Lymphadenektomie entfernt werden (39). Mit der operativen Therapie kann in bis zu 70% aller Melanompatienten eine Heilung erreicht werden (7, 8, 16, 45). Bei bestehenden Fernmetastasen sollten auch diese, wenn möglich, operativ entfernt werden (3). Bei high-risk-Patienten und bei Zustand nach Resektion einer LK-Metastasierung in kurativer Intention sollte eine adjuvante Therapie mit Alpha-

Interferon im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen, obwohl eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bis jetzt nicht eindeutig belegt werden konnte (3), Hinweise auf eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens liegen jedoch vor (38).

Eine palliative Strahlentherapie wird bei Knochen- sowie cerebralen Metastasen empfohlen (20, 39), sowie zur Schmerzreduktion. Einen kurativen Ansatz hat die Radiatio in der Behandlung des LMM sowie von regionären Haut-/bzw. In-transit- Metastasen (39).

Bei Fernmetastasen, inoperablen Rezidivtumoren oder inoperablen regionären Metastasen gilt die Monochemotherapie mit Dacarbacin als palliative Maßnahme als Standard, wobei die Ansprechraten mit 14-33% relativ niedrig liegen (20). Neben Dacarbacin, welches nicht liquorgängig ist und somit nicht bei Hirnmetastasen eingesetzt werden kann, stehen in ihrer Wirksamkeit vergleichbare, liquorgängige Substanzen wie Temozolomid, Fotemusin und Vindesin zur Verfügung. Polychemotherapien können die Ansprechrate bei erheblich höherer Toxizität nicht wesentlich erhöhen (3, 20).

Eine kontrollierte Nachsorge nach Entfernung eines malignen Melanoms sollte angestrebt werden und hängt in ihrem Ausmaß von dem Tumorstadium ab. Bis zu 80% aller Rezidive werden innerhalb der Nachsorgeuntersuchungen erkannt (8). Innerhalb der ersten 3 Jahre treten bis zu 80% der Metastasen auf (3), aber auch das Auftreten von Spätmetastasen nach über 10 Jahren ist beim malignen Melanom bekannt (32).

Die Prognose des malignen Melanoms hängt in erster Linie von der Primärtumordicke (nach Breslow) und somit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab (3, 15, 40).

Bei Patienten mit Satelliten- oder In-transit-Metastasen beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 25-40%, bei Patienten mit klinisch manifesten regionären LK-Metastasen 15-30% (3, 39).

Bei Auftreten von Fernmetastasen ist die Prognose infaust, hier beträgt die Überlebensrate ohne Behandlung 4-6 Monate (3).

2.2 Das Konzept des Sentinel Lymph Node (SLN)

Das maligne Melanom metastasiert vor allem lymphogen, lange bevor hämatogene Metastasen auftreten (28). Daher ist das Auffinden von LK-Metastasen für die individuelle Behandlung der Patienten zu einem möglichst frühen Zeitpunkt wichtig, da eine LK-Entfernung nicht nur mögliche Metastasen entfernt, sondern auch das Risiko einer Metastasierung im Krankheitsverlauf vermindert (14, 28). Eine prophylaktische LK-Dissektion der zugehörigen LK-Region wurde erstmals 1958 bei einem malignen Melanom durchgeführt (30), seitdem gehörte die Entfernung aller LK einer Abflussregion mit zur operativen Therapie des MM.

In der weiteren Entwicklung wurde auf der Hypothese, dass ein primär lymphogen metastasierender Tumor zunächst zum ersten LK im Abstromgebiet drainiert (23), das Konzept des Wächterlymphknotens aufgebaut.

Diese Hypothese wurde erstmals 1977 von Cabanas (12) anhand lymphangiographischer Untersuchungen bei der Behandlung des Peniskarzinoms aufgestellt. Der erstdrainierende LK eines Abflussgebietes wird als Schildwächter-LK oder Sentinel Lymph Node (SLN) bezeichnet. Wenn eine lymphogene Metastasierung vorliegt, ist auch dieser erste drainierende LK des Abflussgebietes befallen (31).

Von Morton wurde diese Hypothese 1992 auf das maligne Melanom übertragen. Hierbei benutzte er zur intraoperativen Lokalisation des SLN die intradermale Injektion von Patentblau. Der SLN wird laut Definition von Morton durch eine eigene Lymphbahn, eine frühe Erscheinungszeit, eine persistierende Anreicherung sowie durch die Nähe zum Primärtumor charakterisiert (31).

In der Weiterentwicklung beschrieben Alex und Krag (1) 1993 erstmals die Markierung des SLN mit einem radioaktiven Tracer und dessen intraoperatives Aufsuchen mittels einer Gammasonde, dies jedoch zunächst im Tierversuch. 1994 wurde die Technik der präoperativen Lymphabflussszintigraphie mittels eines radioaktiv markierten Tracers und das intraoperative Aufsuchen des SLN mittels Gammasonde eingeführt (23, 34, 41). Vorteile dieser Methode gegenüber der intraoperativen Markierung mit Patentblau sind die einfachere Operationstechnik, das leichtere Auffinden des SLN intraoperativ sowie die

gewebeschonendere Operation mit einer kleineren Narbe. Ebenfalls 1994 wurde als Tracer das kolloidale ^{99m}Tc markierte Humanalbumin (Nanocoll, F. Nycomed, Amersham) eingeführt (24).

Der SLN gilt als Indikator für die gesamte LK-Region und reflektiert im klinischen Stadium I und II zuverlässig den Befall nachgeschalteter LK (47, 49). Ein tumorfreier SLN wird mit einer metastasenfremen LK-Region gleichgesetzt (4, 31) und auf eine regionale LK-Dissektion kann verzichtet werden (47). Der metastatische Befall des ersten LK ist auch von prognostischer Bedeutung, denn die Überlebensrate sinkt bei Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung global um 20-50% (3, 25). Einige maligne Melanome weisen einen Lymphabstrom in mehrere LK-Regionen oder aber ungewöhnliche LK-Regionen auf. Auch diese SLN werden mit der präoperativen Lymphszintigraphie und der intraoperativen Gammasondenmessung zuverlässig aufgedeckt und können dann entfernt werden.

Liegen mehrere Lymphabstromgebiete vor, müssen alle SLN entfernt werden, wenn das Staging vollständig sein soll (9). Ist der SLN befallen, erfolgt eine regionale LK-Dissektion.

Die sentinel Lymphknotendissektion (SLND) wird als weit weniger invasiv und somit schonender für die Patienten, weniger komplikationsträchtig und kostengünstiger gegenüber der elektiven Lymphknotendissektion (ELND) beschrieben (50).

Bevor es die Methode der SLND gab, wurde bei Melanompatienten eine elektive regionale Lymphadenektomie (ELND) zur Prophylaxe durchgeführt, da bei einem Teil der Patienten, die klinisch einem N0-Stadium zugeordnet werden, tatsächlich aber in den regionären LK Mikrometastasen nachweisbar sind (11). Hiermit sollte bei noch geringer Tumorlast eine weitere Streuung vermieden werden (5, 11). Mit der Methode des SLN konnte die elektive LK-Entfernung der zugehörigen LK-Region verlassen werden, da bei dieser Methode kein eindeutiger Benefit für die Patienten nachgewiesen werden konnte (11). Nur bei 20% der Patienten mit präoperativ nicht nachgewiesenem

LK-Befall konnten Mikrometastasen im LK-Dissektat nachgewiesen werden, 80% der Patienten ohne klinisch nachgewiesene Metastasen wurden durch dieses Vorgehen übertherapiert (4, 39). Durch die Durchführung der ELND wurde ein Anstieg der postoperativen Morbidität um 15-50% verzeichnet (39). Nur bei Nachweis von Metastasen im SLN wird heute eine radikale Lymphadenektomie der zugehörigen LK-Region durchgeführt.

Ein weiterer Vorteil der SLND ist, dass durch die selektive Entfernung des SLN dem Pathologen weniger aufzuarbeitendes Material vorliegt als bei einer radikalen Lymphadenektomie. Dadurch ist eine genauere Untersuchung des Materials möglich, einschließlich der Anwendung immunhistochemischen Verfahren (22).

Kontraindikationen gegenüber der präoperativen Lymphszintigraphie bestehen in einer Schwangerschaft (relative Kontraindikation) und einer nachgewiesenen Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen des Radiopharmakons. Nicht aussagekräftig ist das Verfahren bei Patienten, die mit sehr großem Sicherheitsabstand von $> 1,5$ cm voroperiert wurden oder bei denen der Verschluss des Hautdefektes mittels Lappenplastik oder Hautverpflanzungen erfolgte (22, 43). Hier ist durch die vorausgegangene Operation der Lymphabfluss so verändert, dass eine exakte Lokalisation des ursprünglichen SLN nicht mehr möglich ist.

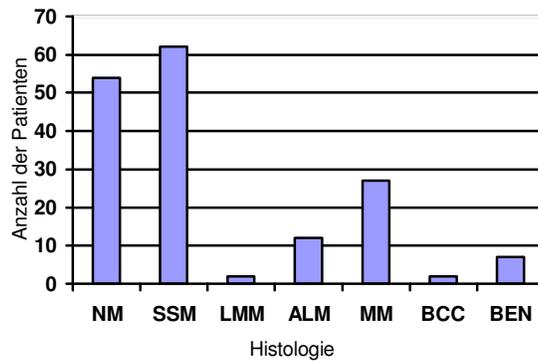
3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2000 bis September 2002 wurden in der Hautklinik des Klinikums Mindens 166 Patienten mit malignem Melanom behandelt, die im Rahmen ihrer Behandlung im Klinikum Minden am Institut für diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin eine präoperative Lymphszintigraphie zur Lokalisation des SLN bekamen. Nachuntersuchungsdaten wurden bis 10/04 erfasst. Es wurden je 83 Männer und 83 Frauen untersucht, das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren (jüngster Pat. 19 Jahre, ältester Pat. 91 Jahre). Bei 72 Patienten erfolgte eine primäre Operation einer melanomverdächtigen Hautläsion, bei 83 Patienten erfolgte eine Nachexzision bei vorher histologisch gesichertem malignem Melanom. Bei 11 Patienten lagen keine Angaben bezüglich einer Erstoperation/Nachoperation vor.

Aufgeteilt auf die verschiedenen histologischen Subtypen ergab sich postoperativ folgende Verteilung:

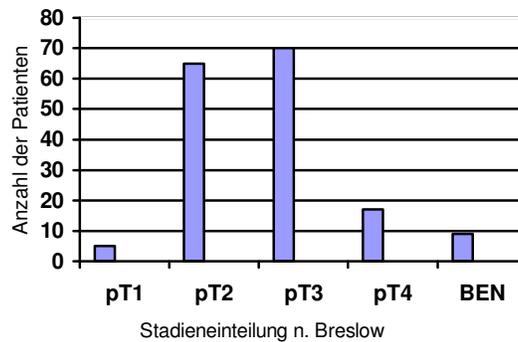
54 Patienten (32,5%)	noduläres malignes Melanom (NM)
62 Patienten (37,4%)	superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM)
2 Patienten (1,2%)	lentigo-maligna-Melanom (LMM)
12 Patienten (7,2%)	akrolentigiöses malignes Melanom (ALM)
27 Patienten (16,3%)	malignes Melanom ohne Subtypenangabe (MM)
2 Patienten (1,2%)	Basalzellcarcinom (BCC)
7 Patienten (4,2%)	histologisch gutartigen Veränderungen (BEN)



Grafik 1: Verteilung der histologischen Ergebnisse auf das Patientenkollektiv

Unter Beachtung der vertikalen Tumorausdehnung nach Breslow ergab sich postoperativ nach histologischer Aufarbeitung in unserem Patientenkollektiv folgende Verteilung:

pT1	< 0,75mm	5 Patienten (3,0%)
pT2	0,76 – 1,5mm	65 Patienten (39,2%)
pT3	1,51 – 4,0mm	70 Patienten (42,2%)
pT4	> 4,1mm	17 Patienten (10,2%)
Kein malignes Melanom		9 Patienten (5,4%)

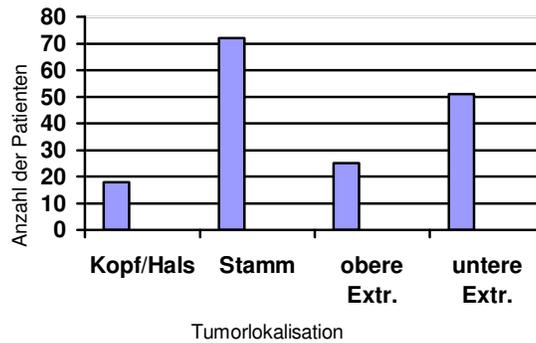


Grafik 2: Stadienverteilung postoperativ nach Breslow

Bei den 9 Patienten ohne Stadieneinteilung handelt es sich um die 7 Patienten mit postoperativ histologisch nachgewiesenen gutartigen Hautveränderungen sowie die 2 Patienten mit Basalzellcarzinom.

