

Aus der Fachklinik Hornheide Münster  
Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
- Leitender Arzt: Prof. Dr. med. Dr. dent. V. Schwipper -

**Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie  
bei malignen Melanomen in der  
Kopf-Hals-Region**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des *doctor medicinae*

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Osinga, Johannes  
aus Hengelo / Niederlande

2011

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

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

**1. Berichtstatter:** Univ.-Prof. Dr. med. C. Sunderkötter

**2. Berichtstatter:** Prof. Dr. med. Dr. dent. V. Schwipper

**Tag der mündlichen Prüfung:** 04.10.2011

Aus der Fachklinik Hornheide Münster  
Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
- Leitender Arzt: Prof. Dr. med. Dr. dent. V. Schwipper -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. C. Sunderkötter  
Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. dent. V. Schwipper

## **Zusammenfassung**

### Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei malignen Melanomen in der Kopf-Hals-Region Osinga, Johannes

Einleitung: Im Rahmen einer retrospektiv-prospektiven Studie wurden die Ergebnisse der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) bei malignen Melanomen in der Kopf-Halsregion in 106 konsekutiven Fällen der Fachklinik Hornheide Münster analysiert und die Validität dieser Methodik überprüft.

Material und Methodik: 68 männliche und 38 weibliche Patienten, 5-84 Jahre (mittleres Alter 57 Jahre), Untersuchungszeitraum 01.07.1999 bis 01.11.2003, mittlerer Beobachtungszeitraum 35 (8-60) Monate, mit einem primären malignen Melanom der Tumordicke 0,68-15 mm (mittlere Tumordicke 2,0 mm), Tumorklasse pT1 2%, pT2 30%, pT3 57%, pT4 11%, Tumorlokalisierung Gesicht 47%, Kopfschwarte 23%, Ohr 20%, Hals 10%. Nach nuklearmedizinischer Lymphszintigraphie erfolgte innerhalb von 24 Stunden die chirurgische Dissektion der markierten SLN. Bei 63 Patienten wurden als Kontrollfunktion parallel nicht-radioaktive Lymphknoten (NSLN) gesammelt. Patienten mit tumorpositiven SLN wurden im Anschluß einer komplettierenden systematischen Lymphknotenausräumung zugeführt (CLND).

Ergebnisse: 246 SLN präoperativ markiert, 172 SLN intraoperativ entfernt, Detektionsrate 70% (172/246), im Mittelwert 1,8 SLN pro Patient entfernt, erfolgreiche Dissektion von  $\geq 1$  SLN in 89% der Fälle, 431 NSLN entfernt, tumorpositive SLN bei 17 (18%) der Patienten (19 SLN-Mikrometastasen, 3 SLN-Makrometastasen), CLND tumorpositiv in 2 Fällen (12%), Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen im Nachbeobachtungszeitraum trotz nodal negativen SLN-Status bei 4 Patienten (Falsch-Negativ-Ereignis), unvollständige SLN-Diagnostik aufgrund mangelnder intraoperativer Radioaktivität in 3 der 4 Falsch-Negativ-Fälle, Sensitivität der Methodik 81%, Falsch-Negativ-Rate 19%.

Fazit: Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist eine vielversprechende minimal-invasive Staginguntersuchung der regionären Lymphknoten. Durch Anwendung der SLNB kann eine traumatische elektive Ausräumung (ELND) bei 70-80% der Patienten vermieden werden. Darüber hinaus werden occulte Metastasen in unerwarteten Lymphregionen detektiert, welche im Rahmen einer elektiven Ausräumung (ELND) nicht erfasst worden wären. Trotz eingeschränkter Sensitivität ist die SLNB das zur Zeit zuverlässigste Verfahren in der Detektion von regionären Lymphknotenmetastasen in der Kopf-Halsregion. Eine Optimierung der präoperativen SLN-Markierung und Lokalisationsbestimmung in Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin erscheint sinnvoll.

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2011

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei malignen Melanomen in der Kopf-Hals-Region

---

---

---

---

---

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Eachklinik Hornheide Münster

---

---

---

unter Anleitung von:

Prof. Dr. med. Dr. dent. V. Schwipper

---

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Anschrift:

Helmersstraat 8  
7471 XS Goor  
Niederlande

Ort, Datum

Goor, 12-11-2011

---

Unterschrift

Meinen Freunden und meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Das maligne Melanom der Kopf-Hals-Region.....	1
1.2 Therapie des malignen Melanoms.....	2
1.3 Die Sentinel-Lymphknoten Diagnostik.....	6
1.4 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit.....	14
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Studienkollektiv.....	15
2.2 Datenerhebung und Auswertung.....	24
2.3 Technik der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.....	25
2.3.1 Nuklearmedizinische SLN-Markierung.....	26
2.3.2 SLN-Dissektion.....	44
2.3.3 NSLN-Dissektion.....	48
2.3.4 Histologische SLN und NSLN-Untersuchung.....	55
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>64</b>
3.1 Nuklearmedizinisch markierte SLN .....	64
3.2 Operativ entfernte SLN.....	66
3.3 Operativ entfernte NSLN.....	70
3.4 Operatives Vorgehen.....	71
3.5 Histologie.....	72
3.6 Falsch-Negativ Patienten.....	73
3.7 Verlauf.....	77
3.8 Testergebnis.....	78

<b>4 Diskussion.....</b>	<b>79</b>
4.1 Indikation der SLNB.....	79
4.2 Analyse und Interpretation der Ergebnisse.....	88
4.2.1 Nuklearmedizinisch markierte SLN.....	88
4.2.2. Operativ entfernte SLN.....	92
4.2.3 Operativ entfernte NSLN.....	101
4.2.4 Operatives Vorgehen.....	103
4.2.5 Histologie.....	103
4.2.6 Falsch-Negativ Patienten.....	109
4.2.7 Verlauf .....	119
4.2.8 Testergebnis .....	122
4.2.9 Literaturvergleich.....	138
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>147</b>
<b>6 Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>149</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>152</b>
<b>8 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>154</b>
<b>9 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>155</b>
<b>10 Danksagung .....</b>	<b>174</b>
<b>11 Lebenslauf.....</b>	<b>175</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das maligne Melanom der Kopf-Hals-Region

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich ganz überwiegend an der Haut manifestiert. Selten kommt das Melanom auch am Auge (Konjunktiva und Uvea), an den Hirnhäuten und an Schleimhäuten verschiedener Lokalisation vor. Im Verhältnis zur Tumormasse besteht eine frühe Tendenz zur Metastasierung und damit eine ungünstige Prognose. Das maligne Melanom ist etwa für 90% der Mortalität an Hautkrebs verantwortlich [Garbe,59].

Die Melanominzidenz nimmt in weißen Bevölkerungen weltweit zu, insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen [Armstrong et al.,8; Garbe et al.,58]. In Mitteleuropa beträgt die Inzidenz 10-12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, in den USA 10-25 Fälle, und die höchsten Inzidenzen wurden mit 50-60 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr aus Australien berichtet [Ferlay et al.,50; Stang et al.,179].

In der Ätiologie des Melanoms spielen konstitutionelle Faktoren und exogene Einflußgrößen, insbesondere die UV-Belastung, eine Rolle [Goldstein et al.,67; Wiecker et al.,216]. Zahlreiche Beispiele belegen die Bedeutung immunologischer Faktoren in der Tumorprogression dieser Neoplasie [Dissemond et al.,46; King et al,90; Le Gal et al.,100].

Die Melanome der Kopf-Hals-Region repräsentieren ca. 15 bis 25 Prozent dieser Tumorerkrankung und nehmen aus vielerlei Hinsicht eine Sonderstellung gegenüber Melanomen anderer Körperregionen ein [Fisher, 56]. Die Tumorrückfallrate, Inzidenz einer lymphogenen Metastasierung und Überlebensrate ist in der Kopf-Hals-Region ungünstiger als für Melanome

vergleichbarer Ausdehnung, Typ und Tumordicke in anderen Körperregionen. Das prognostisch ungünstige Tumorverhalten wird zurückgeführt auf die hohe Exposition an UV-Strahlung, eine dichte Versorgung mit Blut- und Lymphgefäßen und eine höhere Dichte an Melanozyten dieser Region in Relation zu anderen Körperregionen [Balch et al.,16,21; Fisher et al.,55; Gilcrest et al.,65; Jemal et al.,82; O'Brien et al.,135].

Die einfache Diagnose und die gleichzeitig ungünstige Prognose machen das Kopf-Hals-Melanom zu einer klinisch wichtigen Tumorform. Durch eine erweiterte Aufklärung der Bevölkerung könnte eine größere Aufmerksamkeit auf Veränderungen in dieser Region erzielt werden. Wenn der Tumor in einem frühem Stadium erfasst wird, kann durch eine frühzeitige Therapie die Prognose verbessert werden [Blum et al.,28; Lens et al.,102].

## **1.2 Therapie des malignen Melanoms**

Für die Therapie hat heute immer noch die operative Entfernung des Tumors Priorität [Kaufmann,85]. Unbehandelte Melanome zeigen ein kontinuierliches Wachstum und erreichen ab einer gewissen vertikalen Tumordicke das dermale Kapillar- und Lymphnetzwerk der Haut. Über diese Strukturen ist ein Abtransport von Tumorzellen und eine Metastasierung in andere Körperregionen möglich. Im Falle einer disseminierten Aussaat mit Fernmetastasen ist eine chirurgische Resektion der einzelnen Metastasen unter kurativem Ansatz nicht mehr möglich, und es wird mittels systemischer Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie) versucht, das Wachstum der Tumorzellen aufzuhalten [Eigentler et al.,48; Huncharek et al.,80; Meyer et al.,120; Wood et al.,218].

Bei der Mehrzahl der Patienten mit neu diagnostizierten Melanomen wird die Diagnose in einem klinischen Stadium ohne klinisch oder apparativ

nachweisbare Metastasen gestellt [AWMF,10]. Bei diesen Patienten wird eine chirurgische Therapie in kurativer Zielsetzung angestrebt. Die Wahl des Sicherheitsabstandes der Exzision gestaltet sich variabel und wird in Abhängigkeit des Metastasierungsrisikos festgelegt [Breuninger et al.,30; Roberts et al.,153; Sober et al.,174]. Dabei ist es gerade in der Kopf-Hals-Region von Bedeutung, in welchem Ausmaß die Exzision zu erfolgen hat, da hier durch die anatomischen Gegebenheiten zwischen Radikalität einerseits und Integrität des Gesichtes andererseits entschieden werden muß [Hudson et al.,79; Ständer et al.,178]. Ein zu geringer Sicherheitsabstand ist möglicherweise mit dem Risiko von vermehrten Lokalrezidiven verbunden [Kelly et al.,87; Veronesi et al.,204].