Die Lokalisation der verdächtigen Hautläsionen verteilte sich wie folgt:

Kopf:	Gesicht / Hals	15 Patienten (9,0%)
	Kopfhaut	3 Patienten (1,8%)
Stamm:	Brust	7 Patienten (4,2%)
	Bauch	8 Patienten (4,8%)
	Rücken	47 Patienten (28,3%)
	Schulter	10 Patienten (6,0%)
Obere Extremität:		25 Patienten (15,1%)
Untere Extremität:		51 Patienten (30,7%)



Grafik 3: Verteilung der Tumorklassifikation im Patientenkollektiv

Die Patienten wurden jeweils einen Tag vor der geplanten Operation in der Nuklearmedizin zu der präoperativen Lymphszintigraphie angemeldet. Die Untersuchung erfolgte dann am Operationstag morgens, die Untersuchungsunterlagen wurden den Patienten mitgegeben und im Anschluss erfolgte direkt die Operation.

3.2 Präoperative Lymphszintigraphie

Nach ausgiebiger Hautdesinfektion erfolgt die intrakutane Injektion von 37-40 MBq Tc- 99m- Nanokolloid (Nanocoll, Fa. Nycomed Amersham) aufgezogen auf 0,8 ml physiologische NaCl-Lösung, aufgeteilt auf 8-12 Injektionsstellen in 0,5 bis 1,0 cm Abstand zum Tumor.



Abbildung 1: Malignes Melanom am proximalen Unterarm nach Abdeckung der Umgebung und Hautdesinfektion

Pro Injektionsstelle werden jeweils ca. 0,1 ml appliziert, je nach Lokalisation. Überschüssige Flüssigkeitstropfen werden sorgfältig mit einem Wattetupfer entfernt. Wurde das maligne Melanom bereits operativ entfernt, erfolgt die Injektion des Radiotracers in das Randgebiet der Exzisionsnarbe, wobei darauf geachtet wird, dass die radioaktive Substanz nicht in die Wundhöhle gelangt.



Abbildung 2: Nach intrakutaner Injektion des Radiotracers; überschüssige Flüssigkeitstropfen (Blut oder Radiotracer) werden sorgfältig mit einem Wattetupfer entfernt



Abbildung 3: Abschirmung des Injektionsortes mittels Bleiplatten

Direkt nach der Injektion wird der Injektionsort mittels unterschiedlich großer Bleiplatten abgeschirmt, und es erfolgt eine Sequenzszintigraphie über 30 min. mit 1 Bild / min.

Die Sequenz wird abgebrochen, wenn jeder sichtbaren Lymphbahn ein Endpunkt in Form eines Lymphknotens zugeordnet werden kann. Je nach Lokalisation des malignen Melanoms muss mit wandernder Kameraeinstellung gearbeitet werden, insbesondere im Bereich der unteren Extremität. Verwendet wird eine Großfeld-Doppelkopf-Gammakamera (Prism 2000, Fa. Picker) mit LEHR-Kollimator (Low-Energy-High-Resolution-Kollimator). Anschließend werden statische Aufnahmen mit einer Akquisitionszeit von 2 min. von dorsal

und ventral mit einer Matrix von 128x128 angefertigt, bis der Untersucher eine klare räumliche Vorstellung von der Lage des Lymphknotens hat. Die Lagerung des Patienten erfolgt je nach Lokalisation des Tumors und des Lymphknotens



Abbildung 4: Lagerung des Patienten während der Anfertigung der Sequenzsintigraphie

Zur genauen Markierung des Lymphknotens wird eine schnelle Bildsequenz mit 1 Bild/ 10-15 sec genutzt. Die Markierung des Lymphknotens erfolgt jeweils in der entsprechenden Op-Lagerung des Patienten, das heißt, handelt es sich um maligne Melanome mit Lymphabfluß in axilläre Lymphknoten, werden die Arme zur Markierung der Lymphknoten über den Kopf gelagert, wie zur Lymphknotenentfernung auch. Die Lokalisation des Lymphknotens wird mittels einer an den Patienten gehaltenen radioaktiven Punktquelle in zwei Ebenen ermittelt und in mindestens 2 Ebenen auf der Haut mit einem wasserfesten Farbstift markiert.



Abbildung 5: Markierung des SLN mittels einer radioaktiven Punktquelle



Abbildung 6: Markierung des SLN in 2 Ebenen mit einem wasserfesten Farbstift

Sowohl von den frühstatischen Einzelaufnahmen als auch von statischen Spätaufnahmen werden Ausdrucke angefertigt, vom Untersucher die anatomische Position des Lymphknotens eingezeichnet und den Patienten mit ihren Unterlagen mitgegeben. Direkt nach der Untersuchung werden die Patienten zurück in die Hautklinik gebracht.

3.3 Intraoperative Gammasondenmessung

Zunächst erfolgt die Entfernung des Primärtumors bis auf die Muskelfascie mit einem entsprechend dem Primärtumor gewählten Sicherheitsabstand bzw. die Entfernung der Narbe bei vorausgegangener Operation und Nachresektion bis auf die Muskelfascie sowie einem entsprechenden Sicherheitsabstand. Radioaktivitätsdepots in Tumornähe werden ebenfalls vollständig entfernt.

Direkt im Anschluss erfolgt die Schnellschnittdiagnostik mit anschließender gegebenenfalls notwendiger Nachexzision und plastischer Deckung des geschaffenen Hautdefektes.

Nach Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses (ca. 20:1 bis 500:1) kann die Messung mit der Gammasonde (C-Trak-System, Fa. Care Wise, Morgan Hill, Kalifornien) beginnen, über dem markierten Hautareal wird der SLN mittels einer Gammasonde aufgesucht.

Über einen kleinen Hautschnitt an der in der Lymphszintigraphie markierten Stelle führt der Operateur die Gammasonde in die Tiefe zum SLN, der die höchste Radioaktivitätsanreicherung zeigt und entfernt diesen LK.



Abbildung 7: Einführen der Gammasonde über einen kleinen Hautschnitt über der zuvor markierten Hautstelle

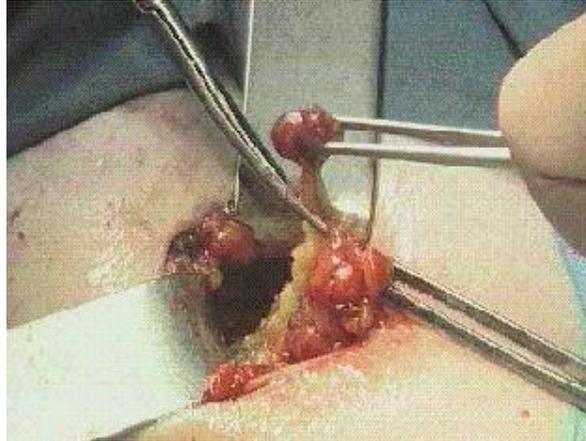


Abbildung 8: Entfernung des mit Hilfe der Gammasonde detektierten SLN

Den Beweis für die sichere Entfernung des SLN bringt die abschließende Aktivitätsmessung am Operationspräparat und im Operationsgebiet. Der SLN sollte auch außerhalb des Operationsgebietes beim Nachmessen mit der Gammasonde eine hohe Restaktivität aufweisen. Im Operationsgebiet sollte die Restaktivität unter 10% der SLN-Meßwerte liegen (10).

Sollte die Radioaktivitätsmessung im Operationsgebiet noch deutliche Restaktivität zeigen, werden weitere Lymphknoten aufgesucht und entfernt. Als Beleg für die vollständige Entfernung aller SLN gelten gleiche Messwerte der Gammasonde im Lymphgebiet und im Hintergrund außerhalb des OP-Gebietes (10). Werden in der präoperativ angefertigten Lymphszintigraphie SLN in verschiedenen Lymphabflussgebieten aufgedeckt, wird jeder dieser Lymphknoten mit der oben beschriebenen Methode aufgesucht und entfernt. Alle entfernten Lymphknoten werden in der Hautklinik histologisch aufgearbeitet.

3.4 Pathologische Aufarbeitung

Während der pathologischen Aufarbeitung werden die entnommenen Lymphknoten sowohl mit der Hämatoxilin/Eosin-Färbung als auch mit speziellen immunhistochemischen Untersuchungen (HMB 45, S 100) untersucht, da Mikrometastasen oft nur in sehr kleinen Zellverbänden in den Sinus der Lymphknoten vorkommen. Bei den immunhistochemischen Verfahren kommen monoklonale Antikörper auf das dem Melanom assoziierten Antigen HMB 45 zum Einsatz. Diese zeichnen sich durch eine hohe Spezifität aus, während der Nachweis einer Expression des S-100-Proteins eine hohe Sensitivität für den Nachweis einer Metastasierung beim malignen Melanom zeigt (47). Das S-100-Protein ist ein intrazellulär Kalzium-bindendes Protein, welches sich aus Zellen neuroektodermalen Ursprungs isolieren lässt. Es ist sowohl in Melanozyten, als auch in Lagerhans-Zellen und in Nervenzellen nachzuweisen (47).

3.5 Szintillationsmesssonde

Zur exakten intraoperativen Lokalisation der zuvor radioaktiv-markierten Lymphknoten dienen intraoperative Messsysteme, die bestimmte Kriterien erfüllen müssen. So muss die Sonde auf das verwendete Radiopharmakon abgestimmt sein und zur Messung radioaktiver Gammastrahlung dienen können.

Das Messsystem besteht neben der Sonde aus einem batteriebetriebenen Messgerät zur Bedienung der Sonde bzw. zur Anzeige der gemessenen Impulsrate und der Betriebsparameter.

An das verwendete intraoperative Messsystem werden verschiedene Anforderungen gestellt:

Die verwendete Sonde soll eine hohe Ortsselektivität zur ausreichenden Abgrenzung und räumlichen Zuordnung der SLN haben, dies wird durch die Verwendung spezieller Kollimatoren und Abschirmungen an der Sonde ermöglicht. Des Weiteren muss die Sonde eine hohe Messempfindlichkeit aufweisen, das Messsignal soll nicht durch gestreute Photonen beeinflusst werden. Dies wird durch Energiediskriminierung und die Wahl eines geeigneten Messbereiches erzielt. Das Gerät soll die gemessenen Signale sowohl optisch als auch akustisch gut vermitteln. Und das Messgerät sollte eine gute Handhabung während der Operation gewährleisten (22).

Als Szintillationsmesssonde wird in der Hautklinik unseres Klinikums zur intraoperativen Lokalisation des SLN eine für ^{99m}Tc -optimierte und kollimierte Sonde benutzt (C-Trak-System, Fa.Care Wise, Morgan Hill, Kalifornien). Mit dieser Sonde sind die oben genannten Qualitätskriterien erfüllt.

Unmittelbar vor jedem Gebrauch des Messsystems sollte im Operationsraum die Überprüfung des Nulleffektes an der Sonde erfolgen, um eine Kontamination des Geräts und der Umgebung mit radioaktiven Stoffen auszuschließen. Die Sonde wird während der Operation mit einer sterilen Umhüllung benutzt.

3.6 Tracerauswahl

Als Radionuklid der Wahl zur präoperativen Lymphszintigraphie gilt das ^{99m}Tc Technetium mit einer γ -Strahlung von 140 keV. Vorteil des Technetiums ist die kurze Halbwertszeit von 6 Stunden, wodurch die Strahlenbelastung minimiert wird (10).