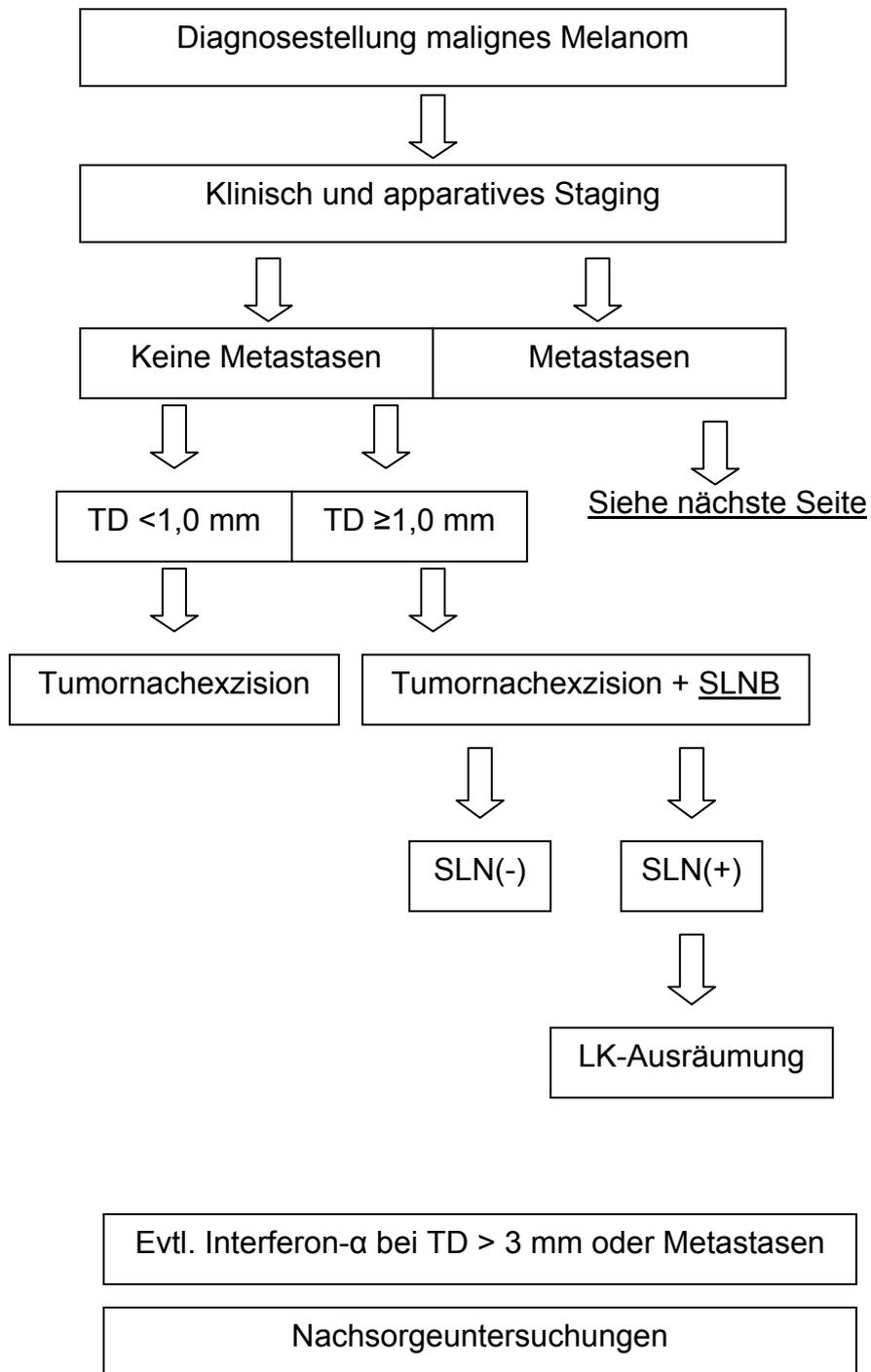
Eine wichtige Frage ist die Behandlung der Lymphabflußwege, über die ca. 70% der Metastasierung erfolgt. Um lymphogene Metastasen eines malignen Melanoms bereits in einem subklinischen Stadium zu erfassen, wurde bei Patienten mit einem hohen Metastasierungsrisiko (Tumordicke >1,5 mm) das Konzept der prophylaktischen oder elektiven regionalen Lymphknotendisektion (ELND; elective-lymphnode-dissection) entwickelt [Balch,23]. Der therapeutische Nutzen dieser adjuvanten Maßnahme ist jedoch nicht eindeutig erwiesen. In mehreren großen Studien konnte lediglich für definierte Untergruppen mit speziellen Risikofaktoren ein positiver Effekt nachgewiesen werden. Insgesamt ergab sich aber kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensdauer zwischen Patienten, bei denen zusätzlich zu einer Primärtumorexzision eine ELND durchgeführt wurde, und Patienten, die erst im Falle von klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen operiert wurden [Balch et al.,18; Cascinelli et al.,35; Schwipper,165; Sim et al.,172].

Ein weiteres Therapiekonzept betrifft die adjuvante Immuntherapie mit Interferon- $\alpha$ . Diese wird eingesetzt bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko und bei Zustand nach Dissektion einer Lymphknotenmetastase. Sie vermag bei einem Teil der Patienten eine Verlängerung

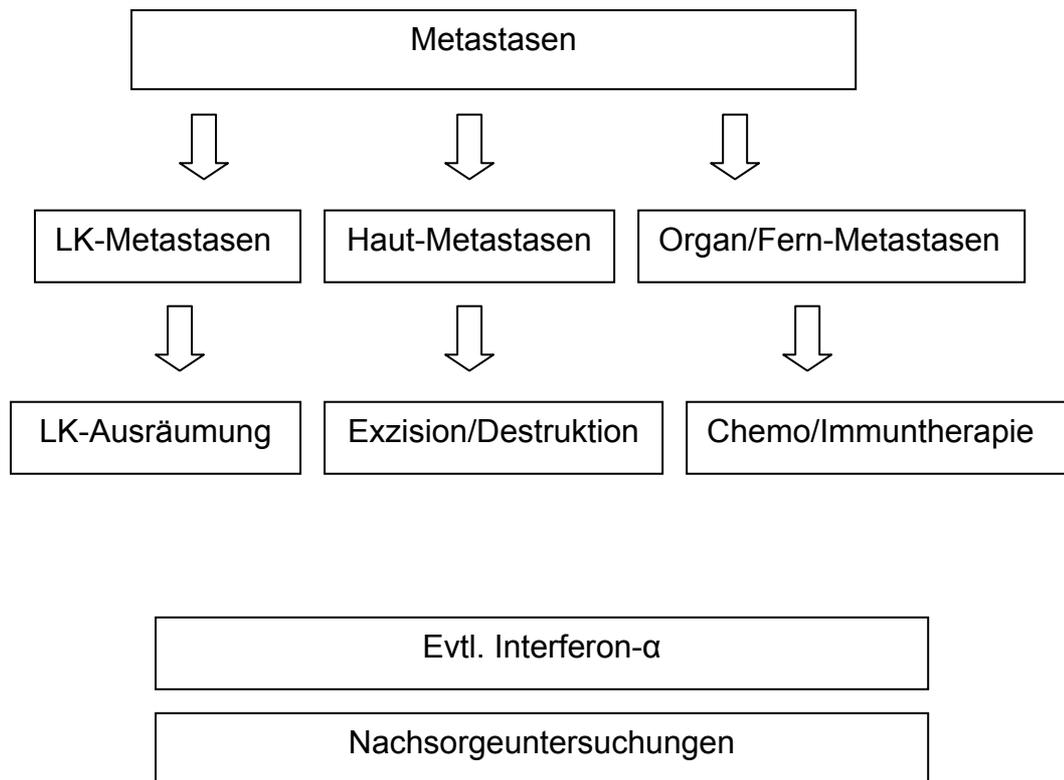
der rezidivfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit zu erzielen [Hauschild et al.,73; Kirkwood et al.,91,92,93; Lens et al.,103; Wheatley et al.,214].

Im Falle einer manifesten Metastasierung steht zur lokalen Tumorkontrolle die chirurgische Ausräumung der betroffenen Lymphknotenregion (LND; lymphnode-dissection) im Vordergrund [Chan et al.,36; Meyer et al.,121; Morton et al.,127; White et al.,215]. Hautfernmastasen und regionäre Hautmetastasen im Sinne von Satellitenmetastasen oder in-transit-Metastasen werden ebenfalls bevorzugt operativ entfernt [Sober et al.,174]. Weitere Verfahren wie Strahlentherapie, Lasertherapie, hypertherme Extremitätenperfusion, BCG- und Interferon-Impfung, DNCB und Cryotherapie sind in Einzelfällen in Erwägung zu ziehen [Cohen et al.,41; Grotmann et al.,70; Hill et al.,76; Kettelhack et al.,89; Liénard et al.,106; Seegenschmidt et al.,166; Strobbe et al.,180; von Wussow et al.,205]. Bei Patienten mit Organ- oder Fernmetastasen ist von einer disseminierten Aussaat auszugehen und eine Chemo- oder Immuntherapie (Zytokine, Tumorpeptid-Vakzinierung, Dendritische Zellen) ist indiziert [Banchereau et al.,24; Eigentler et al.,48; Keilholz et al.,86; Scheibenbogen et al.,157,156]. Diese Behandlungsformen besitzen jedoch lediglich einen palliativen Charakter und können den letalen Ausgang der Tumorerkrankung letztendlich zumeist nicht verhindern. Im nachfolgenden Diagramm ist das Therapieschema des primären malignen Melanoms vereinfacht dargestellt (**Abb. 1**).

Insgesamt kommt der frühen Diagnose und Therapie des malignen Melanoms große Bedeutung zu, um eine Metastasierung möglichst zu verhindern. Diese ist nur schwierig therapeutisch zu beeinflussen und endet in der Mehrzahl der Fälle letal.



**Abb. 1: Therapieschema des primären malignen Melanoms.**



**Abb. 1: Therapieschema des primären malignen Melanoms (Fortsetzung).**

### 1.3 Die Sentinel-Lymphknoten Diagnostik

Eine der interessantesten und innovativsten Entwicklungen in der chirurgischen Onkologie der letzten Jahre stellt die Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik dar. Sie gewinnt zunehmend nicht nur grundlegenden Einfluß auf die operative Technik, sondern insbesondere auch auf die gesamte onkologische Therapiekonzeption [Schlag,162]. Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) hat nicht nur das Ziel eines exakteren Tumor-staging, sondern auch eingeschränkt radikale Operationen bei malignen Tumoren auf eine noch präzisere Basis als bisher zu stellen [Balch et al., 12,13; Kirkwood et al.,93; Ross et al.,155]. Unter Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird die Detektion und histologische Untersuchung des am Tumor

nächstgelegenen drainierenden Lymphknotens verstanden [Alex et al.,5; Cochran et al.,39; Heidenreich et al.,75; Morton et al.,128; Thompson et al.,188].

In der Therapie des malignen Melanoms stellt das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen ein zentraler Entscheidungsparameter im multimodalen Behandlungsschema dieser Erkrankung dar [Balch et al.,13; Morton et al.,127; Parker et al.,137].

Patienten ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen in der drainierenden Lymphknotenstation werden nach operativer Entfernung des Primärtumors lediglich einer regelmäßigen Nachsorgeuntersuchung zugeführt und bedürfen keiner weiteren speziellen Therapie. Eine Ausnahme bilden Patienten, bei denen ein hohes Metastasierungsrisiko vorliegt. Hier kann eine adjuvante Immuntherapie in Erwägung gezogen werden [Hauschild et al.,73; Kirkwood et al.,91,93]. Bei Patienten mit nachweisbaren Lymphknotenmetastasen in der drainierenden Lymphknotenstation ist eine vollständige Ausräumung der betroffenen Lymphknotenregion indiziert, und es wird ein eingehendes apparatives Tumorstaging eingeleitet, um etwaige Metastasen anderenorts auszuschließen [Essner et al.,49; Horgan et al.,78; Johnson et al.,83; Meyer et al.,121; Wagner et al.,207]. Dieses Patientenkollektiv kann ebenfalls einer adjuvanten Immuntherapie zugeführt werden [Kirkwood et al.,92; Kleeberg et al.,94].

Eine zentrale Zielsetzung in der Primärbehandlung des malignen Melanoms besteht somit in einem zuverlässigen Lymphknotenstaging mit sicherem Nachweis auch von initialen Metastasen (Mikrometastasen).

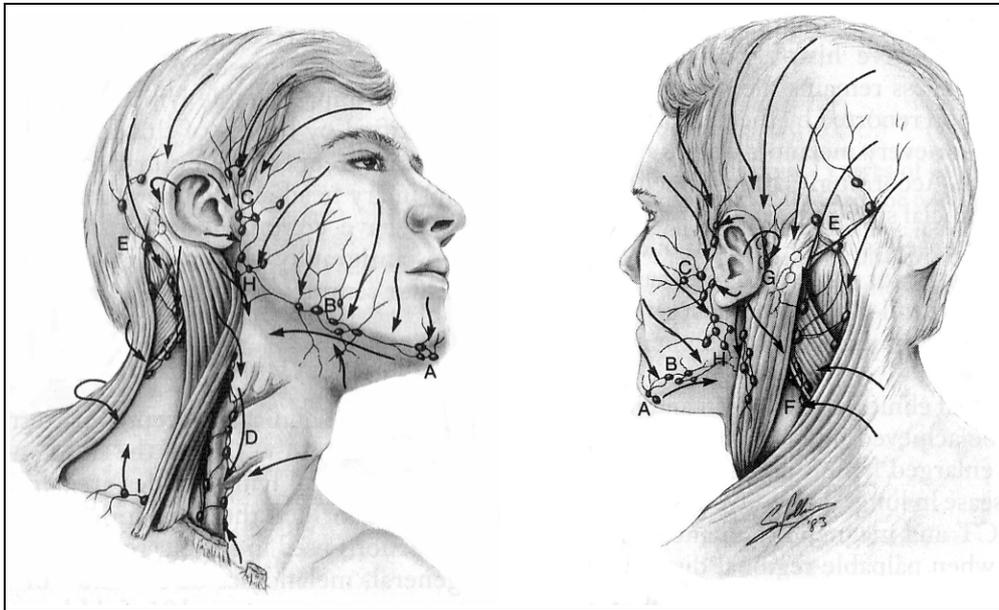
Gerade das histologische Auffinden von Mikrometastasen in Präparaten einer konventionellen Lymphknotenausräumung erweist sich in der Praxis als außerordentlich schwierig [Baisden et al.,11]. Zwar ist eine histologische Detektion einzelner Mikrometastasen technisch grund-

sätzlich möglich, aufgrund der zumeist erheblichen Materialmenge bedeutet dies jedoch einen unangemessenen Arbeitsaufwand und eine unvertretbare Kosten-Nutzen-Relation. Bei der SLNB werden lediglich die Lymphknoten mit der größten Wahrscheinlichkeit eines metastatischen Befalls untersucht. In der Regel handelt es sich dabei um einzelne (1-5) Lymphknoten. Diese werden histologisch aufwendiger untersucht als konventionelle onkochirurgische Präparate. Durch Bearbeitung einer eingeschränkten Materialmenge bleibt die Kosten-Nutzen-Relation vertretbar [Cochran et al.,40; Messina et al.,118; Schneider,164].