An das benutzte Radiopharmakon sind verschiedene Anforderungen zu stellen, damit die präoperative Lymphszintigraphie aussagekräftige Ergebnisse liefert. So sollte ein großer Anteil des applizierten Radiopharmakons schnell über das Lymphsystem abtransportiert werden, die Lymphbahn sollte deutlich dargestellt werden und die Substanz sollte weitestgehend in den LK akkumulieren (22), all diese Eigenschaften treffen auf Tc-^{99m} -markierte Kolloide zu.

Nach Migration des Radiopharmakons aus dem interstitiellen Gewebe zu den entsprechenden Lymphgefäßen werden die Partikel zu den zwischengeschalteten LK transportiert, in denen sie zum Teil mechanisch, zum Teil durch Phagozytose der Makrophagen verbleiben (4, 48). Kolloide werden zum einen hervorragend phagozytiert, zum anderen ist das Ausmaß des Transportes in den Lymphgefäßen direkt von der Partikelgröße abhängig und die Partikelgröße kann variiert und bestimmt werden. Partikel mit einer Größe unter 4nm überwinden die Kapillarmembran und migrieren nur ungenügend durch die Lymphgefäße, Partikel mit einer Größe über 500nm persistieren hartnäckig an der Applikationsstelle und gelangen kaum in die LK (43, 47, 48). Als die optimale Partikelgröße für die Lymphszintigraphie haben sich Partikel zwischen 20nm und 100nm herausgestellt (22, 48).

Anfänglich wurde überwiegend als Radiotracer ^{99m}Tc -markiertes Schwefelkolloid verwendet, was jedoch keine optimale Identifikationsrate der SLN erbrachte, da Schwefelkolloide in ihrer Größe eine schlecht definierte Substanz sind und zum Teil Partikel mit einer Größe über 100nm aufweisen und somit schlechter aus dem Interstitium in die Lymphgefäße abtransportiert werden (43, 47). Daher wird zunehmend kolloidales ^{99m}Tc -markiertes Humanalbumin (Nanocoll, F. Nycomed, Amersham) zur Lymphszintigraphie benutzt. Dieses scheint hinsichtlich der Partikelgröße die besser definierte Substanz zu sein (9, 11, 33, 35, 43, 47), das Nanocoll weist zu 95% eine

Partikelgröße von unter 80nm auf (47). Ein weiterer Vorteil des Nanocolls ist die lange Verweildauer (bis zu 18 Stunden) in den LK, was einen längeren Abstand zwischen Lymphszintigraphie und Operation erlaubt (4, 33). Nachteile des Nanocolls sind die zeitintensive Präparation des Zwei-Komponenten-Kits bis zur einsatzbereiten Injektionslösung sowie die dann relativ kurze Haltbarkeit des markierten Produktes, dieses sollte innerhalb von 4 Stunden injiziert werden (47).

3.7 Beurteilungskriterien

Als SLN wird in der präoperativ durchgeführten Lymphszintigraphie jeder Lymphknoten gewertet, der folgende Kriterien erfüllt (44):

- eine von der Injektionsstelle wegführende, eigene Lymphbahn aufweist
- eine frühe Aktivitätsaufnahme zeigt
- eine hohe und persistierende Anreicherung besitzt
- eine Nähe zum Primärtumor zeigt

Dabei können pro Patient jeweils mehrere SLN vorliegen. Bei Patienten mit einem Primärtumor im Bereich des Rumpfes werden abschließend bei Nachweis von SLN im Bereich der Axillen auch statische Spätaufnahmen über dem Becken angefertigt sowie umgekehrt bei Nachweis der SLN inguinal auch Aufnahmen über den Axillen angefertigt, um einen weiteren Lymphabstrom in diese Gebiete jeweils sicher auszuschließen.

4 Ergebnisse

Bei den 166 untersuchten Patienten im angegebenen Zeitraum können mittels oben beschriebener präoperativer Lymphszintigraphie insgesamt 247 SLN identifiziert werden.

Bei 162 Patienten (97,6%) gelingt der SLN-Nachweis, pro Patient werden im Schnitt 1,5 SLN gefunden. Dabei ist die Erscheinungszeit der SLN sehr variabel, von 1 min p.i. bis zu 60 min. p.i. Die Erscheinungszeit ist unabhängig von der Lokalisation des MM.

Bei 4 Patienten (2,4%) gelingt die präoperative SLN Markierung nicht, da der erste Lymphknoten zu dicht an dem Primärtumor liegt und es so zu einer lokalen Überstrahlung kommt. Trotzdem wird in diesen Fällen der Versuch der SLN-Entfernung gemacht, indem zunächst intraoperativ der Primärtumor entfernt wurde und dann mit der Gammasonde versucht wird, den Ort der verbleibenden max. Radioaktivität aufzufinden, in der Vorstellung, dabei den SLN zu treffen. Das entfernte Gewebe wird histologisch aufgearbeitet, in allen 4 Fällen lässt sich dabei jedoch kein LK-Gewebe nachweisen.

In einem dieser vier Fälle ergibt sich histologisch die Diagnose eines dysplastischen Nävus, dieser ist im Bereich des Rückens lokalisiert. In den anderen Fällen liegt ein MM am Unterkiefer, ein MM liegt an der Schulter und ein MM liegt im Bereich des Rückens in Axillanähe.

Der Patient mit dem MM an der re. Schulter, bei dem der SLN aufgrund der lokalen Überstrahlung nicht sicher identifiziert und laut histologischem Ergebnis operativ nicht entfernt wurde, fiel in der postoperativen CT durch einen metastasenverdächtigen Lungenrundherd auf. Der Lungenrundherd wurde durch eine Lungenteilresektion entfernt, der Verdacht auf eine Lungenmetastase konnte histologisch nicht bestätigt werden. 5/04 fielen dann bei diesem Patienten multiple Hautmetastasen auf, ebenso Nachweis von Lungen-, Leber-, Nebennieren- sowie re. axillären LK- Metastasen. Im weiteren Verlauf zeigte sich bis 8/04 ein deutlicher Progress.

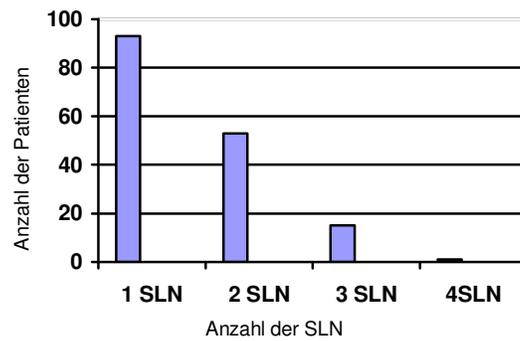
4.1 Lokalisation und Häufigkeit

1 SLN findet sich bei 93 Patienten (57,4%)

2 SLN finden sich bei 53 Patienten (32,7%)

3 SLN finden sich bei 15 Patienten (9,3%)

4 SLN finden sich bei 1 Patienten (0,6%)



Grafik 4: Häufigkeit der szintigraphisch nachgewiesenen SLN pro Patient

4.1.1 Patienten mit je einem SLN

Bei 93 Patienten kann jeweils nur ein SLN nachgewiesen werden, die Verteilung ergibt sich wie folgt:

Lokalisation des MM	1.SLN
7 x MM im Gesicht	6 x SLN im Kieferwinkel
	1 x SLN cervical
2 x MM am Schädel	1 x SLN cervical
	1 x SLN retroaurikulär
3 x MM an der Brust	2 x SLN Axilla
	1 x SLN infraclaviculär

2 x MM am Bauch	1 x SLN Axilla
	1 x SLN Leiste
19 x MM am Rücken	3 x SLN subscapulär
	13 x SLN Axilla
	3 x SLN Leiste
4 x MM an der Schulter	4 x SLN Axilla
21 x MM an der oberen Extremität	21 x SLN Axilla
35 x MM an der unteren Extremität	35 x SLN Leiste

4.1.2 Patienten mit je 2 SLN

Bei 53 Patienten können 2 SLN nachgewiesen werden, diese weisen jeweils eine eigene Lymphbahn auf und kommen zum Teil in unterschiedlichen Lymphabflussgebieten gelegen zur Darstellung.

Lokalisation des MM	1. SLN	2.SLN
5 x MM Gesicht	1 x bd. SLN präaurikulär	
	1 x bd. SLN cervical li.	
	2 x bd. SLN Kieferwinkel	
	1x 1 SLN li.präaurikulär	1SLN re. Kieferwinkel
1 x MM Schädel	1SLN re. occipital	1 SLN re. cervical
2 x MM Brust	1 x bd SLN re. Axilla	
	1 x 1 SLN li. Axilla	1 SLN re. Axilla
5 x MM am Bauch	1 x bd SLN re. Axilla	
	1 x bd. SLN re. Leiste	
	1 x 1 SLN re. Axilla	1 SLN li. Axilla
	1 x 1 SLN re. Leiste	1 SLN li. Leiste
	1 x 1 SLN Mamillarregion	1 SLN re. Axilla

18 x MM am Rücken	8 x 1 SLN re. Axilla	1 SLN li. Axilla
	2 x 1 SLN re. Leiste	1 SLN li. Leiste
	4 x bd. SLN gleiche Axilla	
	1 x bd. SLN gleiche Leiste	
	2 x 1 SLN Leiste	1 SLN Axilla
	1 x 1 SLN Axilla	1 SLN subpectoral
4 x MM an der Schulter	2 x bd. SLN gleiche Axilla	
	1 x 1 SLN re. Axilla	1 SLN li. Axilla
	1 x 1 SLN Axilla	1 SLN nuchal
4 x MM obere Extremität	4 x bd. SLN gleiche Axilla	
14 x MM untere Extremität	8 x bd. SLN gleiche Leiste	
	6 x 1 SLN Knie	1 SLN Leiste

4.1.3 Patienten mit je 3 SLN

15 Patienten weisen 3 SLN auf, jeweils mit eigener Lymphbahn bzw. in verschiedenen Lymphabflussgebieten.

Lokalisation MM	1.SLN	2.SLN	3.SLN
2 x MM Gesicht	1 SLN cervikal	1 SLN cervikal	1SLN cervikal
	1 SLN re.präaurikulär	2 SLN re. Kieferwinkel	
2 x MM Brust	2 x alle 3 SLN gleiche Axilla		
1 x MM Bauch	1 SLN re. Axilla	2 SLN re. Leiste	

8 x MM Rücken	1 x alle 3 SLN gleiche Axilla		
	1 SLN re. Axilla	1 SLN li. Axilla	1 SLN li. retroaurikulär
	1 SLN re. Leiste	2 SLN li. Leiste	
	1 SLN re. Axilla	1 SLN li. Axilla	1 SLN Rücken
	2 SLN re. Axilla	1 SLN li. Axilla	
	1 SLN li. Leiste	2 SLN li. Axilla	
	2 SLN re. Leiste	1 SLN re. Axilla	
	1 SLN re. Leiste	1 SLN. li. Leiste	1 SLN re. Axilla
1 x MM Schulter	2 SLN re. Axilla	1 SLN li. Axilla	
1 x MM untere Extremität	alle 3 SLN li. Leiste		

4.1.4 Patienten mit je 4 SLN

Bei einem Patienten zeigen sich vier SLN.

Lokalisation MM	1.SLN	2.SLN	3./4. SLN
MM untere Extremität	1 SLN li. Leiste	1.SLN li. Oberschenkel	2 SLN li. Knie

4.2 Operative Ergebnisse der SLN und Verlauf

Von den 162 Patienten, die präoperativ eine Lymphszintigraphie erhalten und bei denen ein bzw. mehrere SLN sicher identifiziert und markiert werden, können bei 153 Patienten (94,4%) intraoperativ die markierten SLN aufgefunden und entfernt werden. In 9 Fällen (5,6%) gelingt eine operative Entfernung des SLN nicht.

Bei 3 (1,9%) dieser 9 Patienten ist eine Exzision des SLN laut Operationsbericht technisch nicht möglich, da die markierten SLN bei 2 Patienten eine subscapuläre Lage aufweisen. Ein dritter Patient weist einen SLN re. inguinal auf.