Ein weiteres Problem besteht in der Kopf-Hals-Region in der Auswahl der angewandten Lymphknotendisektion [O'Brien et al.,134; Robbins et al.,152]. Gerade in der Kopf-Hals-Region bilden die Lymphgefäße ein komplexes Netzwerk (**Abb. 2**), sodaß verschiedene Möglichkeiten der Lymphbahn- und Lymphknotenausräumung gegeben sind [Pathak et al., 139; Thompson et al.,187; Uren et al.,191]. Ohne a-priori-Kenntnisse des Abflussschemas eines jedes einzelnen Primärtumors besteht das Risiko eines metastatischen Befalls in einer nicht untersuchten Region und ist eine zuverlässige Aussage über den vorliegenden Lymphknotenstatus nicht möglich.

Aus der Bedeutung der Lymphadenektomie für die Diagnostik und Therapie einerseits, sowie der damit verbundenen Morbidität andererseits, entwickelten sich in der onkologischen Chirurgie schon frühzeitig Bestrebungen, die zu einer Tumorregion gehörigen Lymphknotenstationen topographisch-anatomisch abzubilden sowie eine Aussage über mögliche pathologische Veränderungen zu treffen. So wurde bereits in den 60er Jahren von Cox und Abbes beim malignen Melanom und Mamma-karzinom mittels Lymphographie versucht, eine indirekte Metastasendarstellung in der regionalen Lymphknotenstation zu erreichen [Cox et al.,42; Abbes,1]. Diese Untersuchungen waren durch eine hohe Spezifität bei geringer Sensitivität gekennzeichnet. Eine korrekte Aussage konnte

nur in 50-70% der Fälle erreicht werden. Eine Weiterentwicklung dieser Technik stellt die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie dar.



**Abb. 2: Anatomie und Drainagerichtungen des Lymphatischen Systems in der Kopf-Hals-Region.**

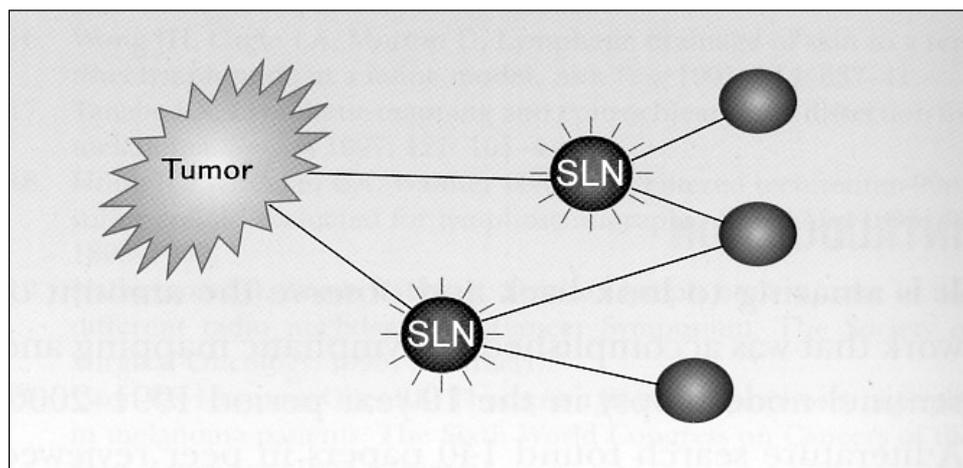
Lokalisation der Lymphknoten:

- |                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| A. Submental     | F. Dorsales Halsdreieck |
| B. Submandibulär | G. Retroauriculär       |
| C. Parotisregion | H. Jugulodigastrisch    |
| D. Jugularkette  | I. Supraclaviculär      |
| E. Occipital     |                         |

(Aus: Balch CM: *Cutaneous melanoma*. Quality Medical Publishing, St. Louis, 4. Auflage, 2003. Copyright © 2003 by Quality Medical Publishing, Inc.)

Das Konzept der SLNB beruht auf der Annahme der Existenz eines sogenannten Wächterlymphknotens (SLN; sentinel-lymphnode), als ein dem Primärtumor nächstgelegener Lymphknoten in der drainierenden

Lymphknotenstation (**Abb. 3**) [Morton et al.,128; Thompson et al.,188]. Dieser Lymphknoten soll in der Theorie als erste Filterstation eine zuverlässige Aussage über den histologischen Status der nachgeschalteten Lymphknoten dieser Region zulassen. Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, daß eine mögliche Metastasierung nicht diffus im regionären Lymphknotengebiet verteilt ist, sondern mehr oder weniger geordnet vonstatten geht und nächstgelegene Lymphknoten zuerst betroffen sind [Reintgen et al.,142]. Mittels einem Lymphatic Mapping wird die drainierende Lymphregion topographisch-anatomisch dargestellt und im Lymphnetzwerk nächstgelegene Lymphknoten identifiziert.

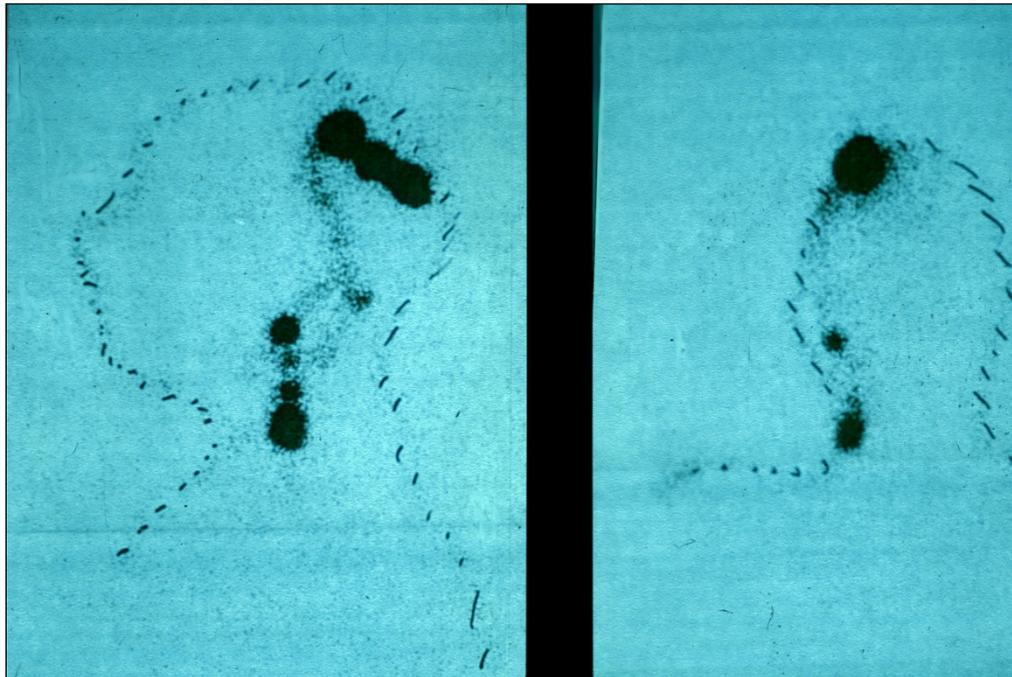


**Abb. 3: Technik der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.**

Die Methodik der SLNB wurde erstmalig in 1977 von *Cabanas* beim Peniskarzinom beschrieben [Cabanas,31]. So wurde beim Vorliegen eines Peniskarzinom präoperativ eine klassische Lymphographie im Bereich der Peniswurzel durchgeführt und der sich am ersten anfärbenden Lymphknoten in der Inguinalregion dargestellt. Dieser Lymphknoten wurde gezielt entfernt und histologisch untersucht. Beim Vorliegen einer Lymphknotenmetastase führte man eine inguinale Lymphadenektomie in Zusam-

menhang mit der Primäroperation durch, während man auf die Lymphadenektomie bei negativen SLN verzichtete. Von 100 Patienten hatten 46 einen SLN, wovon 15 metastatisch infiltriert waren. Patienten mit einem tumorfreien SLN hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90%. Dagegen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, bei denen der SLN metastatisch infiltriert war, 70% und bei Patienten mit mehreren metastatisch infiltrierten Lymphknoten 50%.

In den folgenden Jahren wurden mehrere Darstellungsmethoden des SLN erprobt, unter anderem die Farbstoffmarkierung. Im weiteren Verlauf haben sich die szintigraphischen Verfahren durchgesetzt (**Abb. 4**) [Alazraki et al.,4; Kapteijn et al.,84; Keshtgar et al.,88; Morton et al.,128; Nathanson et al.,129]. So beschrieben *Krag* und Mitarbeiter 1993 erstmalig die chirurgische Dissektion eines durch szintigraphische Detektion lokalisierten Lymphknotens beim Mammakarzinom [Krag et al.,96]. Die gleiche Vorgehensweise wurde zeitgleich von *Alex* aus derselben Arbeitsgruppe beim malignen Melanom publiziert [Alex et al.,5]. Diese Vorgehensweise wurde dann weiter ausgearbeitet und standardisiert. In den darauffolgenden Jahren folgten zahlreiche Studien und mittlerweile liegt umfangreiches Datenmaterial zur Beurteilung der SLNB beim malignen Melanom vor [Cascinelli et al.,34; Gershenwald et al.,64; Landi et al.,99; McMasters et al.,115]. Die aktuellen Ergebnisse der *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*, einer großen randomisierten multicenter Studie mit 1973 Patienten [Morton et al.,125], zeigen eine Detektionsrate von 95,3%, eine Sensitivität von 94,8%, und eine Falsch-Negativ-Rate von 5,2% für das Gesamtkollektiv von Patienten mit Melanomen in der Kopf-Hals-, Stamm- und Extremitätenregion. In der bislang größten monozentrischen Studie in dieser Thematik aus der *Sydney Melanoma Unit* (n= 846), wird von einer Sensitivität von 86,8% und einer Falsch-Negativ-Rate von 13,2% berichtet [Yee et al.,219]. Diese Zahlen weisen auf eine hohe Zuverlässigkeit des SLN-Konzeptes hin und bestätigen die Validität dieser Methodik.



Ansicht von lateral

Ansicht von ventral

**Abb. 4: Beispiel einer Lymphszintigraphie.**

Primärtumor am Schädeldach links. Nach peritumorale Injektion von Radio-colloid kommen SLN und nachgeschaltete Lymphknoten am Hals links zur Darstellung.

In der Mehrzahl der Fälle kann der SLN minimal invasiv entfernt werden (**Abb. 5**). Hieraus ergibt sich ein entscheidender Vorteil gegenüber der ELND, welche oftmals mit einer erheblichen Defektmorbidität einhergeht [Reintgen et al.,144; Sim et al.,172]. Bei der Mehrzahl der Patienten kann aufgrund fehlender Metastasen im SLN auf eine komplette Ausräumung verzichtet werden.

Das Lymphatic Mapping gibt darüber hinaus Einsicht in das individuelle Lymphabflußschema eines Primärtumors und kann mit hoher Sicherheit

die drainierenden Lymphregionen identifizieren. Dies ist besonders bei Tumoren in der Kopf-Hals-Region von Vorteil.



Lokalisation der SLN retroauriculär



Detektion mit einer Gammasonde

**Abb. 5: Minimal-invasive Entfernung eines SLN.**

Die SLNB muß heute bereits als Standardmethode beim malignen Melanom eingeordnet werden, mit deren Hilfe die differenzierte Indikation zur kompletten Lymphadenektomie gestellt werden kann. Darüber hinaus dient sie im Rahmen klinischer Studien zur adjuvanten Therapie als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, um eine exakte Risikostratifizierung zu erlauben. Der Einfluß der SLNB auf Verlauf und Prognose der Melanomerkrankung ist derzeit noch Gegenstand von verschiedenen Langzeitstudien. Die ersten Zwischenergebnisse diesbezüglich werden in Kürze erwartet.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Ziele für das Sentinel-Lymphknoten-Konzept beim malignen Melanom:

1. Selektion nodal positiver Patienten für die vollständige systematische Ausräumung der betroffenen Lymphknotenstation und adjuvante Immuntherapie.

2. Verbesserung des Staging durch intensivierete histopathologische Untersuchung von einzelnen Lymphknoten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines metastatischen Befalls.
3. Vermeidung einer elektiven Lymphknotenausräumung (ELND) bei eindeutig nodal negativen Patienten.
4. Erfassung alternativer Lymphabfluss-/ Metastasierungswege.

Als Ende der 90er Jahre zum Thema Sentinel-Lymphnode-Diagnostik mehrere Publikationen mit erfolgversprechenden Ergebnissen erschienen, und die Validität zunehmend gesichert wurde, wurde dies in der Fachklinik Hornheide Münster zum Anlaß genommen, die innovative Methodik der SLNB aufzugreifen und im klinikinternen Behandlungsschema einzuführen. Zu diesem Zeitpunkt lagen nur einzelne Erfahrungsberichte über die Anwendung in der Kopf-Hals-Region vor, und es handelte sich vorwiegend um Studien mit geringen Patientenzahlen.