Bei weiteren 6 dieser 9 Patienten (3,7%) ist intraoperativ der zuvor markierte SLN nicht auffindbar, dabei handelt es sich bei diesen Fällen fünfmal um eine Nachexzision bei voroperiertem MM und einmal um eine Primäroperation.

4.2.1 Klinischer Verlauf bei nicht gelungener Operation des SLN

Von den drei Patienten, bei denen eine Exzision der SLN technisch nicht möglich ist, erhält ein Patient eine adjuvante Immuntherapie und ein Patient wird mit einer kombinierten Immun-/Chemotherapie behandelt. Der dritte Patient bedarf keiner weiteren Therapie. Alle drei Patienten zeigen bis 10/04 einen unauffälligen Verlauf.

4.2.2 Klinischer Verlauf bei intraoperativ nicht auffindbarem SLN

Von den 6 Patienten, bei denen intraoperativ kein LK auffindbar ist, zeigen 2 Patienten im Erststaging suspekter Lungenrundherde. Ein Patient weist zusätzlich eine kutane Satellitenmetastase auf, der markierte SLN liegt li. cervical, hier wird eine Neck dissection durchgeführt, ohne dass LK Metastasen entdeckt wurden. Dieser Patient wird mit einer Polychemotherapie nachbehandelt und ist bis 10/04 im Verlauf unauffällig.

Der andere Patient erhält keine weitere Therapie, die Nachkontrollen bezüglich der suspekten Lungenrundherde sind unauffällig, so dass hier im Verlauf kein Metastasenverdacht mehr besteht.

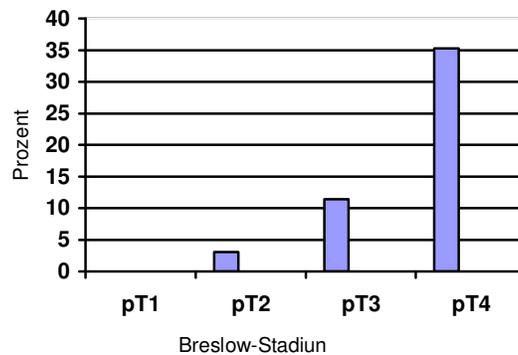
Bei den anderen Patienten gestaltet sich der Verlauf unauffällig.

4.3 Histologische Ergebnisse der SLN und Verlauf

Bei 153 Patienten (94,4%) von 162 lymphszintigraphisch markierten Patienten können intraoperativ der/ die zuvor markierten SLN gefunden und entfernt werden. Bei 9 Patienten (5,6%) gelingt eine operative Entfernung des zuvor markierten SLN nicht.

Bezogen auf die Tumordicke nach Breslow zeigt sich eine deutliche Zunahme der histologisch nachgewiesenen pos. SLN mit zunehmender Tumordicke. Im Stadium pT1 weist kein Patient einen pos. SLN auf, wohingegen im Tumorstadium pT4 35% der Patienten histologisch einen befallenen SLN zeigen. Detailliert zeigt sich folgende Verteilung:

pT1	5 Patienten	kein pos. SLN
pT2	65 Patienten	2 pos. SLN (3,1%)
pT3	70 Patienten	8 pos. SLN (11,4%)
pT4	17 Patienten	6 pos. SLN (35,3%)



Grafik 7: prozentuale Verteilung der pos. SLN in Bezug auf die Tumordicke (Einteilung nach Breslow)

Bei weiteren 9 Patienten ergibt sich in der postoperativen histologischen Aufarbeitung kein maligner Befund, die Patienten sind aber alle zuvor präoperativ einer Lymphszintigraphie unterzogen worden, der jeweils markierte SLN wird auch intraoperativ gefunden und entfernt. Diese Patienten werden zu den unten aufgeführten 135 Patienten mit neg. SLN (Gruppe A) zugezählt.

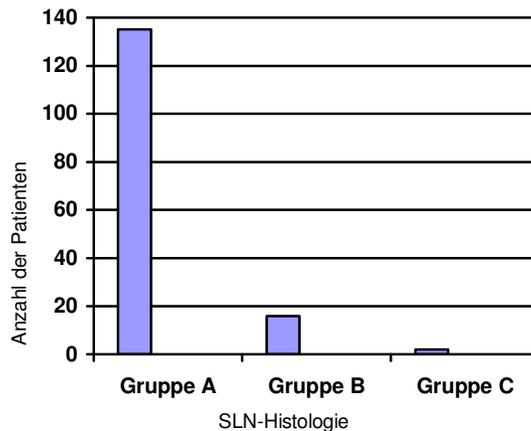
Die 153 Patienten, bei denen der SLN operativ entfernt werden kann, werden in folgende Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A Patienten mit histologisch neg. SLN
- Gruppe B Patienten mit histologisch pos. SLN
- Gruppe C Patienten, bei denen intraoperativ der vermeintliche SLN entfernt wird, histologisch dann jedoch kein Lymphknotengewebe nachweisbar ist.

Von diesen 153 Patienten weisen 135 Patienten (88,2%, Gruppe A) metastasenfremie SLN auf.

Bei 16 Patienten (10,5%, Gruppe B) wird eine Mikrometastasierung in den histologisch aufgearbeiteten SLN entdeckt.

Bei 2 weiteren Patienten (1,3 %, Gruppe C) wird intraoperativ der vermeintliche SLN entfernt, in der histologischen Aufarbeitung wird dann jedoch kein Lymphknotengewebe nachgewiesen, so dass der SLN hier nicht entfernt worden ist.



Grafik 6: Aufteilung der Patienten nach histologischem Ergebnis des SLN

4.3.1 Patienten mit neg. SLN (Gruppe A)

Von den 135 Patienten der Gruppe A mit neg. SLN werden 61 Patienten mit einer adjuvanten Immuntherapie behandelt, 2 Patienten werden mit einer Chemotherapie behandelt und 72 Patienten erhalten keine weitergehende Behandlung.

Von den 61 Patienten mit adjuvanter Immuntherapie lehnen 9 Patienten diese Behandlung ab, bzw. brechen die Behandlung vorzeitig ab. Insgesamt sind im initialen Staging bzw. im weiteren Verlauf 4 Patienten aus dieser Gruppe auffällig:

Ein Patient mit einem malignen Melanom re. scapulär mit neg. SLN, der 7/02 operiert worden war, hatte zusätzlich ein Aderhautmelanom 1983 in der Vorgeschichte. Dieser Patient wies in der Staginguntersuchung suspektere Rundherde in der Lunge und in der Leber auf, die insgesamt metastasenverdächtig waren. Der Leberrundherd wurde operativ entfernt und erwies sich histologisch als Hämangiom. Die Lunge wurde mittels PET untersucht, dabei ergab sich kein Hinweis auf Lungenmetastasen. Im weiteren Verlauf zeigten die Lungenrundherde auch bis 9/03 im CT keine Veränderung.

Ein Patient, der 2000 an einem li. claviculär gelegenen MM und je einem re. und li. axillär gelegenen SLN (beide neg.) operiert wurde, wurde im Verlauf 12 mal an Haut- sowie LK-Metastasen li. claviculär sowie li. axillär operiert, eine hämatogene Metastasierung zeigte sich bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

Ein Patient, initial mit einem MM des Stadium pT3 (li. paravertebral, 6/00 OP, neg. SLN bds. axillär) war in der ersten Staginguntersuchung unauffällig. 11/02 entwickelte der Patient eine Lungenmetastase, diese wurde operativ entfernt. 2/03 wurden dann Lebermetastasen nachgewiesen, 3/03 Nachweis kutaner und cerebraler Metastasen sowie Lebermetastasen. Der Patient verstarb 5/03.

Ein Patient wurde 11/00 mit einem MM li. am Handrücken und neg. SLN li. axillär operiert, bei diesem bestand 7/02 der Verdacht auf Lungenmetastasen sowie li. axilläre LK-Metastasen. Diese wurden durch eine radikale Lymphadenektomie entfernt, dabei waren 2 von 13 LK metastastisch befallen.

Des Weiteren fiel ein Metastasenkonglomerat der Leber auf, dies wurde histologisch als cholangiocelluläres Carcinom diagnostiziert, der Patient verstarb 2002.

Wie oben erwähnt, wird 2 Patienten eine Chemotherapie als Anschlussbehandlung empfohlen. Der eine Patient wies eine In-transit-Metastase auf, bei dem anderen Patienten bestand nach der CT der Verdacht auf multiple Lungenmetastasen, da sich in der CT multiple kleine subpleural gelegene Rundherde zeigten, die in ihrer Dignität nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, bei dem Malignom in der Krankengeschichte jedoch als metastasenverdächtig gewertet wurden. Diese wurden bis 3/04 mittels CT verlaufskontrolliert und zeigten keine Änderung und sind so vom Verlauf nicht mehr als metastasenverdächtig einzustufen.

Von den 72 Patienten, die keine Behandlung im Anschluss an die Operation erhalten, entwickelte ein Patient, der 5/00 an einem MM am li. Oberschenkel mit neg. SLN der li. Leiste und initial unauffälligem Staging im Verlauf 8/02 Lungenmetastasen, 11/02 erfolgte der Nachweis von metastasenverdächtigen Leberumrundherden, ab 1/03 zeigte sich eine Progredienz der Metastasen. Der letzte stationäre Aufenthalt des Patienten war 8/03, weitere Angaben sind nicht zu erheben.

4.3.2 Patienten mit nachgewiesener Mikrometastasierung (Gruppe B)

Bei den 16 Patienten der Gruppe B mit nachgewiesener Mikrometastasierung in den SLN wird anschließend bei 13 Patienten eine erweiterte Lymphadenektomie angeschlossen, hierbei sind bei allen 13 Patienten in den entfernten LK keine weiteren Metastasen nachzuweisen.

Bei einem Patienten wird aufgrund des hohen Alters von 84 Jahren auf eine anschließende Operation sowie eine systemische Therapie verzichtet. Ein Patient mit pos. SLN lehnt die erweiterte Lymphadenektomie ab, bei einem

weiteren Patient wird die Lymphadenektomie zurückgestellt und die inguinalen LK engmaschig sonographisch kontrolliert.

In 13 Fällen wurde das maligne Melanom primär operiert, in 3 Fällen handelt es sich um eine Nachresektion bei auswärts voroperiertem Melanom. 14 Patienten werden postoperativ nach der UICC-Klassifikation dem Tumorstadium III b zugeordnet, 1 Patient dem Stadium IIIc und ein Patient dem Stadium IV. Histologisch handelt es sich bei den Patienten in 10 Fällen um ein noduläres malignes Melanom, in je 3 Fällen um ein superfiziell spreitendes malignes Melanom und um ein malignes Melanom ohne weitere histologische Einteilung. 7 Patienten weisen in der präoperativen Lymphszintigraphie 1 SLN auf, 7 Patienten weisen 2 SLN auf und bei 2 Patienten werden 3 SLN nachgewiesen.

Allen Patienten mit pos. SLN (Ausnahme der 84 jährige Patient) wird eine zusätzliche systemische Therapie angeraten.

In 2 Fällen wird eine kombinierte Chemo-Immunotherapie empfohlen, in beiden Fällen ist dies von den Patienten abgelehnt worden.

In 10 Fällen wird zu einer adjuvanten Immuntherapie geraten, in einem Fall kombiniert mit einer Radiatio. Diese Therapieform ist von einem Patienten abgelehnt worden.

In 3 Fällen wird eine systemische Chemotherapie empfohlen, bei einem dieser Patienten liegt zusätzlich eine In-transit-Metastase vor, bei einem anderen Patienten handelt es sich um einen Zustand nach Nierentransplantation.

Das bei 15 Patienten dieser Gruppe durchgeführte Staging mit einer MRT-Untersuchung des Schädels sowie einer Computertomographie von Hals, Thorax, Abdomen und Becken ergibt bei 13 Patienten keinen Hinweis auf Organ- oder LK-Metastasen.

Bei einem Patienten kann diese Untersuchungen aufgrund einer ausgeprägten Klaustrophobie nicht durchgeführt werden, die Erstdiagnose des MM ist 2000 gestellt, bis 8/04 ist dieser Patient im weiteren Verlauf klinisch unauffällig.