#### **1.4 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, über die Erfahrungen und Ergebnisse der Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik bei malignen Melanomen der Kopf-Hals-Region in der Fachklinik Hornheide Münster zu berichten. Sie basiert auf einem Patientenkollektiv der Fachklinik Hornheide Münster, bei dem innerhalb eines Zeitraumes von 4,5 Jahren (Juli 1999-November 2003) eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in der Kopf-Hals-Region vorgenommen wurde. Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, den weltweit dringenden Forschungsbedarf dieser Methodik in der Literatur zu ergänzen. In dieser Arbeit werden zunächst das Studienkollektiv und die verschiedenen Elemente der SLNB vorgestellt. In einem Ergebnisteil folgt die übersichtliche Darstellung der ermittelten Daten und Ergebnisse. Innerhalb der vorliegenden Studie interessieren insbesondere die Kenngrößen der diagnostischen Sensitivität und der Falsch-Negativ-Rate der Sentinel-

Lymphknoten-Biopsie. Diese zentralen Parameter sollen anhand einer retrospektiv-prospektiven Studie ermittelt werden. Sie dienen als Grundlage für die Diskussion der Validität der SLN-Methodik innerhalb des Behandlungsschema des malignen Melanoms. Die gewonnenen Erkenntnisse werden in einem Diskussionsteil eingehend analysiert und anschließend der zugänglichen Literatur gegenübergestellt. Als weiteres Ziel dieser Studie sollen auf Basis einer Fehleranalyse Strategien zur Optimierung der Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik abgeleitet und ausgearbeitet werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienkollektiv**

In der Fachklinik Hornheide Münster werden jährlich ca. 600-700 Patienten mit neu diagnostizierten malignen Melanomen der Haut registriert und behandelt. Im Untersuchungszeitraum von 01.07.1999 bis 01.11.2003 wurde ein Gesamtkollektiv von 493 Patienten erhoben mit einem in der Kopf-Hals-Region lokalisierten Melanom. Bei 122 Patienten dieses Kollektivs wurde die Indikation zur SLNB gestellt und eine entsprechende Untersuchung durchgeführt. Von diesen 122 Patienten erfüllten 106 Patienten die Kriterien des Studienprotokolls und wurden in die vorliegende Studie aufgenommen.

Die hier vorliegende Arbeit zählt mit einem Studienkollektiv von 106 Patienten zu einem der bisher größten Studien eines unabhängigen Behandlungszentrum in der Thematik der SLNB der Kopf-Hals-Region. In der Weltliteratur wurden bisher lediglich vier Arbeiten veröffentlicht mit einer größeren Patientenzahl als in der vorliegende Studie. Es handelt

sich hierbei um die Multicenter-Studie von *Chao* aus der Arbeitsgruppe der *Sunbelt Melanoma Trial* (n= 321) und um die Einzelstudien von *de Wilt* (n= 136), *Carlson* (n= 132), und *Agnese* (n=131) [Agnese et al.,3; Carlson et al.,32; Chao et al.,37; de Wilt et al.,44]. Diese Veröffentlichungen werden in Kapitel 4.2.9 näher dargestellt.

Für das Studienkollektiv dieser Arbeit wurden folgende Einschlusskriterien angewendet:

1. Bei dem neu diagnostizierten malignen Melanom muß es sich um einen Primärtumor ohne klinisch oder apparativ nachweisbare Metastasen handeln.
2. Das maligne Melanom muß der Haut zugeordnet sein.
3. Das maligne Melanom muß in der Kopf-Hals-Region lokalisiert sein.
4. Tumordicke  $\geq 0,75$  mm nach Breslow (01.07.1999 bis 30.09.2000).  
Tumordicke  $\geq 1,0$  mm nach Breslow (01.10.2000 bis 01.11.2003).
5. Alter des Patienten 0-70 Jahre.

Ad 1. Im Falle eines Vorliegens von Metastasen jeglicher Art wird der Patient in ein anderes klinisches Stadium eingestuft (UICC Stadium III-IV) [Balch et al.,13]. Ein Lymphknotenstaging in der Technik der SLNB ist nicht mehr indiziert (siehe Therapieschema Seite 5).

Tumorlokalrezidive werden als lokale Metastasen eingestuft und die Patienten dieses Kollektivs werden nach Diagnosestellung nach einem anderen Behandlungsprotokoll therapiert [Tanabe et al.,182]. Patienten mit einem Zweitmelanom wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Hier ist eine zweifelsfreie Zuordnung von Metastasen der beiden Melanome in der Regel nicht möglich.

Im einem Studienprotokoll zur Beurteilung der SLNB Methodik sollte auch der Sicherheitsabstand einer vorangegangenen Primärtumorexzision berücksichtigt werden. Bei weiten Exzisionsgrenzen kann der postoperative

Lymphabfluß in einigen Fällen von dem originären Schema abweichen und ist demzufolge eine valide SLNB nicht möglich [Nieweg et al.,131]. Gerade im Kopf-Hals-Bereich kann innerhalb von einigen Zentimetern bereits ein vollständig unterschiedliches Lymphabflußschema vorliegen [Uren et al.,198]. Patienten mit Exzisionsgrenzen über 1 cm wurden aus diesem Grund von der Studie ausgeschlossen. Inwiefern bei den untersuchten Tumoren bereits ein abweichender Lymphabfluß in bezug auf den unbehandelten Zustand vorlag, läßt sich anhand der vorliegenden Studie nicht beantworten.

Ad 2. Das maligne Melanom der Haut kann nach histomorphologischen Kriterien in vier Hauptgruppen eingeteilt werden: Superfiziell spreitendes Melanom (SSM), Noduläres Melanom (NM), Lentigo-maligna-Melanom (LMM), und eine Restgruppe von Sonderformen des Melanoms und unklassifizierbaren Melanomen (UCM). In der Literatur wurden bislang keine Unterschiede in der Validität der SLNB in bezug auf den histologischen Melanomtyp beschrieben. So hat die prozentuale Kennzeichnung der Tumortypen des Studienkollektivs lediglich einen deskriptiven Charakter.

Der histologische Parameter einer Ulzeration des Primärtumors hat sich in den letzten Jahren auf Basis großer Studienreihen (siehe Kapitel 4.1) als ein wichtiger prognostischer Risikofaktor für die Entwicklung von Metastasen herausgestellt. Seit 08/2001 wird der Faktor der Ulzeration als Entscheidungsparameter im Standard-Therapieschema des Melanoms berücksichtigt (AJCC/UICC) [Balch et al.,13;19]. Für die Indikationsstellung einer SLNB spielt das Vorhandensein einer Ulzeration im allgemeinen eine untergeordnete Rolle. Eine Ulzeration tritt in der Regel erst bei einer höheren Tumordicke auf. Diese Patienten werden aufgrund der Tumordicke bereits einer SLNB zugeordnet. In einzelnen Fällen kann allerdings in der klinischen Fragestellung auf Basis dieses Parameters eine Entscheidung zugunsten einer SLNB ausfallen. In der vorliegenden

Studie wurde der Faktor der Ulzeration nicht berücksichtigt und als Einschlußkriterium in erster Linie die Tumordicke eingehalten. Bei Vorliegen einer Tumorulzeration im Studienkollektiv erhöht sich theoretisch das prozentuale Risiko von nodal positiven SLN. Ein Einfluß auf die Durchführung der SLNB und das resultierende Testergebnis ist nicht bekannt.

Ad 3. Tumorlokalisationen in der Kopf-, Hals- oder Nackenregion. Die Tumorlokalisation hat in der Theorie einen Einfluß auf das Testergebnis, da sich in Abhängigkeit des individuellen Lymphabfluschemas ein unterschiedlicher Schwierigkeitsgrad in der szintigraphischen Darstellung und in der operativen Entfernung des SLN ergibt. Die Tumorlokalisation im Studienkollektiv ist zufällig verteilt und resultiert aus der Prävalenz im Patientenkollektiv der Fachklinik Hornheide Münster. Für die Erhebung des Testergebnisses dieser Studie wurde die Gesamtheit der Einzelergebnisse zugrundegelegt, basierend auf dieser zufälligen Verteilung. Die Einteilung der Primärtumore in die anatomischen Hauptregionen Gesicht, Kopfschwarte, Ohr und Hals hat lediglich einen deskriptiven Wert. Die im Rahmen der Studie gewonnenen Erkenntnisse im Hinblick auf Lymphabflußmuster und Verteilung möglicher SLN werden im Ergebnisteil im einzelnen dargestellt werden.

Ad 4. In der Anfangsphase der Studie wurden Primärtumore mit einer Tumordicke  $\geq 0,75$  mm in der Technik der SLNB untersucht. In Anlehnung an neue Leitlinien der AWMF wurde die Untergrenze ab dem 01.10.2000 auf 1,0 mm angehoben [AWMF,10].

Die Indikation für eine SLNB wird auf Basis der Einschätzung des individuellen Metastasierungsrisikos eines jeden Tumors gestellt und richtet sich in erster Linie nach der Tumordicke. Das statistische Risiko von lymphogenen Metastasen beim malignen Melanom nimmt mit der Dicke des Primärtumors zu. Während Tumore mit einer Dicke  $< 0,76$  mm

(pT1) nur in Ausnahmefällen metastasieren (0-3%), beträgt die Wahrscheinlichkeit regionärer Lymphknotenmetastasen bei einer Tumordicke von 0,76-1,5 mm (pT2) bereits 3-7% und von 1,5-4 mm (pT3) 13-18%. Bei größeren Tumoren (Tumordicke >4 mm, pT4) beträgt das Risiko >30%. Über 70% dieser Patienten entwickeln zusätzlich im Verlauf systemische Metastasen [Balch et al.,20; Hohenberger et al.,77; McCarthy et al.,114]. Für Melanome geringer Tumordicke (Tumordicke <0,76 mm, pT1) erscheint das Risiko und der Aufwand einer SLNB nicht gerechtfertigt und es wird lediglich eine klinische, bzw. sonographische Lymphknotenuntersuchung empfohlen.

Zwei Fälle der Klasse pT1 wurden ebenfalls erfasst. Hierbei handelt es sich um zwei Patienten mit einer histologischen Tumordicke knapp unter der Untergrenze von 0,75 mm (Tumordicke 0,68 mm und 0,7 mm). Bei diesen beiden Patienten wurden Regressionszeichen im histologischen Befund des Primärtumors beschrieben, so daß von einer ursprünglich höheren Tumordicke ausgegangen werden mußte und dementsprechend die Indikation zur SLNB gestellt wurde.

Die Verteilung der Tumordicken im Studienkollektiv hat keinen Einfluß auf die Kenngrößen der zu untersuchenden Methodik. Die Validität einer diagnostischen Methodik ergibt sich aus den Kenngrößen Spezifität und Sensitivität sowie der klinisch-therapeutischen Relevanz. Spezifität und Sensitivität werden gewöhnlich als testimmanente und prävalenzunabhängige Validitätsmaße bezeichnet. Die Spezifität der SLNB ist stets 1, da falsch-positive SLN prinzipiell nicht möglich sind. Einzige Ausnahme würde eine pathohistologische Fehlinterpretation darstellen. Für eine möglichst präzise Schätzung der Sensitivität ist darauf zu achten, daß die Anzahl der Patienten im Studienkollektiv mit dem zu messenden Ereignis, d.h. Metastasen, hinreichend groß ist. Bei 100 Patienten mit Tumordicke >4 mm (pT4) werden bei ca. 30 Patienten Lymphknotenmetastasen vorliegen. Diese Patienten können in die Sensitivitätsberechnung ein-

fließen. Bei 100 Patienten mit Tumordicke  $<0,76$  mm (pT1) sind lediglich 0-3 Patienten betroffen. Die Sensitivitätsberechnung basiert in diesem Fall auf kleinen Zahlen, bzw. Einzelereignissen. Die Patienten der Klasse pT1 liefern in vielerlei Hinsicht wichtige Informationen über die Eigenschaften der Methodik. Sie spielen bei der Sensitivitätsberechnung statistisch gesehen jedoch eine untergeordnete Rolle.

Anhand der obigen Daten lässt sich für das Studienkollektiv ein Schätzwert von 15-20 Patienten mit Lymphknotenmetastasen ableiten, welche der Sensitivitätsberechnung zugeführt werden können. Das Testergebnis dieser Arbeit wird entsprechend wahrscheinlich auf Zahlen dieser Größenordnung basieren.

Ad 5. Patienten  $>70$  Jahre haben aufgrund ihres Lebensalters eine eingeschränkte Lebenserwartung und sind in der Regel körperlich weniger belastbar als junge Patienten. Aus diesem Grunde werden Patienten  $>70$  Jahre in der onkologischen Therapie eher konservativ behandelt. Melanome im Kindes- und Jugendalter sind selten, eine generelle Einschränkung der SLNB in dieser Altersgruppe wird in der Literatur nicht erwähnt.

In Abhängigkeit des Zeitpunktes der Tumordiagnose und der konsekutiven SLNB ergibt sich für jeden Patienten innerhalb der Studie eine individuelle Nachbeobachtungszeit. Locoregionäre Lymphknotenmetastasen im Anschluß an eine tumornegative SLNB sind als Falsch-Negativ-Ereignis zu werten und haben einen Einfluß auf das Testergebnis. Wird eine subklinische Lymphknotenmetastase durch die SLNB nicht detektiert bzw. entfernt, so macht diese sich im weiteren Verlauf infolge von Wachstum klinisch bemerkbar. Um eventuelle locoregionäre Metastasen zu erfassen, wurden sämtliche Patienten des Studienkollektivs am 01.07.2004 nachuntersucht, sodaß auch die letzten Patienten im Kollektiv eine Nachbeobachtungszeit von zumindest 8 Monaten aufweisen können. In

der Literatur wird der mediane Zeitraum zwischen Primärtumorthherapie und einem Tumorrückfall in Form einer regionären Lymphknotenmetastase mit 14-16 Monaten angegeben [Balch et al.,18; Fisher,57]. 75% der Lymphknotenmetastasen treten in den ersten 3 Jahren nach der Primärbehandlung auf und insgesamt 90% in den ersten 6 Jahren. Die mittlere Nachbeobachtung beträgt in der vorliegenden Studie 35 Monate (2,9 Jahre), und die maximale Beobachtungszeit liegt bei 60 Monaten (5 Jahre). Somit besteht innerhalb dieser Studie ein nicht unerhebliches Risiko, daß noch nicht alle präexistenten Lymphknotenmetastasen bis dato erfasst wurden. Hier zeigt sich die Einschränkung und der wissenschaftliche Kompromiß einer klinischen Studie. Trotz dieser Einschränkungen kann die vorliegende Studie in bezug auf die Nachbeobachtung als relativ sicher eingestuft werden. In der Weltliteratur existieren nur vereinzelt Studien mit einem vergleichbaren oder längeren Beobachtungszeitraum. Die überwiegende Mehrzahl der Veröffentlichungen zu dieser Thematik weisen eine wesentlich kürzere Nachbeobachtung auf (siehe Kapitel 4.2.9).

Die Studiensystematik und ihre kritische Beurteilung wird im Kapitel 2.3.3 thematisiert.

Das Studienkollektiv, welches unter den obengenannten Kriterien erhoben wurde, ist nachfolgend dargestellt (**Tab. 1 bis 4**).

**Tab. 1: Patientenkollektiv.**

		n	%
Patienten		106	
Geschlecht	männlich	68	64
	weiblich	38	36
Alter (Jahre)		5-84	
Mittelwert (Jahre)		57	

**Tab. 2: Tumordaten.**

		n	%
Tumordicke (mm)		0,68-15	
Mittelwert (mm)		2,0	
TNM-Klassifikation	pT1	2	2
	pT2	32	30
	pT3	60	57
	pT4	12	11
Tumorlevel	Level II	2	2
	Level III	20	19
	Level IV	68	64
	Level V	12	11
	Level unbekannt	4	4
Melanomtyp	UCM*	32	30
	NM	29	27
	SSM	26	25
	LMM	19	18
* = inklusive Sonderformen des malignen Melanoms			

**Tab. 3: Primärtumorlokalisation.**

		n	%	
Tumorlokalisation	Gesicht	50	47	
	Kopfschwarte	24	23	
	Ohr	21	20	
	Hals	11	10	
Gesicht	Wange	13		
	Stirn	5		
	Nasenrücken	5		
	Nasenflügel	5		
	Jochbeinregion	5		
	Präauriculär	4		
	Kieferwinkel	4		
	Nasolabialfalte	3		
	Nasenspitze	2		
	Oberlippe	2		
	Kinn	2		
	Kopfschwarte	Scheitel	14	
		Hinterkopf	5	
Schläfe		4		
Stirn-Haargrenze		1		
Ohr	Ohrmuschel	9		
	Retroauriculär	7		
	Ohr	3		
	Ohrläppchen	2		
Hals	Nacken	7		
	Hals	1		
	Submandibulär	1		
	Obere Kopfwender Region	1		
Tumorlokalisation in Mittellinienposition*		25		
* = Lokalisation innerhalb eines Hautareals von 2,0 cm rechtsseitig und linksseitig der Sagittallinie.				

**Tab. 4: Zeitraum.**

Monate	
Untersuchungszeitraum	01.07.1999 bis 01.11.2003
Nachbeobachtung	01.07.2004
Beobachtungszeitraum	8-60
	Mittelwert 35
	Median 32

## 2.2 Datenerhebung und Auswertung

Die Daten der vorliegenden Studie wurden aus den Krankenblättern der teilnehmenden Patienten, und mit Hilfe des elektronischen Klinik-Informationssystems (KIS) der Fachklinik Hornheide Münster erhoben. Darüberhinaus wurden in der kooperierenden Klinik für Nuklearmedizin der Universität Münster detaillierte Aufzeichnungen über das individuelle Behandlungsprotokoll der durchgeführten Lymphszintigraphien angefordert. Die ermittelten Daten wurden in eine elektronische Datenbank überführt und mit Hilfe des Programmes SPSS 12 (Statistical Product Service Solutions Inc.) ausgewertet. Als Mittel der deskriptiven Statistik wurden Absolutwerte, Prozentwerte, Mittelwerte und Medianwerte verwendet.

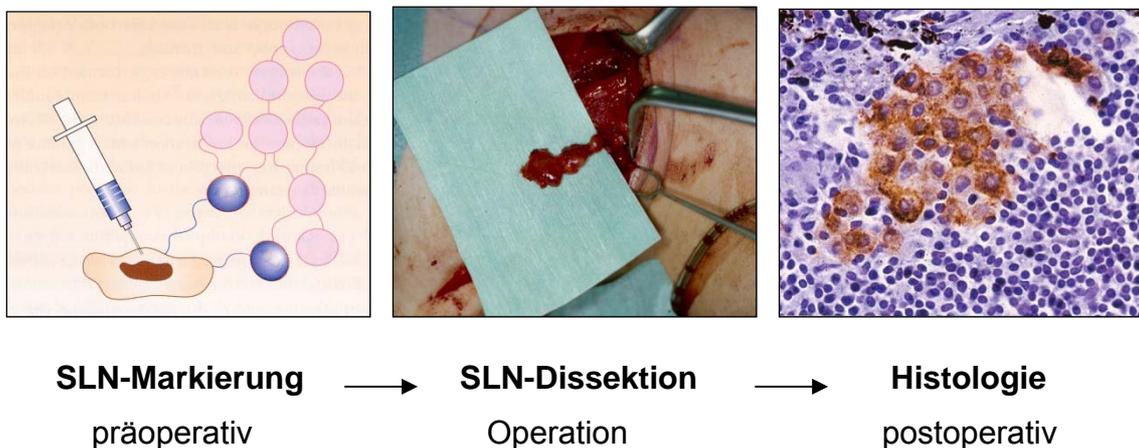
Folgende Daten wurden erhoben:

1. Studienkollektiv: Anzahl, Geschlecht und Alter der Patienten.  
Primärtumorlokalisation, Melanomtyp,  
Tumordicke und Tumorlevel.
2. Lymphszintigraphie: SLN-Anzahl und Lokalisation, isotopische Dosis

- |                |  |
|----------------|--|
| 3. Operation:  | Zeitpunkt der SLNB, SLN-Anzahl und Lokalisation, Signalintensität, NSLN, ELND, CLND                        |
| 4. Histologie: | SLN-Status, NSLN-Status  |
| 5. Verlauf:    | Art und Zeitpunkt einer Metastase im Verlauf, Zeitpunkt der letzten Patienten Untersuchung, Todeszeitpunkt |

### 2.3 Technik der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Die SLNB stellt sich aus den Elementen der präoperativen SLN-Markierung, der operativen SLN-Dissektion und der anschließenden pathohistologischen Untersuchung zusammen (**Abb. 6**) [Kroon et al.,98].



**Abb. 6: Elemente der SLNB.**

Von dem übergeordneten Terminus der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) ist die Sentinel-Lymphknoten-Dissektion (SLND) abzugrenzen.

Die SLNB umfasst die gesamte Untersuchungskette eines jeden einzelnen Patienten inklusive des individuellen Testergebnisses. Die SLND hingegen beschreibt lediglich die operative Entfernung des SLN und gibt keine Auskunft über das histologische Ergebnis.

Voraussetzung für ein valides Studienprotokoll ist eine standardisierte Durchführung der Untersuchung, um sämtliche bekannte und unbekannte Störfaktoren zu minimieren. Die Zuverlässigkeit eines SLN-Testergebnisses setzt sich aus dem Produkt der Zuverlässigkeiten eines jeden Elementes in der Untersuchungskette zusammen. Für eine valide, aussagekräftige SLNB ist somit eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit konsequenter Fehlervermeidung in jedem Untersuchungsabschnitt erforderlich.

In den folgenden drei Kapiteln werden die Elemente der SLNB in bezug auf die durchgeführte Studie dargestellt.

### **2.3.1 Nuklearmedizinische SLN-Markierung**

Das Konzept der SLNB beruht auf der Annahme der Existenz eines Wächterlymphknotens (SLN) als ein dem Primärtumor nächstgelegener Lymphknoten in der drainierenden Lymphknotenstation. Dieser Lymphknoten soll in der Theorie eine zuverlässige Aussage über den histologischen Status der nachgeschalteten Lymphknoten dieser Region zulassen.

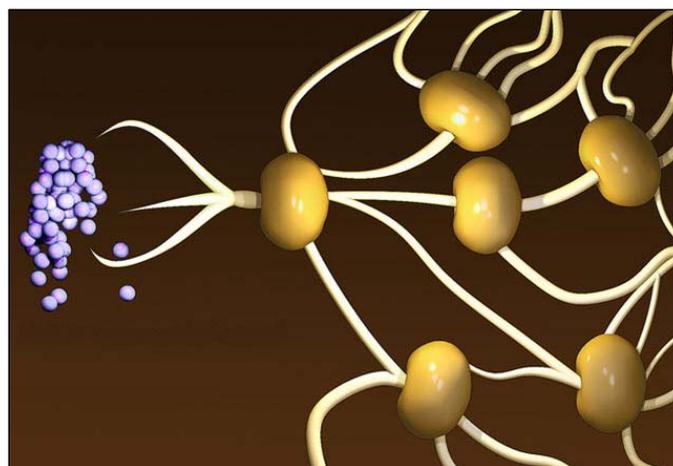
Folgende anatomische und pathophysiologische Überlegungen liegen diesem Konzept zugrunde [Markwardt,111; Uren et al.,200]:

Das Lymphatische System besteht aus endothelial begrenzten Lymphkapillaren, welche die gesamten Weichteile des Körpers durchziehen und

sich in größeren Lymphgefäßen vereinigen. Diese drainieren in die regionären Lymphknoten, von wo aus die zentralen Lymphgefäße erreicht werden. Jede Körperregion besitzt ein individuelles Lymphabflußschema und kann ein oder mehreren drainierenden Lymphknotenstationen zugeordnet werden.

Im Falle eines malignen Tumores der Haut können Tumorzellen über das lymphatische Netzwerk der Kutis, bzw. Subkutis, in die regionären Lymphknoten gelangen. Hier werden die Tumorzellen durch das Reticuloendothelial System (RES) phagozytiert, und es folgt ggf. ein metastatischer Befall.

Bei Detektion von Tumorzellen im erstdrainierenden Lymphknoten kann ein metastatischer Befall von nachgeschalteten Lymphknoten nicht ausgeschlossen werden. Eine Untersuchung, bzw. Dissektion, auch dieser Lymphknoten ist dann indiziert [Essner et al.,49; Wagner et al.,206,207]. Umgekehrt lässt ein tumorfreier SLN in diesem Konzept mit hoher Sicherheit auf tumorfreie, nachgeschaltete Lymphknoten schließen (**Abb. 7**) [Morton et al.,125; Yee et al.,219].



**Abb. 7: SLN und nachgeschaltete Lymphknoten.**

Voraussetzung für eine zuverlässige Aussage des histologischen Status einer drainierenden Lymphregion ist die Identifikation sämtlicher erst-drainierender Lymphknoten (SLN) dieser Region und ein tatsächlicher Erstbefall der SLN im Falle einer Metastasierung. Diese letztgenannte Voraussetzung wird in der pathophysiologischen Beobachtung bis auf einige Ausnahmen erfüllt. In der Literatur sind einzelne Fälle eines Überspringen des erstdrainierenden Lymphknotens und ein metastatischer Befall der nachgeschalteten Lymphknoten bekannt. Hier wird ein Kurzschlußweg der Lymphbahnen und eine Umgehung des ersten Lymphknotens vermutet [Ludwig,107]. Diese anatomischen Varianten schränken die SLN-Methodik ein. Aufgrund der Seltenheit handelt es sich um einen untergeordneten Faktor.