Zwei Patienten mit pos. SLN fielen in der Staginguntersuchung auf. Bei einem Patienten zeigten sich in der CT des Thorax Lungenrundherde, die verdächtig auf Lungenmetastasen waren, diese wurden mittels Thorax-CT nachuntersucht und zeigten bis 10/04 keine Änderung, so dass vom Verlauf her kein Metastasenverdacht mehr besteht. Ein 2. Patient zeigte neben metastasenverdächtigen Lungenrundherden auch vergrößerte axilläre LK in der Thorax-CT.

Im Verlauf zeigten drei Patienten der Gruppe B mit pos. SLN eine auffällige Entwicklung:

Ein Patient wurde im Jahr 2002 operiert mit pos. SLN in der linken Leiste und 10 neg. LK in der durchgeführten erweiterten Lymphadenektomie, er wurde postoperativ mit einer adjuvanten Immuntherapie behandelt. Dieser Patient entwickelte 3/03 eine LK-Metastase in der linken Leiste und 6/03 eine Satellitenmetastase am linken Oberschenkel. Daraufhin wurde dieser Patient mit einer Chemotherapie behandelt. 8/04 wurden bei dem Patienten große LK-Metastasen li. iliacal diagnostiziert sowie multiple Hautmetastasen.

Ein Patient mit primärem MM re. retroaurikulär 9/01 wies initial 3 SLN re. cervical auf, wovon einer eine Mikrometastasierung zeigte. Daraufhin erfolgte eine Neck dissection mit neg. LK- Status. 7/02 entwickelte der Patient erneut eine re. cervicale LK-Metastase, die operativ entfernt wurde. 9/02 fiel ein maligner Perikarderguss auf, der Patient verstarb 10/02. Dieser Patient wies einen Zustand nach Nierentransplantation auf und war daher dauerhaft immunsupprimiert. Daher hatte er als nachfolgende Therapie eine modifizierte Chemotherapie erhalten.

Bei einem dritten Patient mit pos. SLN in der Leiste bei MM am Rücken fielen im initialen Staging bereits suspekter axilläre LK sowie suspekter Lungenrundherde auf. Der Patient wurde mit einer adjuvanten Immuntherapie behandelt. Dieser Patient entwickelte ab 3/02 progrediente Lungenmetastasen.

4.3.3 Patienten mit operativer Entfernung des vermeintlichen SLN (Gruppe C)

Bei den 2 Patienten, bei denen operativ der vermeintliche SLN entfernt wird, histologisch jedoch kein LK-Gewebe nachweisbar ist, werden beide mittels einer adjuvanten Immuntherapie nachbehandelt. Bei diesen beiden Patienten ist der Verlauf bis jetzt unauffällig.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den untersuchten 166 Patienten kann in der präoperativen Lymphszintigraphie bei 162 Patienten (97,6%) ein bzw. mehrere SLN nachgewiesen werden. Bei 4 Patienten (2,4%) gelingt der Nachweis aufgrund der Nähe zum Primärtumor in der präoperativen Lymphszintigraphie nicht.

Von den 4 Patienten, bei denen der Nachweis des SLN in der Lymphszintigraphie nicht gelingt, entwickelt ein Patient im Verlauf sowohl eine lymphogene als auch hämatogene Metastasierung.

Von den 162 Patienten mit nachgewiesenen SLN durch die präoperative Lymphszintigraphie gelingt bei 153 Patienten (94,4%) die operative Entfernung des SLN, bei 9 Patienten (5,6%) kann der zuvor markierte SLN operativ nicht entfernt werden. Von den 9 Patienten (5,6%), bei denen die operative Entfernung der SLN nicht gelingt, weist ein Patient im Verlauf eine Satellitenmetastase auf.

135 Patienten (88,2%) von den 153 Patienten, bei denen eine operative Entfernung des SLN gelingt, weisen einen neg. SLN-Status auf (Gruppe A). Vier dieser Patienten (3,0%) entwickeln einen progredienten Krankheitsverlauf, bei 2 Patienten (1,5%) entwickelt sich vor allem eine hämatogene Metastasierung bei initial unauffälliger Staginguntersuchung, 2 Patienten (1,5%) weisen eine lymphogene Metastasierung auf. Der eine dieser 2 Patienten weist im Verlauf multiple Hautrezidive im Operationsgebiet sowie multiple LK-

Metastasen im Gebiet des SLN auf. Der andere Patient entwickelt sowohl hämatogen entstandene Metastasen als auch LK-Metastasen im Gebiet des SLN. Somit zeigt sich bis 10/04 eine falsch-negativ Rate von 1,5%.

Bei 16 Patienten (10,5%) der 153 Patienten zeigt sich ein pos. SLN-Status (Gruppe B). Hiervon entwickeln im Verlauf 3 Patienten (18,8%) einen progredienten Krankheitsverlauf, obwohl in der erweiterten Lymphadenektomie die entfernten LK keine weitere Metastasierung aufwiesen.

Ein Patient weist schon im initialen Staging suspektes Lungenrundherde sowie suspektes axilläre LK auf. Der 2. Patient entwickelte vor allem LK-Metastasen li. inguinal im Abflussgebiet des SLN bei MM am li. Vorfuß, im Verlauf zeigten sich dann auch li. iliakale LK-Metastasen sowie multiple Hautmetastasen. Der 3. Patient entwickelte LK-Metastasen re. cervical ebenfalls im Gebiet des ehemaligen pos. SLN, im Verlauf zeigte sich ein maligner Pleuraerguss.

Die 2 Patienten (1,3%) der Gruppe C mit operativer Entfernung des vermeintlichen SLN zeigten einen unauffälligen Verlauf.

5 Diskussion

In den letzten 10 Jahren hat sich auf dem Gebiet der operativen Behandlung von malignen Melanomen ein neues Therapiekonzept entwickelt. Die elektive Lymphknotendissektion (ELND) wurde zugunsten der selektiven Lymphknotendissektion (SLND) verlassen, da sich bei der ELND bislang kein eindeutiger Vorteil für die Patienten ergab (4, 11, 44), wie bereits im Kapitel 2.2 erläutert. Vorteile der SLND ergeben sich durch das minimal invasive Operationsverfahren sowie durch ein exaktes Staging der dem Primärtumor zugehörigen Lymphregion. Dadurch ist zum einen eine exakte Einteilung der Patienten in die TMN-Klassifikation möglich, zum anderen ist durch die geringere Anzahl an zu untersuchenden Lymphknoten die immunhistochemische Untersuchung der Lymphknoten zum Nachweis von Mikrometastasen möglich (4, 44, 50). Die Tumordicke und das frühzeitige LK-Staging sind entscheidende prognostische Faktoren (47). Der SLN gilt heute als zuverlässiger Indikator für das Vorliegen einer regionären Metastasierung, wobei die SLND keinen Einfluss auf eine hämatogene Streuung ausübt (9, 43, 50). Bei Vorliegen von Mikrometastasen im SLN wird weiterhin die radikale Lymphknotendissektion der Lymphregion vorgenommen, weist der SLN keinen metastastischen Befall auf, erfolgt keine weitere Operation und dem Patienten bleibt eine möglicherweise komplikationsträchtige radikale Lymphknotendissektion erspart (9, 10, 39, 43, 44, 47).

Die Zuverlässigkeit des SLN ist zum einen durch die Genauigkeit der szintigraphischen und intraoperativen Lokalisation des SLN zu erklären, zum anderen durch die Sorgfältigkeit der histologischen Untersuchung durch Einsatz immunhistochemischer Methoden (47).

5.1 Nachweisbarkeitsrate

Bei 162 von 166 Patienten (97,6%) gelang in der präoperativen Lymphszintigraphie der Nachweis eines oder mehrerer SLN. In der Literatur

werden hier Werte zwischen 97-99% angegeben (10, 11, 14, 39, 43, 44). Dabei kann laut Literatur die Operation durch die Verwendung von Farbstoff (Patentblau) vereinfacht werden, die Operationszeit dadurch verkürzt (4, 14) sowie eine Steigerung der Identifizierungsrate um bis zu 10% (11) erreicht werden. Allerdings sollte auf die Anwendung von Patentblau im Gesicht-/ und Halsbereich verzichtet werden, da der Farbstoff schnell in tiefere Gewebsschichten diffundiert und so das Operationsgebiet unübersichtlich werden lässt, zusätzlich kann es durch den Farbstoff zu einer dauerhaften Tätowierung im angewandten Areal kommen (4). Eine sinnvolle Anwendung von Patentblau ist in solchen Fällen zu sehen, in denen der SLN in der präoperativen Lymphszintigraphie nicht abgrenzbar ist aufgrund seiner Nähe zum Primärtumor und der dadurch bedingten lokalen Überstrahlung. Hier kann die zusätzliche Injektion des Farbstoffes das Auffinden des SLN deutlich vereinfachen.

In unserer Untersuchung konnte bei 4 Patienten in der präoperativen Lymphszintigraphie kein SLN aufgrund der lokalen Überstrahlung markiert werden, in einem Fall lag der Primärtumor im Gesicht, so dass sich hier der Einsatz von Patentblau verbot. In den anderen drei Fällen lag der Primärtumor im Bereich der Schulter oder des Rückens, eventuell hätte die Anwendung von Patentblau das Problem gelöst.

Mit der Methode des SLN sind die Patienten mit okkultem LK-Befall von tumorfreien Patienten zu trennen, der SLN ermöglicht ein exaktes LK-Staging vor allem für Patienten im Tumorstadium I und II (4, 9, 10, 39).

Patienten mit tumorfreiem SLN müssen sich keiner weiteren operativen Therapie unterziehen, Patienten mit metastastischen Befall des SLN wird eine radikale Lymphadenektomie der zugehörigen Lymphregion empfohlen (39). In dem untersuchten Patientengut zeigten 135 Patienten (83,3%) einen negativen SLN-Status, diesen Patienten konnte eine möglicherweise komplikationsträchtige Operation erspart bleiben bei zugleich guter Aussage bezüglich der Krankheitsausbreitung und Prognose.

Von den 16 Patienten in unserer Untersuchung mit positivem SLN-Status wurden 13 Patienten einer radikalen Lymphadenektomie unterzogen, wobei sich in keinem der Fälle weitere LK-Metastasen zeigten. Diese Zahlen stimmen mit der Literatur überein, wonach bei Patienten mit pos. SLN und anschließender Lymphadenektomie in 0-30% weitere LK-Metastasen (4, 9, 11, 14, 39, 43) gefunden werden.

5.2 Der SLN in Korrelation zur Tumordicke

Die höchste diagnostische Wertigkeit des SLN ist bei malignen Melanomen mit mittlerer Tumordicke (1-4mm) zu finden. In diesem Stadium ist das Risiko für eine lymphogene Metastasierung relativ erhöht, wohingegen das Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen noch relativ gering ist, ab einer Tumordicke von 4mm steigt das Risiko für Fernmetastasen auf über 60% (28). Die zurzeit einzig kurative Option beim malignen Melanom ist die operative Entfernung, daher müssen neben dem Primärtumor auch alle befallenen Lymphknoten entfernt werden (28, 33).

Bezogen auf die Tumordicke zeigte sich in unserer Untersuchung wie auch in der Literatur (4, 9, 11, 14, 43) eine deutliche Zunahme der lymphogenen Mikrometastasierung in den SLN bei zunehmender Tumordicke, siehe Kapitel 4.3. Patienten im Stadium pT1 nach Breslow wiesen keine Mikrometastasierung auf, dies entspricht auch den Daten aus der Literatur (4, 11, 25, 43). Bei Patienten mit einer Tumordicke < 0,75mm kann daher auf eine SLND verzichtet werden (4, 11). 65 Patienten wiesen ein Stadium pT2 auf, darunter 2 Patienten mit einem pos. SLN (3,1%). Dem Stadium pT3 wurden 70 Patienten zugeordnet, 8 davon mit pos. SLN (11,4%). 17 Patienten wurden nach der Tumordicke dem Stadium pT4 zugeteilt, davon zeigten 6 Patienten (35,5%) einen Befall des SLN. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Zahlen aus der gängigen Literatur. Somit zeigt sich auch in unserer Untersuchung, dass das Risiko einer lymphogenen Metastasierung mit zunehmender Tumordicke zunimmt. Bei Patienten mit einer Tumordicke unter 0,75mm konnte kein Befall des SLN nachgewiesen werden.