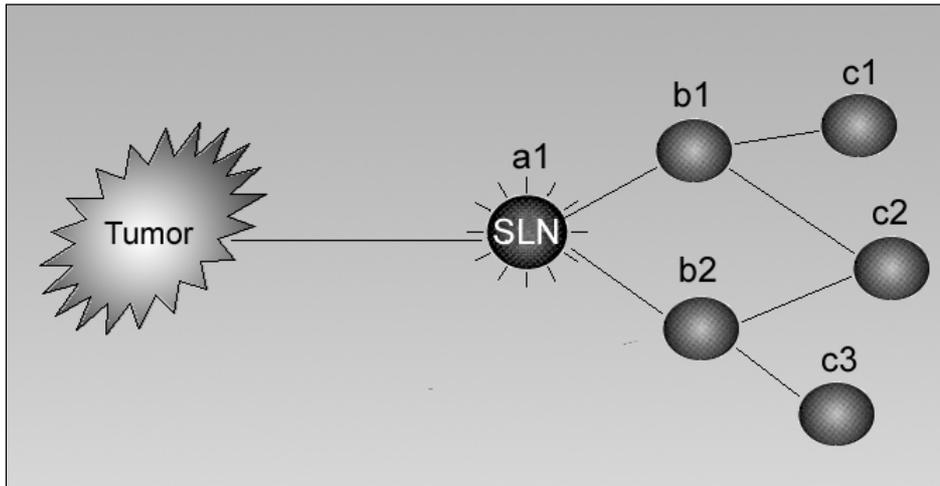
Ein weiterer wichtiger Aspekt im SLN-Konzept betrifft die Art des Lymphabflusses in eine drainierende Lymphknotenstation. Diese kann in der Theorie seriell oder parallel erfolgen [Markwardt,112].

Ein serieller Transport beinhaltet, daß Partikel von einem bestimmten Ort aus nur einen bestimmten Lymphknoten in einer bestimmten Region in der ersten Stufe der Lymphknotenkaskade erreichen. Von diesem aus können später Partikel zum Lymphknoten der nächsten Stufe transportiert werden (**Abb. 8**).

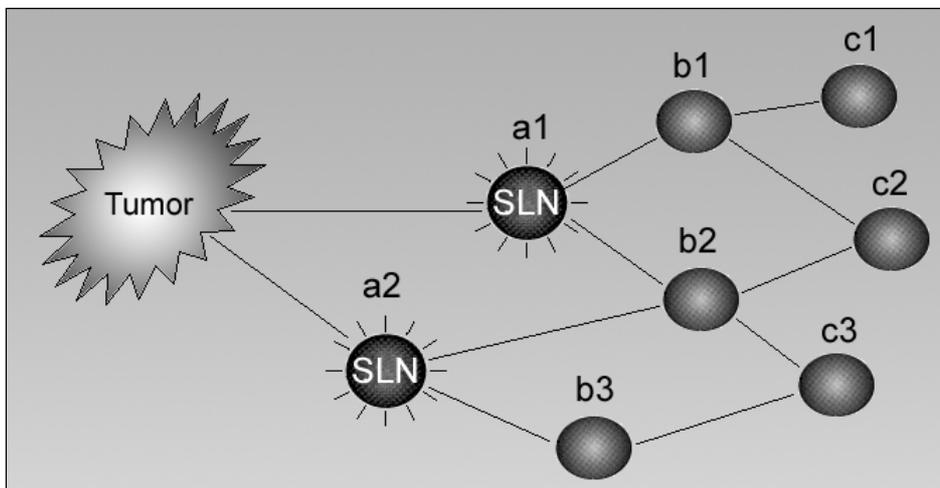
Für ein exaktes Staging in dieser Situation ist lediglich die histologische Untersuchung des Lymphknotens a1 erforderlich.

Ein paralleler Transport bedeutet den gleichzeitigen Zugang

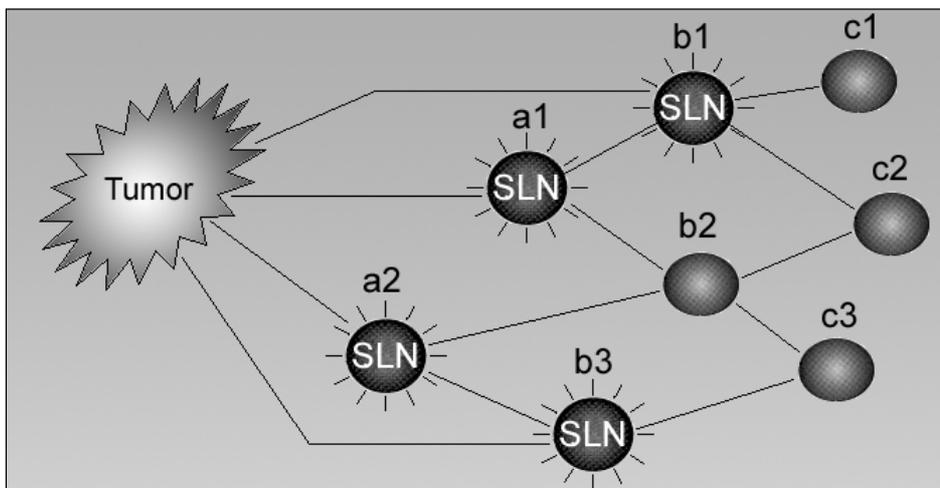
- zu mehreren Lymphknoten einer Region in der ersten Stufe der Kaskade (**Abb. 9**).
- zu mehreren Lymphknoten einer Region in verschiedenen Stufen der Kaskade (**Abb. 10**)
- zu mehreren Lymphknoten in mehreren Regionen (**Abb. 11**)



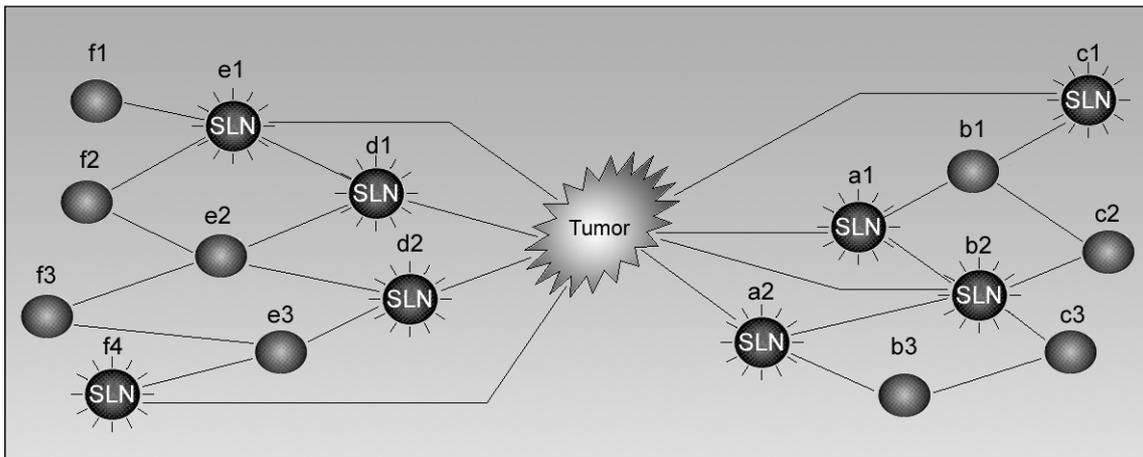
**Abb. 8: Serieller Transport**



**Abb. 9: Paralleler Transport in die erste Stufe der Kaskade.**



**Abb. 10: Paralleler Transport in verschiedene Stufen der Kaskade.**



**Abb. 11: Paralleler Transport zu mehreren Lymphknoten in mehreren Regionen.**

Für ein exaktes Staging ist in dieser Situation die histologische Untersuchung der Lymphknoten a1 und a2 (**Abb. 9**), bzw. a1, a2, b1 und b3 (**Abb. 10**), bzw. a1, a2, b2, c1, d1, d2, e1 und f4 (**Abb. 11**) erforderlich. Denn ein tumorfreier Lymphknoten a1 kann in dieser Konstellation einen metastatischen Befall der nachgeschalteten Lymphknoten oder einer anderen Lymphregion über parallele Lymphbahnen keinesfalls ausschließen. Hier erfüllen die genannten Lymphknoten eine Wächterlymphknotenfunktion und sind als SLN möglichst zu detektieren.

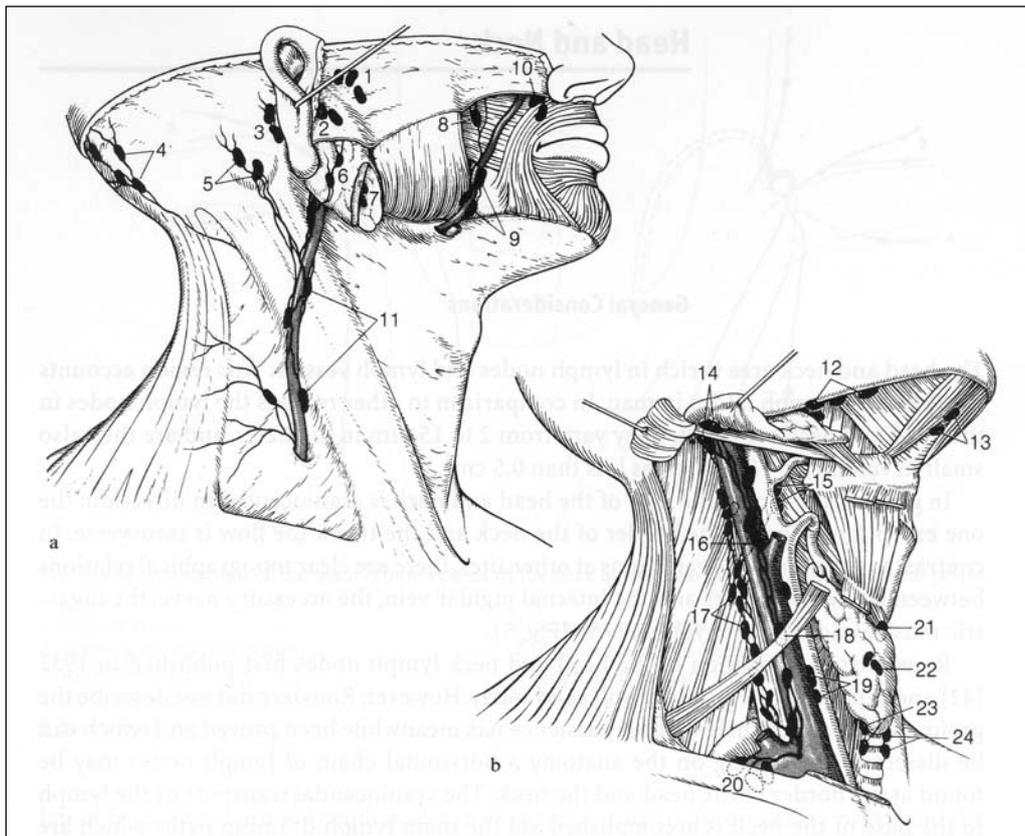
In Analogie zu obigen Schemata sind eine Vielzahl anatomischer Varianten denkbar mit unterschiedlicher Komplexität in der Detektion aussagekräftiger Lymphknoten.

Die Anzahl der tatsächlich von einem Ort aus direkt erreichten Lymphknoten ist in verschiedenen Körperregionen unterschiedlich. Für Tumore der Haut erfolgt der Abtransport meist nur in einen oder in wenige Lymphknoten einer drainierenden Lymphknotenstation. Abhängig von der Lokalisation können jedoch bis zu vier verschiedene Lymphregionen zugeordnet werden [Uren et al.,192].

Der serielle Transport ist neben der Vorstellung der sequentiellen Ausbreitung von Tumorzellen eine Grundannahme des SLN-Konzeptes. In der Praxis ist im einzelnen Fall nicht bekannt, ob der Lymphabfluß seriell oder parallel in eine Lymphknotenstation erfolgt, und es wird die Empfehlung ausgesprochen, sämtliche markierte Lymphknoten zu entfernen [Porter et al.,140; Tanabe et al.,183].

Das Lymphsystem der Kopf-Hals-Region bildet ein komplexes Netzwerk. Die Kopf-Hals-Region wird im Vergleich zu anderen Körperregionen intensiv lymphatisch versorgt. Hier finden sich circa 30% aller Lymphknoten des menschlichen Körpers. In einzelnen anatomischen Studien sind bis zu 300 Lymphknoten nachgewiesen worden [Alex,7; Som,175]. Die beiden Jugularketten (trunci jugulares) erhalten in der Regel einen lymphatischen Zufluß von jeweils 45-85 Lymphknoten und drainieren im Venenwinkel in die Vena subclavia. Die Lymphknoten in der Kopf-Hals-Region sind im Verhältnis zu anderen Körperregionen relativ klein. Der Durchmesser variiert zwischen 2 und 15 mm, 75% hat ein Volumen unter 0,5 cm<sup>3</sup>. Diese Tatsache erschwert die chirurgische Detektion.

Der Lymphabfluß in der Kopf-Hals-Region verläuft generell in cranio-caudaler Richtung zur Halsbasis. Eine Ausnahme bildet die Region am Übergang der Halsbasis zum Stamm. Hier findet sich mitunter eine transversale Stromrichtung zu den regionären Lymphknoten. In **Abb. 2** auf Seite 9 sind die Hauptrichtungen des Lymphtransportes der Haut der Kopf-Hals-Region zu den jeweils drainierenden Lymphknotenstationen dargestellt. **Abb. 12** gibt eine noch detailliertere Darstellung der jeweiligen Lymphknoten-anatomie [Richter et al.,151].



**Abb. 12: Lokalisation der oberflächlichen (a) und tiefen (b) Lymphknoten der Kopf-Hals-Region.**

- |                               |                            |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Präauriculär               | 13. Submental              |
| 2. Parotis oberflächlich      | 14. Jugulodigastrisch      |
| 3. Infra-auriculär            | 15. Retropharyngeal        |
| 4. Occipital                  | 16. Cervical oberflächlich |
| 5. Retroauriculär (mastoidal) | 17. Jugular lateral        |
| 6. Parotis tief               | 18. Jugulo-omohyoidal      |
| 7. Parotis intraglandulär     | 19. Jugular anterior       |
| 8. Buccal                     | 20. Supraclaviculär        |
| 9. Mandibulär                 | 21. Prälaryngeal           |
| 10. Nasolabial                | 22. Thyroidal              |
| 11. Oberflächlich             | 23. Paratracheal           |
| 12. Submandibulär             | 24. Prätracheal            |

(Aus: Richter E, Feyerabend T: *Normal lymph node topography : CT atlas*. Springer, Berlin; New York, 2004. Copyright 2004 © by Springer Verlag GmbH)

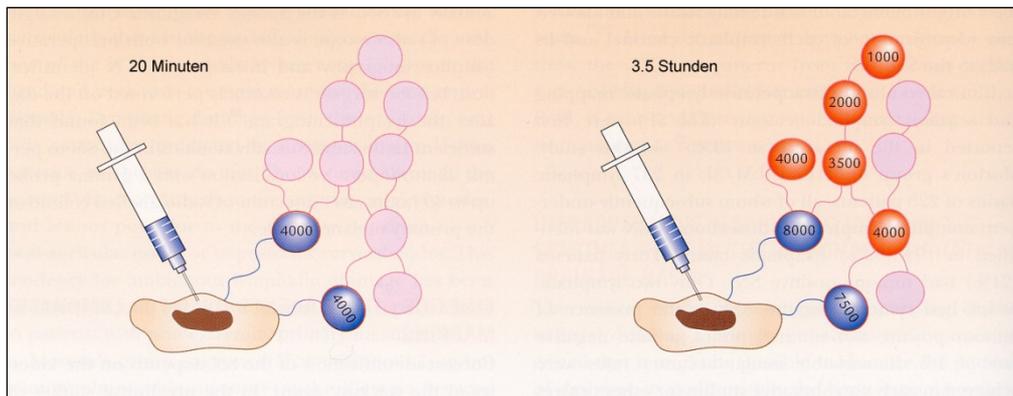
Der Lymphabfluß der Stirnregion und der anterioren Kopfschwarte erfolgt über die Parotislymphknoten in die tiefen cervikalen Lymphknoten entlang der Vena jugularis. Die mittlere und caudale Gesichtshaut drainiert über die submandibulären, bzw. submentalen Lymphknoten ebenfalls in die Lymphknoten der Jugularkette. Die Lymphe der posterioren Kopfschwarte fließt in die occipitalen und cervical posterioren Lymphknoten. Letztere verlaufen entlang des Nervus accessorius und erreichen etwa auf Höhe der Mündung der Vena facialis den Truncus jugularis. Den Lymphknoten dieser Region, den sogenannten Jugulodigastrischen Lymphknoten, kommt eine besondere klinische Bedeutung zu. Sie erhalten einen Zufluß von nahezu der gesamten Kopfregion und erfüllen im Rahmen der chirurgischen Halsausräumungen eine gewisse Wächterlymphknotenfunktion für die nachgeschalteten Lymphknoten der Jugularkette. Tumore der Ohrregion und der coronalen Kopfschwarte können sowohl in die Parotislymphknoten wie auch in die retroauriculären, jugularen und cervical posterioren Lymphknoten drainieren. Der Lymphtransport der Halsregion erfolgt dorsal und lateral über die oberflächlichen cervikalen Lymphknoten entlang der Vena jugularis externa in die supraclaviculäre Lymphknotenstation. Die ventrale Halsregion drainiert über die Jugularkette in die supraclaviculären Lymphknoten.

Insgesamt besteht eine Vielzahl anatomischer Normvarianten und jeder Patient zeigt ein individuelles Drainageschema. Insbesondere am Übergang von zwei Drainagezonen, beispielsweise an der coronalen Kopfschwarte und im Bereich der gesamten sagittalen Kopf-Hals-Mittellinie, kann der Lymphtransport in mehrere unterschiedliche Lymphstationen stattfinden. Hier ist der Lymphabfluß im Vorfeld nicht eindeutig vorhersehbar [O'Brien et al.,134; Pathak et al.,139].

Die Lokalisation der SLN, als definitionsgemäß erstdrainierende Lymphknoten, erscheint am wahrscheinlichsten in den erstdrainierenden Lymphstationen innerhalb eines Lymphabflußschemas einer jeden individuellen

Tumorlokalisierung. Der Lymphstrom kann aber auch eine erstdrainierende Lymphstation passieren ohne einen Kontakt mit einem Lymphknoten gehabt zu haben (Kurzschlußwege der Lymphregion) [Ludwig,107]. Der oder die SLN finden sich dann in anatomisch nachgeschalteten Lymphstationen.

Für die Detektion der SLN stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. An erster Stelle stehen die nuklearmedizinische Markierung mit Radiokolloid und die Farbstoffmarkierung. Weitere Methoden des Lymphatic Mapping sind die Immunszintigraphie und die PET-Diagnostik [Avril et al.,9], beides experimentelle Verfahren, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Bei der nuklearmedizinischen Markierung wird ein radioaktiv markiertes Kolloid in das Interstitium der zu untersuchenden Region appliziert. Das dann in die Lymphbahnen übertretende Radiokolloid wird in die entsprechenden Lymphknoten drainiert und dort von den Zellen des RES phagozytiert [Kapteijn et al.,84; Keshtgar et al.,88]. Nach einer gewissen Latenzzeit, die zum einen von der Halbwertszeit des benutzten Radionukleids und zum anderen vom Abtransport des Kolloids abhängig ist, kann szintigraphisch die Anreicherung in den entsprechenden Lymphknotenstationen gemessen werden. Nach einer peritumoralen Applikation von  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanocoll kann der Abtransport eines kleinen Teils der applizierten Kolloidmenge innerhalb der folgenden 24 Stunden szintigraphisch beobachtet werden. Innerhalb von Minuten stellen sich Lymphwege dar, und nach 30 Minuten bis zwei Stunden wird der 1. Lymphknoten (SLN) abgebildet. Der Partikeltransport geht weiter, und am folgenden Tag lassen sich dann auch meist mehr Lymphknoten darstellen als nach einer Stunde (**Abb. 13**).



**Abb. 13: Zeitverlauf eines Lymphatic Mapping mit einem Radiopharmakon.**

Die Zahlen sind ein Maß für die gemessene Radioaktivität in Counts/Sekunde.

Die klassische Lymphographie mit Farbstoffmarkierung (Patentblau, Isosulfanblau) des SLN wird als ergänzendes Verfahren in einer Vielzahl von Studien erwähnt [Gershenwald et al.,62; Reintgen et al.,142; Ross et al.,155; Wong et al.,217]. Nach peritumorale Farbstoffinjektion (präoperativ, intraoperativ) soll in Kombination mit der szintigraphischen Untersuchungsmethode eine höhere Sicherheit in der Identifizierung der SLN erreicht werden. In der Kopf-Hals-Region bereitet dieses Verfahren jedoch oftmals erhebliche Probleme. Aufgrund der diffizilen Anatomie ist die chirurgische Präparation der gefärbten Lymphbahnen schwierig, beispielsweise im Lymphnetzwerk der Glandula Parotis [Ollila et al.,136; Wells et al.,213]. Oftmals resultiert eine Läsion der Lymphbahnen aus dem Farbstoff in das Operationsfeld übertritt. Dieses führt zu einer erschwerten Identifizierung der zu schonenden anatomischen Strukturen. Darüber hinaus sind in Einzelfällen persistierende, auffällige Hautfärbungen nach Farbstoffinjektion beschrieben worden [Reintgen et al.,145]. Insgesamt bringt die Farbstoffmarkierung einen zweifelhaften Vorteil bei gleichzeitig deutlichem Untersuchungsrisiko, so daß in der Fachklinik Hornheide Münster nur die Szintigraphie angewand wird.

Die nuklearmedizinische Markierung der SLN in dieser Studie wurde in der kooperierenden Klinik für Nuklearmedizin der Universität Münster vorgenommen (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober). Sie richtete sich jeweils nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.

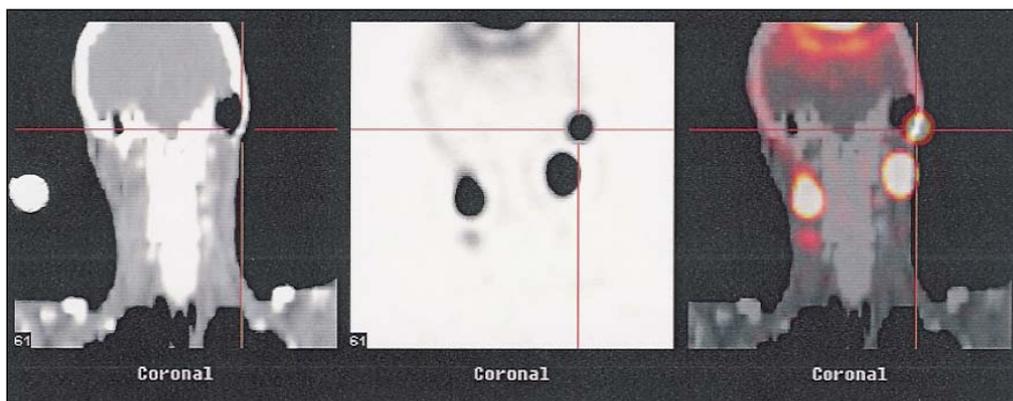
Im folgenden wird die angewendete standardisierte Lymphszintigraphie und SLN-Markierung dargestellt:

- Intradermale Injektion von 0,2-0,4 ml <sup>99m</sup>Tc-Nanocoll an 2 bis 4 Lokalisationen unmittelbar peritumoral bzw. neben der Exzisionsnarbe. Die applizierte Dosis richtet sich nach der Lokalisation. Standardmäßige Injektion von 4x 20 Mbq. Reduktion der applizierten Dosis bei unmittelbarer Nachbarschaft des Primärtumors und der drainierenden Lymphknotenstation. Applizierte Dosis in dieser Studie: 16-80 Mbq.
- Dynamische Bildserie jede Sekunde in der 1. Minute, in der 2.-10. Minute je über 60 s, 128x128 Pixel, hochauflösender Kollimator.
- Statische Bilder (je 3 Min) nach 10 Minuten in mehreren Ebenen und bei unklarem Befund zusätzlich nach 30 Minuten bis 2 Stunden.
- Markierung des Ortes der dargestellten Lymphknoten auf der Haut (Edding 3000 und Lotio castellani).
- Ab 01.01.2003 zusätzlich SPECT-Scan und handschriftliche Markierung der SLN auf ein standardisiertes Kopf-Hals-Diagramm bei unklarem Untersuchungsbefund.

Im Rahmen des Behandlungsprotokolls wurde das Radiokolloid am Tag 1 der jeweiligen Untersuchung zwischen 12:00h und 14:00h appliziert. Die nuklearmedizinische SLN-Detektion und Bildgebung wurde in den darauffolgenden Stunden durchgeführt. Die chirurgische Dissektion der SLN erfolgte am Tag 2 der Untersuchung innerhalb eines Zeitfensters von 18-24 Stunden.

Bei der Rückkehr der Patienten wurde das begleitende schriftliche und bildliche Informationsmaterial in der Fachklinik Hornheide Münster mit den Hautmarkierungen klinisch korreliert und in einzelnen Fällen mit den nuklearmedizinischen Kollegen telefonisch verifiziert (siehe auch **Abb. 4**).

Zur Optimierung der präoperativen SLN-Lokalisation und Operationsplanung wurde am 01.01.2003 bei unklaren Untersuchungsbefunden die zusätzliche SPECT-Untersuchung eingeführt im Sinne einer dreidimensionalen Schnittbilddiagnostik (**Abb. 14**). Darüber hinaus wurde ein standardisierter Bogen eingeführt mit handschriftlicher Markierung der SLN auf einem standardisierten Kopf-Hals-Diagramm.



**Abb. 14: Beispiel einer SPECT-Untersuchung.**

Die Strahlenexposition des Personals im OP und in der Pathologie liegt bei der angewendeten Szintigraphie deutlich unterhalb des Grenzwertes von 1 mSv pro Jahr, selbst wenn ein Mitarbeiter bei mehr als 200 Untersuchungen pro Jahr beteiligt wäre [Kopp et al.,95; Schicha et al.,161].