Patienten mit einer Tumordicke über 0,75mm sollten sich einer SLND unterziehen, da in diesem Patientenkollektiv die Anzahl befallener SLN zunimmt und diese Patienten von einem exakten LK-Staging, der eventuell nachfolgenden radikalen Lymphadenektomie und einer gegebenenfalls nachfolgenden adjuvanten Immuntherapie profitieren (4, 43). Der SLN kann als zuverlässiger Indikator für das Vorliegen von lokalen LK-Metastasen gesehen werden (4, 43, 47, 50).

5.3 Falsch-negativ Rate

Die falsch-negativ Rate bezieht sich auf die Patienten, die trotz initial neg. SLN-Status im Verlauf der Erkrankung LK-Metastasen in den dem Primärtumor nachgeschalteten LK entwickeln. Die falsch-negativ Rate der SLND wird in der Literatur mit Werten unter 2% angegeben (9, 23, 25, 39, 43, 44, 47, 50).

In unserer Untersuchung entwickeln 2 von 135 Patienten (1,5%) mit neg. SLN im Verlauf (bis Oktober 2004) eine lymphogene Metastasierung. Der eine Patient war 11/00 an einem SSM am linken Handrücken primär operiert worden und es erfolgte die SLND in der linken Axilla. Der Tumor entsprach einem pT3N0M0 Stadium, im Anschluss an die Operation erfolgte eine adjuvante Immuntherapie. 7/02 entwickelte der Patient neben Lungenmetastasen auch eine LK-Metastase li. axillär. Im weiteren Verlauf traten dann noch Lebermetastasen hinzu.

Der andere Patient wurde ebenfalls 11/00 an einem SSM links supraclaviculär operiert. Es fand sich je ein neg. SLN rechts und links axillär. Die Operation in diesem Fall entsprach einer Nachexzision bei zuvor auswärts entferntem malignen Melanom. Der Tumor entsprach ebenfalls einem pT3N0M0 Stadium, es erfolgte ebenso die adjuvante Immuntherapie. 11/01 entwickelte der Patient eine subkutane Metastase im ehemaligen OP-Gebiet sowie links axilläre LK-Metastasen, bis 10/04 erfolgten 12 Operationen zum Entfernen von rezidivierenden LK-Metastasen links axillär sowie Hautrezidiven links claviculär. Dies entspricht einer falsch-negativ Rate von 1,5%, wobei der Nachuntersuchungszeitraum (bis Oktober 2004) für die einzelnen Patienten

unterschiedlich lang ist und so möglicherweise einige Patienten, die erst 2002 operiert wurden, im Verlauf noch Metastasen entwickeln. Bis zum jetzigen Zeitpunkt stimmt die falsch-negativ Rate in unserem Patientengut mit den Angaben in der Literatur überein.

In der Literatur wird diskutiert, ob möglicherweise vor allem die Patienten falsch-negative Ergebnisse aufweisen, die nicht primär operiert wurden, sondern bei denen eine Nachexzision mit SLND im zeitlichen Abstand zur primären Entfernung des MM erfolgte (11, 43). Bei diesen Patienten wurde der Radiotracer in einem Abstand von 0,5 -1 cm um die Exzisionsstelle, das heißt um die Narbe herum injiziert. Durch die im Vorfeld erfolgte Operation hat sich der Lymphabfluss aus diesem Gebiet möglicherweise geringgradig verändert, so dass der durch die Untersuchung markierte LK nicht dem ursprünglichen SLN entspricht (4, 11, 43). Daher sollte die Methode der SLND nicht angewendet werden bei Patienten, bei denen der Operationsdefekt primär mittels einer Hautverschiebe- oder Lappenplastik gedeckt wurde, die eine Hautverpflanzung erhielten oder bei denen zuvor der Herd mit mehr als 1,5 cm Sicherheitsabstand entfernt wurde (9, 44). Hier ist der eigentliche Lymphabfluss nicht mehr erhalten und der dann dargestellte SLN entspricht nicht dem wirklich ersten tumordrainierendem LK.

In den von uns untersuchten Fällen zeigte sich bei den 2 Patienten mit Entwicklung von LK-Metastasen trotz neg. SLN ein Fall, in dem es sich um eine Nachexzision handelt, bei dem anderen Patienten handelte es sich um eine primäre Operation, so dass wir diese These durch unsere Untersuchung nicht unterstützen können.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch der zeitliche Abstand bei einem zweizeitigen Vorgehen zwischen der Exzision des MM und der SLND. Hier sollte mindestens ein Abstand von 1 Woche eingehalten werden, da das postoperative Wundödem den Lymphabfluss beeinträchtigen kann und sich somit in der präoperativen Lymphszintigraphie nicht der wirkliche SLN detektieren lässt. Solange jedoch die primäre Entfernung des malignen Melanoms korrekt ausgeführt wurde (nur lokale Exzision ohne wesentlichen Sicherheitsabstand und nur oberflächliche Entfernung), ist die Aussagekraft des

markierten und entfernten SLN sowohl bei voroperierten Patienten als auch bei Patienten ohne Voroperation gleichzusetzen (28). Daher empfehlen einige Autoren die Exzision der verdächtigen Hautveränderung mit anschließender histologischer Aufarbeitung und im Anschluss daran - sollte sich der Verdacht des malignen Melanoms bestätigen und der Ausschluss von Fernmetastasen erfolgt sein - die Nachresektion mit entsprechendem Sicherheitsabstand und auch Entfernung des Gewebes bis zur Facie mit Aufsuchen des SLN und dessen Entfernung (28).

Eine weitere Erklärung für falsch-negative Ergebnisse ist möglicherweise das Vorliegen von Skip-Metastase. Nicht alle LK mit messbarer Aufnahme des Radiotracers sind SLN. Der Radiotracer kann den SLN passieren ohne aufgenommen zu werden und dann den benachbarten LK markieren. Dieses Phänomen tritt in unter 2% auf und ist wichtig für das Verständnis der Skip-Metastasen. Skip-Metastasen sind tumorpositive LK neben dem eigentlichen SLN, der selbst histologisch frei von Metastasen ist. Das Auftreten von Skip-Metastasen wird in der Literatur in weniger als 3% der Fälle beschrieben (18, 28).

In einer weiteren Studie wurden SLN von Patienten nachuntersucht, die mit der üblichen Technik (HE-Färbung und immunhistochemische Methoden (HMB 45, S100)) immunhistologisch aufgearbeitet worden waren und als mikrometastasenfrei gewertet wurden. Diese Patienten entwickelten jedoch im Verlauf regionale Lymphknotenmetastasen, so dass hier falsch-negative Befunde vorlagen. Die Nachuntersuchung der SLN, jetzt mittels der RT-PCR (reversen Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion) zeigte jedoch, dass ca. 70% der als metastasenfrei eingestuften SLN schon direkt postoperativ okkulte Mikrometastasen enthielten, die nur mit der üblichen immunhistochemischen Aufarbeitung nicht nachgewiesen werden konnten (42).

In unserer Untersuchung war ein Patient mit falsch-negativem Ergebnis und LK-Metastasen im Verlauf voroperiert, das maligne Melanom lag li. supraclaviculär. Hier konnte aufgrund der Lage des Primärtumor das Gewebe nicht, wie sonst in den übrigen Körperbereichen üblich, bis zur Fascie entfernt werden, die Exzision erfolgte innerhalb des subkutanen Fettgewebes, um die großen

Gefäße und Nerven zu schonen. Vielleicht ist auch dieser Faktor mitverantwortlich für die Entwicklung der Rezidive im Operationsgebiet sowie die LK-Metastasen li. axillär (43).

5.4 Untersuchungsmethode

Ein großer Vorteil der SLND ist der geringe operative Aufwand durch die minimal-invasive Methode und somit auch die deutlich geringere Komplikationsrate gegenüber der radikalen Lymphadenektomie (2, 14, 43, 50). Dies führt auch zu einer deutlichen Kostenersparnis gegenüber der früher durchgeführten radikalen Lymphadenektomie bei fast allen Patienten (2, 14). Bei geübter Handhabung der Gammasonde ist bei entsprechender Lage der SLN durch einen kleinen Hautschnitt in lokaler Betäubung zu entfernen (2, 4, 14). Dadurch ist dieses Vorgehen auch bei ambulanten Patienten möglich (4), wodurch die Kosten gesenkt werden können (48, 50). Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die hohe Akzeptanz durch die Patienten (10), so dass sich selbst Patienten mit nur dünnen Melanomen diesem doch sehr exakten LK-Staging unterziehen. Des Weiteren können durch das exakte Tumor- und LK-Staging die Patienten herausgefiltert werden, die möglicherweise von einer adjuvanten Immuntherapie profitieren. Diese Therapieform hat teils erhebliche Nebenwirkungen und trägt nicht zweifelsfrei zu einer Prognoseverbesserung bei, so dass Patienten mit geringer Tumordicke und metastasenfremen LK diese Therapie auch erspart bleiben kann, was zu einer deutliche Verbesserung der Lebensqualität führt (10, 43).

Der besondere Wert der präoperativen Lymphszintigraphie liegt in drei wesentlichen Punkten. Erstens gibt es ungewöhnliche und so nicht zu erwartende Lymphabflusswege, die alle genau aufgezeigt, markiert und somit operiert werden können, zweitens kann die Lage des SLN präzise bestimmt werden und schon präoperativ eine Eingrenzung des Gebietes vorgenommen werden, in dem der SLN lokalisiert ist (14). Drittens ist auch eine Identifikation von In-transit-Knoten möglich (14). Vor allem maligne Melanome im Gesicht

oder am Rumpf weisen oft nicht erwartete Lymphabflusswege auf, die mit dieser Untersuchung alle genau aufgezeigt werden (10, 42). All dies sind Voraussetzungen für eine einfache und gewebeschonende Operation ohne wesentliche Komplikationen (14).

Morton (31) benutzte zur intraoperativen Lokalisation des SLN die Injektion von Farbstoffen in die Tumorumgebung. Der Abtransport der Farbstoffe geschieht über das Lymphsystem und markiert so den ersten Lymphknoten. Insgesamt ist diese Methode jedoch sowohl mit operativen Schwierigkeiten als auch mit methodisch bedingten Problemen behaftet, so dass mit Hilfe von Farbstoffen nur eine Nachweisrate von ca. 30 - 80% (10, 31, 43) gelingt.

Daraufhin wurde von Alex und Krag 1993 erstmals die radioaktive Markierung des SLN in einer präoperativ durchgeführten Lymphszintigraphie mit Tc-markiertem Schwefelkolloid eingeführt und das intraoperative Aufsuchen des SLN mittels einer Gammasonde (1). In Kombination mit der intraoperativen Verwendung der Gammasonde konnte so die Sensitivität der Methode weiter gesteigert werden, so dass heute in der Literatur Nachweisraten von 97-99% (10, 11, 14, 43, 44) angegeben werden.

Die zur Lymphszintigraphie eingesetzten radioaktiv markierten Substanzen sollen den normalen Abfluss der Lymphe darstellen. Nach Migration aus dem Interstitium in die entsprechenden Lymphgefäße wird die Substanz in die ins Lymphsystem zwischengeschalteten LK transportiert. Dort verbleibt sie mechanisch durch trapping oder durch Phagozytose. Bei Verwendung der Radiotracer ist lediglich sehr selten bei metastatisch völlig zerstörtem Lymphknoten eine fehlende Phagozytose der Substanz in den LK beschrieben, so dass der SLN dann der Detektion entgeht (48).

Kolloide sind besonders geeignet, da sie zu einem hohen Maß in den LK phagozytiert werden und der Transport der Kolloide von deren Größe abhängt und somit relativ gut zu steuern ist (48, 49).

Der verwendete Radiotracer sollte zu einem großen Anteil möglichst schnell über das Lymphsystem vom Injektionsort abtransportiert werden, die Lymphbahn deutlich darstellen und dann in dem ersten Lymphknoten weitestgehend akkumulieren (22, 48). Dabei ist bekannt, dass große Partikel

über 500 nm nur sehr langsam abtransportiert werden, wohingegen kleine Partikel sehr rasch abtransportiert werden, dafür aber auch rasch aus dem LK weitertransportiert werden (22, 48). Zu kleine Partikel unter 4nm penetrieren die Kapillarmembran und werden dadurch nur ungenügend über das Lymphsystem transportiert, zu große Partikel verbleiben im Interstitium (48). Tc-99m-markierte Kolloide mit einer Teilchengröße von ca. 20 bis 100 nm haben sich als ideal erwiesen (48). Nachdem zunächst Tc- markierte Schwefelkolloide zur Darstellung des SLN benutzt wurden, zeigte sich bald Tc-markiertes kolloidales Humanalbumin als die besser definierte Substanz (43) hinsichtlich der Partikelgröße. Dadurch konnte eine höhere Nachweisrate des SLN erreicht werden (47), da für das kolloidale Humanalbumin eine durchschnittliche Größe von < 85 nm angegeben ist, wohingegen die durchschnittliche Größe für Schwefelkolloide bei >100 nm liegt. Das führt zu einem schlechteren Abtransport der Schwefelkolloide aus dem Interstitium in das Lymphsystem (47). In unserer Klinik verwenden wir zur präoperativen Lymphszintigraphie kolloidales Tc-99m-markiertes Humanalbumin (Nanocoll, Fa. Nycomed Amersham).

Wichtig für eine exakte präoperative Lymphszintigraphie und somit für eine exakte Lokalisation des SLN sind neben der Wahl eines geeigneten Radiotracers die exakte Injektion des Radiotracers sowie eine angepasste Dosierung, je nach zeitlichem Abstand zwischen der Lymphszintigraphie und der Operation (22). In unserer Klinik wird die Lymphszintigraphie am Morgen der Operation angefertigt, nach Beendigung der Untersuchung geht der Patient dann direkt mit den Unterlagen zur Operation, so dass der zeitliche Abstand je nach Dauer der Untersuchung zwischen 2-4 Stunden liegt. Der Vorteil liegt zum einen in dem für den Patienten schnelleren Ablauf, zum anderen muss nicht am Operationstag nachinjiziert werden und es besteht die zeitliche Nähe zwischen Untersuchung und Operation für den Fall der Nachfrage durch den Operateur. Die Operation direkt im Anschluss an die Lymphszintigraphie erweist sich einerseits günstig hinsichtlich der Akkumulation der Partikel, andererseits zeigte

sich eine hohe Zählrate im SLN im Vergleich zur Umgebung (14), was die Operation erleichtert.

Für die Sensitivität der Methode spielt der zeitliche Abstand zwischen Szintigraphie und Operation keine Rolle. Nach neueren Studien muss auch bei einer Operation 24 Stunden nach Anfertigung der Lymphszintigraphie nicht erneut nachinjiziert werden, da die Restaktivität bei geeigneter Wahl der Gammasonde zur sicheren Detektion des SLN ausreicht, was die Kosten der Methode weiter senkt und für die Patienten auch wesentlich angenehmer ist (9, 14, 28, 43). Als Vorteil der Operation am folgenden Tag wird in einigen Studien die geringere Radioaktivität am Injektionsort genannt und somit bei Nähe zwischen Primärtumor und SLN das Auffinden des SLN vereinfacht durch eine geringere lokale Überstrahlung. Zusätzlich wird eine geringere Radioaktivität in den Nicht-SLN erreicht, was wiederum das Auffinden des SLN erleichtert (28).

Eine erhöhte Strahlenexposition ist für das Personal im Operationssaal/ in der Pathologie nicht nachzuweisen, auf den jeweils getragenen Fingerringdosimetern konnte keine messbare Strahlung registriert werden (4, 9, 14, 43). Die Strahlenexposition des Chirurgen liegt deutlich unter der vom nuklearmedizinischen Personal (43), die Dosisleistung in 50 cm Abstand von der Injektionsstelle beträgt etwa $0,1 \mu\text{Sv/h}$ (22 Stunden nach Injektion von $40 \text{ MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc-Nanokolloid}$) (44). Nach Hochrechnung beträgt die Strahlenexposition des Personals im Operationssaal und in der Pathologie unter 1mSv/Jahr . Aufgrund dieser Ergebnisse sind keine weiteren Strahlenschutzmaßnahmen nötig (44).

In einer anderen Studie wurde die Ganzkörperstrahlenexposition für den Operateur mit $0,2 \mu\text{Sv/Patient}$, für das OP-Personal mit $0,4 \mu\text{Sv/Patient}$ und für den Pathologen mit $0,3 \mu\text{Sv/Patient}$ angegeben. Selbst bei häufiger Durchführung dieser Operation/histologischen Aufarbeitung der Präparate ist von einer sehr geringen Strahlenexposition des Personals auszugehen, so dass dieses nicht zur Gruppe der beruflich strahlenexponierten Personen gezählt wird (22). Der Grenzwert für berufliche strahlenexponierte Personen liegt laut

Strahlenschutzverordnung bei 20 mSv/Jahr. Die effektive Dosis für den Patienten bei einer SLN-Szintigraphie wird bei einer intrakutanen Injektion von 80 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid mit $<0,5$ mSv angegeben (22).

Trotzdem sollte das Personal auf den Umgang mit radioaktivem Material hingewiesen werden, aus Gründen des Strahlenschutzes muss darauf geachtet werden, dass es zu keiner Kontamination oder Verschleppung von Radioaktivität kommt (22).

5.5 Problemfälle

Bei drei Patienten war technisch die Exzision des SLN nicht möglich, bei zwei dieser Patienten kam der SLN subscapulär zur Darstellung. Hier ist möglicherweise der Radiotracer während der präoperativen Lymphszintigraphie nicht streng intracutan appliziert worden, so dass er über tiefer gelegene Lymphbahnen zu tiefer liegenden Lymphknoten transportiert worden ist (22). Eine Entfernung dieser SLN hätte zu einer tiefgreifenden Operation geführt und dem Stagingcharakter der SLND nicht entsprochen (35, 36).

Bei sechs Patienten konnte der zuvor markierte SLN intraoperativ nicht aufgefunden werden. Dabei handelte es sich in 5 Fällen um Nachoperationen. In drei Fällen waren die zuvor markierten LK in der Kopf-Halsregion lokalisiert. Hier kann zum einen die präoperative Markierung fehlerhaft gewesen sein, da es aufgrund der Nähe zum Applikationsort zu lokalen Überstrahlungen und Überlagerungen gekommen ist (4, 22, 43), zum anderen ist der Lymphfluss im Gesichts-/ Halsbereich schwierig (9). Auch ist denkbar, dass hier durch die Voroperation der Lymphfluss geändert worden ist, und der markierte LK nicht dem eigentlichen SLN entspricht (4, 11, 43).

Bei zwei Patienten ist zwar operativ der vermeintliche SLN entfernt worden, in der histologischen Aufarbeitung kam dann jedoch kein LK-Gewebe zur Darstellung. Möglicherweise sind hier in der Szintigraphie Intervall-Lymphknoten markiert worden, die während der Operation (bedingt durch den kurzen Abstand zwischen Lymphszintigraphie und Operation) zwar noch eine

Akkumulation der Radiotracer zeigen, jedoch gar keinem richtigen Lymphknoten entsprechen.

Als Intervall-LK werden Anreicherungen in der Lymphszintigraphie beschrieben, die nach kurzer Zeit nicht mehr nachzuweisen sind. Die Bedeutung dieser LK ist noch nicht geklärt und der Nachweis von Intervall-Lymphknoten bereitet Interpretationsschwierigkeiten. In der Literatur werden Intervall-LK in bis zu 6% der Lymphszintigraphien nachzuweisen. Sie sind gehäuft bei voroperierten Patienten zu finden und entsprechen möglicherweise keiner Filterstation im eigentlichen Sinne. Möglicherweise handelt es sich bei Intervall-LK auch nur um lakunenartige Aussackungen der Lymphgefäße, in denen der Radiotracer für kurze Zeit akkumuliert, ein Phänomen, das durch die inhomogene Partikelgröße der Radiotracer erklärt werden kann. Oder aber es handelt sich doch um Lymphknoten im eigentlichen Sinn, die zwischen Primärtumor und eigentlicher Lymphknotenstation liegen und doch „Sentinel-Charakter“ aufweisen (4, 43).

5.6 Fehlerquellen

Mögliche Fehlerquellen beim Nachweis des SLN mittels präoperativer Lymphszintigraphie und intraoperativer Gammasondenmessung können in vielerlei Hinsicht auftreten. Bei der Auswahl der Patienten, die für eine SLN-Diagnostik in Frage kommen, sollte auf die möglicherweise vorausgegangene Entfernung des MM geachtet werden. Hier sollte der Sicherheitsabstand nicht mehr als 1,5 cm betragen und der entstandene Defekt sollte nicht mittels Verschiebe- oder Lappenplastik gedeckt worden sein (9, 11).

Während der präoperativen Lymphszintigraphie ist auf eine korrekte intrakutane Applikation des Tracers zu achten. Durch eine zu tiefe Injektion kann es zur Detektion tiefer gelegener LK kommen, die dann nicht mehr dem SLN entsprechen. Durch den teils hohen Druck in der Spritze kann es zu Kontaminationen auf der Haut des Patienten kommen, dies ist durch Benutzung eines Lochtuchs zu vermeiden (22).

Die Aufnahmeserie darf erst dann beendet werden, wenn alle sichtbaren Lymphbahnen einen Endpunkt erreicht haben (44), der Untersucher den SLN ganz sicher gefunden hat und sich über die Lage des SLN im Klaren ist sowie alle möglichen Lymphabflussgebiete auf das Auftreten eines SLN betrachten worden sind (22). Je nach Verlauf der Lymphbahn ist eine rasche Änderung der Kameraeinstellung erforderlich, um in den frühen Serien die Ankunft der Lymphbahn in den Lymphknoten zu dokumentieren, da sich der SLN unter anderem durch eine eigene Lymphbahn definiert (43). Ein weiteres Problem kann auftreten, wenn sich der SLN nahe dem malignen Melanom befindet. Hier kann es zu einer Überstrahlung der SLN durch die Injektionsstelle kommen, so dass der SLN nicht davon zu trennen ist. Des Weiteren können tumornahe SLN durch die Bleiabdeckung überdeckt werden (22). Hier ist nach der operativen Entfernung der Injektionsstelle/ des Tumors das intraoperative Messen des OP-Gebietes mit der Gammasonde entscheidend, da eine verbleibende Radioaktivität auf noch verbliebene SLN hinweisen (4, 14, 33, 44). Der unzureichende Umgang mit der Gammasonde wird als weitere Fehlerquelle genannt (22), ist jedoch sehr schnell und einfach zu erlernen, so dass sich hier nur eine kurze Lernkurve ergibt (4). Von entscheidender Bedeutung für eine Minimierung der falsch-negativ Rate ist die gute Kommunikation zwischen den Nuklearmedizinern, dem Operateur und den Pathologen (22, 39, 42).

6 Zusammenfassung

Das maligne Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor, der frühzeitig lymphogen metastasiert. Eine komplette Entfernung der Lymphknoten der drainierenden Lymphregion war daher lange Zeit Standard in der Therapie. In den letzten Jahren hat sich die Sentinel-Lymphknotendisektion (SLND) des morphologisch unauffälligen Schildwächter-Lymphknotens (SLN) als das geringer mutilierende Vorgehen in der Behandlung des malignen Melanoms erwiesen und durchgesetzt.

Der Sentinel-Lymphknoten entspricht dem ersten Lymphknoten, über den das maligne Melanom drainiert wird, das heißt, im Frühstadium einer lymphogenen Metastasierung werden hier die ersten Mikrometastasen erwartet. Da bereits Patienten mit einem frühen Tumorstadium Mikrometastasen in den Lymphknoten aufweisen, sollte die SLND zur Differenzierung der Patienten dienen, die klinisch zwar noch einem Stadium I und II (nach DDG) zuzuordnen sind, pathohistologisch jedoch bereits einem Tumorstadium III entsprechen. Nur diese Patienten werden einer radikalen Lymphadenektomie zugeführt. Durch die SLND ist ein frühes und exaktes Lymphknotenstaging zu erreichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wertigkeit der SLND an Patienten mit malignem Melanom, die in der Hautklinik in Minden behandelt wurden, zu überprüfen.

Mit der präoperativen Lymphszintigraphie und der intraoperativen Gammasondenmessung wird die Lokalisation des SLN mit einer hohen Treffsicherheit erreicht.

Die von uns durchgeführte präoperative Lymphszintigraphie wies in 97,6% den SLN nach, in 94,4% konnten die SLN von den Kollegen während der Operation gut und sicher mit der Gammasonde detektiert werden. Dabei stimmt unsere Nachweisrate mit den in der Literatur angegebenen Werten überein. Es zeigten sich jedoch auch Probleme im Nachweisen sowie Auffinden des SLN im Kopf-Hals-Bereich sowie axillär durch die Nähe zwischen Primärtumor und dem SLN. Hier ist in einigen Fällen die zusätzliche Injektion von Patentblau zu überlegen

Des Weiteren sind einige Lymphknoten durch ihre Lage operativ nicht zu entfernen.

Die Zuverlässigkeit des SLN-Konzeptes ergibt sich durch die Genauigkeit der szintigraphischen und intraoperativen Lokalisation des SLN, der sorgfältigen intraoperativen Präparation sowie der immunhistologischen Aufarbeitung und ist nur durch eine gute Zusammenarbeit zwischen Nuklearmedizinern, Hautärzten und Pathologen zu gewährleisten.

Der Vorteil für die Patienten, die zum einen einer radikalen Lymphadenektomie entgehen und zum anderen frühzeitig weiteren Therapieformen zugeführt werden, ist unumstritten und bietet einen Gewinn an Lebensqualität.

7 Literaturverzeichnis

1. **Alex** J.C., Krag D.N.: Gamma probe guided localisation of lymph nodes. Surg Oncol 2 (1993) 137-143
2. **Allan** R.: Sentinel node localization: do or dye alone? Br J Radiology 74 (2001) 475-477
3. **AWMF**-Leitlinien-Register, Nr. 032/024 Malignes Melanom
4. **Bachter** D., Starz H., Volkmar Ch., Vogt H., Büchels H., Balda B.R.: Die Sentinel-Lymphonodektomie beim malignen Melanom. Der Nuklearmediziner 4 (1999) 245-252
5. **Balch** C.M.: The role of elective lymph node dissection in melanoma: Rationale, results and controversies. J Clin Oncol 6 (1988) 163-172
6. **Bastuji-Garin** S., Diepgen T.L.: Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. Br J Dermat (2002) 146 (Suppl.61) 24-30
7. **Blum** A., Bauer J., Rassner G., Garbe C.: Früherkennung von Hautkrebs. Der Onkologe 8 (2002) 1064-1071
8. **Blum** A., Garbe C.: Epidemiologie, Prävention und Nachsorge maligner Melanome. Der Onkologe 7,1 (2001) 18-35
9. **Büchels** H.K., Bachter D., Vogt H.: Sentinel-Lymphadenektomie beim malignen Melanom. Chirurg 69 (1998) 701-707
10. **Büchels** H.K., Vogt H., Bachter D.: Szintillationssondengesteuerte Sentinel-Lymphadenektomie beim malignen Melanom. Chirurg 68 (1997) 45-50
11. **Büchels** H.K., Vogt H., Starz H., Bachter D.: Melanom, Ergebnisse mit dem „Sentinel node“. Zentralbl Chir 125 (2000) 810-812
12. **Cabanas** R.M.: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 39 (1977) 456-466
13. **Deutinger** M.: Malignes Melanom der Haut. ACO-Manual

14. **Dresel S.**, Weiss M., Heckmann M., Rossmüller B., Konz B., Tatsch K., Hahn K.: Diagnostik des »Sentinel Lymph Node « bei malignen Melanom: präoperative Lymphszintigraphie und intraoperative Sondenmessung. Nuklearmedizin 37 (1998) 177-182
15. **Duale Reihe** Dermatologie, Hrsg. Ernst G. Jung
16. **Garbe C.**: Primäre Diagnose, Ausbreitungsdiagnostik und Prognoseschätzung des malignen Melanoms. Der Onkologe 2,5 (1996) 441-448
17. **Garbe C.**: Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome und Identifikation von Risikopersonen im deutschsprachigen Raum. Der Hautarzt 46,5 (1995) 309-314
18. **Godallas C.V.**, Berman C.G., Lyman et al : The identification and mapping of melanoma regional nodal metastases- minimally invasive surgery for the diagnosis of nodal metastases. Am Surg 61 (1995) 97-101
19. **Grin-Jorgensen C.M.**, Rigel D.S., Friedmann R.J.: The worldwide incidence of malignant melanoma. In Balch CM et al, Cutaneous melanoma, JB Lippincott, Philadelphia 27-39
20. **Gutzmer R.**, Kaspari M., Grimmelmann I., Kapp A., Brodersen J. P.: Aktuelle Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Melanompatienten. Niedersächsisches Ärzteblatt 10 (2002)- Praxis
21. **Hauschild A.**, Eiling S., Lischner S., Haacke T.C., Christophers E.: Sicherheitsabstände bei der Exzision des primären malignen Melanoms. Der Hautarzt 52 (2001) 1003-1010
22. **Heidenreich P.**, Bares R., Brenner W., Grünwald F et al.: Verfahrensanweisung für die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten (sentinel lymph node; SLN)-Diagnostik. Nuklearmedizin 40 (2001) 98-101
23. **Heidenreich P.**, Vogt H., Bachter D., Büchels H., Steinfeld D., Wawroschek F., Wengenmair H., Wagner Th.: Das Konzept des Wächterlymphknotens: Stand und klinische Bedeutung. Dt. Ärzteblatt 98, 9 (2001)
24. **Hocksha C.S.**, Meijer S., Van Lingen A., Teule G.J.J.: radioguided sentinel node biopsy in cutaneous melanoma. J Nucl Med 355 (1994) 224

25. **Hohenberger W.**, Göhl J., Altendorf-Hofmann A., Meyer Th.:
Lymphknotendissektionen beim malignen Melanom. *Chirurg* 67 (1996) 779-787
26. **Koh H.K.**: Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 325 (1991) 171-182
27. **Kölmel K.F.**, Lippold A., Kulle B., Veltmaat S., Stoltenberg M., Seebacher C.: Zur Sterblichkeit am kutanen invasiven malignen Melanom. *Hautarzt* 52 (2001) 211-218
28. **Kropp J.**, Stein A., Hackert I., Sebastian G., Meurer M., Grüning T., Liepe K., Pinkert J., Franke W.-G.: accuracy of the intra-operativ radioguided localization of the sentinel lymph node (SLN) 24 hours after lymphoscintigraphy in patients with malignant melanom. *Nuklearmedizin* 41 (2001) 86-90
29. **Marks R.**, Kopf A.W.: Cancer of the skin in the next century. *J Dermatol* 34 (1995) 445-447
30. **Milton G.W.**, Shaw H.M., mc Carthy Wh. et al: Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. *Br J Surg* 69 (1982) 108-111
31. **Morton D.L.**, Duan-Ren W., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127 (1992) 392-399
32. **Peters A.**, Lippold A., Hundeiker M.: Melanommetastasen nach 10 und mehr Jahren Erscheinungsfreiheit. *Der Hautarzt* 48,5 (1997) 311-317
33. **Pijpers R.**, Collet G.J., Meijer S., Hoekstra O.S.: The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 22 (1995) 1238-1241
34. **Reintgen D.**, Druse C.W., Wells K.: The orderly progression of melanoma nodal metasis. *Ann Surg* 220 (1994) 759-767
35. **Rettenbacher L.**, Koller J., Kässmann H., Holzmannhofer J., Rettenbacher Th., Galvan G.: Reproducibility of lymphoscintigraphy in cutaneous melanoma: can we accurately detect the sentinel lymph node by expanding the tracer injection distance from the tumor site? *J Nucl Med* 42 (2001) 424-429

36. **Roosendaal** G.K., de Vries J.D.H., van Poll D., Jansen L., Schraffordt Koops H., Nieweg O.E., Kroon B.B.R.: Sentinel nodes outside lymph node basins in patients with melanoma. *Br J Surg* 88 (2001) 305-308
37. **Schneebaum** S., Even-Sapir E., Cohen M., Shacham-Lehrmann H., Gat A., Brazovsky E., Livshitz G., Stadler J., Skornick Y.: Clinical applications of gamma-detection probes- radioguided surgery. *Eur J Nucl Med* 26 (Suppl) (1999) 26-35
38. **Schwipper** V.: Malignes Melanom der Kopf-Hals-Region. *Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie* 4,7 (2000) 177-186
39. **Stadler** R., Eich D.: Management of regional metastases. *Clin Exp Dermatol*, 25, 69 (2000) 490-496
40. **Tronnier** M., Garbe C., Bröcker E.B., Stadler R., Steinkraus V., Soyer H.P., Wolff H.H.: Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome. *Hautarzt* 48, 10 (1997) 720-729
41. **Van der Veen** H., Hoeksha C.S., Paul M.A., Cuesta P.M.A., Meijer S.: Gamma probe guided sentinel node biopsy to select patients for lymphadenectomy. *Br J Surg* 81 (1994) 1769-1770
42. **Vidal-Sicart** S., Pons F., Puig S., Ortega M., Vilalta A., Martin F., Rull R., Palou J., Castel T.: Identification of the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma: what are the reasons for mistakes? *Eur J Nucl Med* 30 (2003) 362-366
43. **Vogt** H., Bachter D., Büchels H.K., Wengenmair H., Dorn R., Heidenreich P.: Nachweis des SLN mittels präoperativer Lymphszintigraphie und intraoperativer Gammasondenmessung beim malignen Melanom. *Nuklearmedizin* 38 (1999) 95-100
44. **Vogt** H., Wengenmair H., Kopp J., Dorn R., Gröper S., Heidenreich P.: Der Sentinel-Lymphknoten (SLN): prä- und intraoperative nuklearmedizinische Diagnostik. *Der Nuklearmediziner* 4 (1999) 232-242
45. **Volkenandt** M., Schmidt M., Konz B., Gummer M., Hein R., PLewig G., Hölzel D.: Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Der Hautarzt* 50,7 (1999) 470-478

46. **Waldmann** V., Bock M., Jäckel A., Deichmann M., Dockendorff K., Näher H.: Pathogenese des malignen Melanoms, Molekularbiologische Aspekte. Der Hautarzt 50,6 (1999) 398-405
47. **Weiss** M., Konz B., Schmidt-Weendtner M.H., Sander C., Dresel S., Tatsch K., Volkenandt M., Hahn K.: Metastases in patients with malignant melanoma despite of negative sentinel lymph node: Has the concept to be changed? Nuklearmedizin 39 (2000) 214-217
48. **Weiss** M., Schmid R.A., Kunte C., Konz B., Hahn K.: SLN-Detektion bei Melanom. Nuklearmedizin 1 (2004) 10-15
49. **Wilhelm** A.J., Mijnhout G.S., Franssen E.J.: Radiopharmaceuticals in sentinel lymph node detection- an overview. Eur J Nucl Med 26 (Suppl) (1996) 36-42
50. **Zimmermann** Th., Andresen S., Schmitt H., Padberg W.: Der Wert der elektiven Lymphknotendissektion beim Extremitäten- und Körperstamm-Melanom. Zentralbl Chir 126 (2001) 279-282

Danksagung

Herrn Professor Dr. W.- D. Reinbold, Leiter des Instituts für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin des Klinikums Minden, gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. R. Stadler, Leiter der Hautklinik am Klinikum Minden, gilt mein besonderer Dank für die gute Zusammenarbeit, die Überlassung der Patienten und die Einsicht in die Patientenakten.

Durch die Mitarbeiter und Kollegen des Instituts für Diagnostischen Radiologie und Nuklearmedizin und der Hautklinik habe ich jederzeit freundliche Unterstützung erfahren, dafür danke ich.

Danken möchte ich auch meinen Eltern für die Unterstützung und Betreuung während der Verfassung dieser Arbeit.