Ziel und Aufgabe der nuklearmedizinischen Lymphszintigraphie ist die zuverlässige Identifizierung und Darstellung sämtlicher SLN.

Im Rahmen der Lymphszintigraphie können folgende Fehler auftreten:

- Geändertes Lymphabflußschema:

Nach Exzision des Primärtumors kann - auch bei knappem Sicherheitsabstand infolge narbiger Abheilung - ein abweichendes Lymphabflußschema vorliegen im Vergleich zur ursprünglichen Situation (siehe auch Kapitel 2.1, ad 1). Durch Applikation des Radiokolloids an 4 Lokalisationen unmittelbar neben der Narbe wird versucht, eine repräsentative Darstellung aller möglichen Drainagerichtungen zu erhalten [Bongers et al.,29; Gretschel et al.,68, Uren et al.,195]. Dennoch kann mitunter der Lymphtransport in eine bestimmte Region im Vergleich zur Ausgangssituation quantitativ eingeschränkt sein. Die Folge wäre möglicherweise eine unzureichende Kolloidanreicherung und eine Nicht-Darstellung des SLN.

- Anatomische Normvarianten:

Mit Hilfe der empfohlenen Verfahrensanweisung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin ist eine adäquate SLN-Darstellung lediglich bei Patienten innerhalb einer bestimmten anatomischen Streubreite möglich. Normvarianten können in Einzelfällen die Diagnostik erschweren. Bei Patienten mit einem sehr ausgeprägten Lymphtransport kann es durch die vermehrte Kolloidanreicherung in Lymphbahnen und Lymphknoten zu einer übermäßigen Signalgebung kommen. Diese Überstrahlung erschwert die Differenzierung der Strukturen und Detektion des SLN [Ollila et al.,136; Wells et al.,213]. Das Problem der Überstrahlung kann auch bei Patienten mit regelhaftem Lymphtransport im Falle einer zu hoch applizierten isotopischen Dosis auftreten. Auch bei unmittelbarer Nachbarschaft des Primärtumors und des SLN, sowie im räumlich engen Lymphnetzwerk der Glandula Parotis kann eine solche Überstrahlung die Diagnostik einschränken [Gretschel et al.,69; Uren et al.,196]. Bei Patienten mit einem schwachen Lymphtransport hingegen ist eine unzureichende Kolloidanreicherung im gegebenen Zeitfenster denkbar [de Wilt et al.,44]. Die Folge wäre eine Nicht-Darstellung des SLN.

Andererseits resultiert auch bei regelhaftem Lymphabfluß im Falle einer zu gering applizierten isotopischen Dosis eine Nicht-Darstellung zum Zeitpunkt der Operation.

Insgesamt existiert für jeden Patienten ein individuelles Optimum in der Abstimmung der angewendeten Untersuchungsparameter (Injektionsmenge, isotopische Dosis, Zeitpunkt der Darstellung und Operation etc.). Diese Parameter sind im Vorfeld nur bedingt abschätzbar. Bei einem unklaren Untersuchungsergebnis wird eine Wiederholung mit geänderten Parametern empfohlen.

- Metastatische Verlegung des Lymphsystems:

Abhängig vom Grad des Tumorbefalls können Partikel durch befallene Lymphknoten nur eingeschränkt fixiert werden. Hieraus ergeben sich unterschiedliche Kategorien der Aufnahme [Markwardt,110; Uren et al.,193]:

Normale Aufnahme	kein Tumorbefall einzelne Tumorzellen im Lymphknoten
Verminderte Aufnahme	zahlreiche Tumorzellen im Lymphknoten
Temporäre Anreicherung	keine Aufnahme in das RES mehr möglich, keine Fixierung
Keine Aufnahme	Befall des Zugangs des Lymphknotens,Umgehung des Lymphknotens

Die ersten beiden Kategorien sind diejenigen, die das SLN-Konzept tragen. Im Falle eines fortgeschrittenen metastatischen Befalls eines Lymphknotens ist dieser bereits des öfteren in der klinischen oder apparativen Diagnostik nachweisbar, und es besteht keine Indikation mehr zur SLN-Untersuchung. Dennoch stellt die Nicht-Anreicherung eines nicht

erkannten metastastisch befallenen Lymphknotens eine potenzielle Fehlerquelle dar. Die nicht erkannte Metastase macht sich dann im weiteren Verlauf durch progredientes Wachstum klinisch bemerkbar.

- Befundinterpretation:

Anhand der dynamischen Bildserie in der Frühphase und der statischen Bilder nach 10 Minuten bis 2 Stunden ist die zeitliche Abfolge der Kolloidanreicherung in den jeweiligen Lymphknoten visuell erkennbar. Naheliegend kann der SLN als der zuerst anreichernde Lymphknoten in einer Kette vermutet werden. Im Einzelfall ist jedoch nicht bekannt, ob nicht auch weitere Lymphknoten eine Wächterfunktion erfüllen (serieller vs. paralleler Transport). Eine zweifelsfreie Unterscheidung zwischen distal gelegener SLN und nachgeschaltetem Lymphknoten ist mit der angewendeten Untersuchungstechnik letztendlich nicht möglich [Uren et al.,197]. Demzufolge wird die Empfehlung ausgesprochen, sämtliche kolloidspeichernde Lymphknoten als potenzielle SLN chirurgisch zu entfernen und histologisch zu untersuchen [Morton et al.,123; Thompson et al.,188; Uren et al.,194]. Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist bedingt durch den unterschiedlichen Befundstatus zum Zeitpunkt der Markierung einerseits und der Operation am Folgetag andererseits. Durch das Fortschreiten des Kolloidtransportes und die Abnahme der Radioaktivität sind möglicherweise weiter distal gelegene Lymphknoten signalgebend geworden, während der zuvor signalintensive SLN nach Abfluten des Kolloids aus dem efferenten Schenkel nunmehr an Signalstärke verloren hat [Glass et al.,66; Markwardt,113; Morton et al.,124].

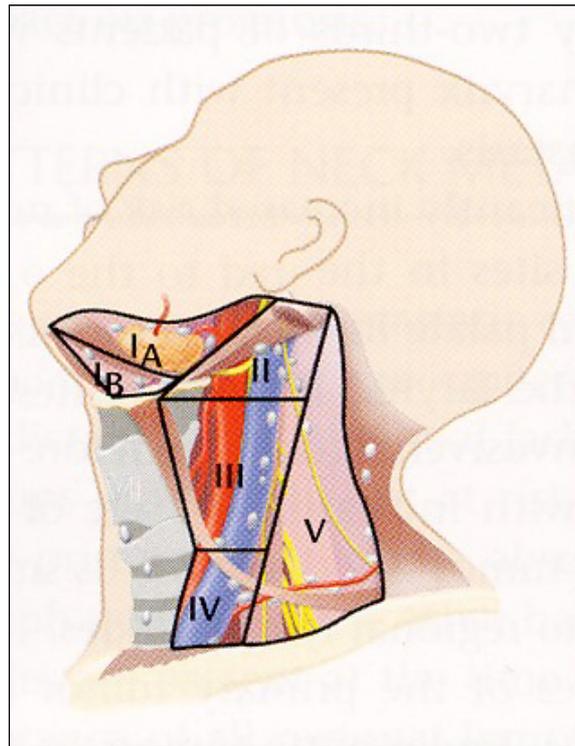
Insgesamt vermag die nuklearmedizinische Lymphszintigraphie lediglich Lymphknoten darzustellen, welche möglicherweise SLN sind. Eine hundertprozentige Identifizierung ist mit diesem Untersuchungsverfahren nicht möglich.

Ob tatsächlich ein SLN markiert wurde oder lediglich ein willkürlicher, nicht-aussagekräftiger Lymphknoten, kann letztendlich nur die histologische Befundkonstellation aussagen.

Mit Hilfe der Lymphszintigraphie werden potenzielle SLN radioaktiv markiert. Diese szintigraphisch markierten SLN entsprechen jeweils gewissen radioaktiven Signalgebungen in der komplexen dreidimensionalen Anatomie eines jeden Patienten. In der Theorie ist ein dreidimensionales Koordinatensystem denkbar mit der exakten Positionsbeschreibung eines jeden SLN. Kein Patient ist anatomisch gleich dem anderen und jeder einzelne SLN zeigt eine einzigartige Relation zu den ihn umringenden Elementen des Lymphsystems und den anderen anatomischen Strukturen. Für eine adäquate Informationsverarbeitung und vergleichende Analyse der Befunde dieser Studie wurde ein einheitliches Lokalisationssystem eingeführt. Dieses basiert in erster Linie auf der international anerkannten klinisch-anatomischen Einteilung der Lymphregionen und steht in direkter Relation zu den klinisch durchgeführten systematischen Lymphknotenausräumungen (**Abb. 15**) (vgl. Memorial Sloan-Kettering levelling system of cervical lymph nodes) [Shah et al.,167]. Zusätzlich wurden die anatomischen Regionen buccal, Parotisregion, retroauriculär, occipital und subclaviculär hinzugefügt.

Die Zuordnung der nuklearmedizinisch markierten SLN in diesem Lokalisationssystem erfolgte anhand der zweidimensionalen Information, welche von Seiten der Klinik für Nuklearmedizin angeboten wurde. Diese umfasste eine Farbstiftmarkierung des radioaktiven Punctum maximum eines vermeintlich darunterliegenden SLN auf der Haut des Patienten und ein mitgeliefertes zweidimensionales Szintigramm. In Fällen einer diagnostischen Unsicherheit wurde ein weiteres Szintigramm in einer zweiten Ebene angefertigt und/oder eine weitere Hautmarkierung in einer zweiten Ebene angebracht (Fadenkreuz-Technik). Anhand dieser Daten ließ sich präoperativ eine grobe Einschätzung über die dreidimensionale Position

bzw. Tiefenlokalisierung des SLN machen. Seit 01.01.2003 liefert die parallele SPECT-Untersuchung in unklaren Fällen als dreidimensionale Schnittbilddiagnostik zusätzliche Informationen über die Lokalisation eines SLN.



**Abb. 15: Memorial Sloan-Kettering levelling system of cervical lymph nodes.**

Ia= Submandibuläre Lymphknoten

Ib= Submentale Lymphknoten

II= Cranial jugulare Lymphknoten (Kieferwinkel)

III= Midjugulare Lymphknoten

IV= Supraclaviculäre Lymphknoten

V= Lymphknoten im dorsalen Halsdreieck

(Aus: Shah J, Patel SN: *Head and Neck Surgery and Oncology*. Mosby, St. Louis, 2003. Copyright © 2003 by Mosby Inc.)

Das in dieser Studie angewendete Lokalisationssystem gibt Auskunft über die Zugehörigkeit eines SLN zu einer darunterliegenden Lymphstation. Es beinhaltet aber keine Information über die exakte Tiefenlokalisierung des SLN. Diese Tatsache spielt in den meisten anatomischen Regionen keine wesentliche Rolle, da hier eine zweifelsfreie Zuordnung zu der darunterliegenden Lymphstation möglich ist. Am Hals ist jedoch theoretisch eine weitere Unterteilung in oberflächlich cervical, jugular und tief cervical möglich. Bei der operativen Entfernung der SLN werden Informationen gewonnen über die exakte Position bzw. Tiefenlokalisierung eines jeden SLN. Aus Gründen der Vereinfachung wurde in dieser Studie auch in der Auswertung der operativen SLN-Fundorte das oberflächen-relatierte System beibehalten.

Im klassischen Behandlungsschema des Melanoms existieren eine Reihe von klinischen Richtlinien für die Auswahl der Lymphregionen, welche notwendigerweise chirurgisch ausgeräumt werden sollten, um alle regionären Metastasen einer Tumorlokalisierung zu erfassen. Das daraus resultierende Schema entspricht der Lokalisation von potenziellen SLN, welche auf Basis der historischen Richtlinien vermutet werden können (**Tab. 5**) [O'Brien et al.,134; Uren et al.,198].

**Tab. 5: Tumorlokalisierung und zugehörige Lymphregionen mit vermuteten Metastasen.**

Tumorlokalisierung	Lymphregionen mit vermuteten Metastasen
Gesicht, anteriore Kopfschwarte	Parotisregion, Hals Level I-III
Ohr, coronale Kopfschwarte	Parotisregion, Hals Level I-V
Posteriore Kopfschwarte	Occipitalregion, Hals Level II-V
Hals ventral-cranial	Parotisregion, Hals Level I-IV
Hals dorsal-cranial	Occipitalregion, Hals Level II-V
Hals caudal	Hals Level III-V

Im Falle ein SLN außerhalb der vermuteten Lymphregionen lokalisiert ist, wird von einer Diskordanz gesprochen.

### **2.3.2 SLN-Dissektion**

Die operative Entfernung der SLN erfolgte in dieser Studie innerhalb eines Zeitfensters von 18-24 Stunden nach der präoperativen Szintigraphie. Im Rahmen des Behandlungsprotokolls wurde das Radiokolloid am Tag 1 der jeweiligen Untersuchung zwischen 12:00h und 14:00h appliziert. Die nuklearmedizinische SLN-Identifizierung und Bildgebung folgte in den darauffolgenden Stunden.

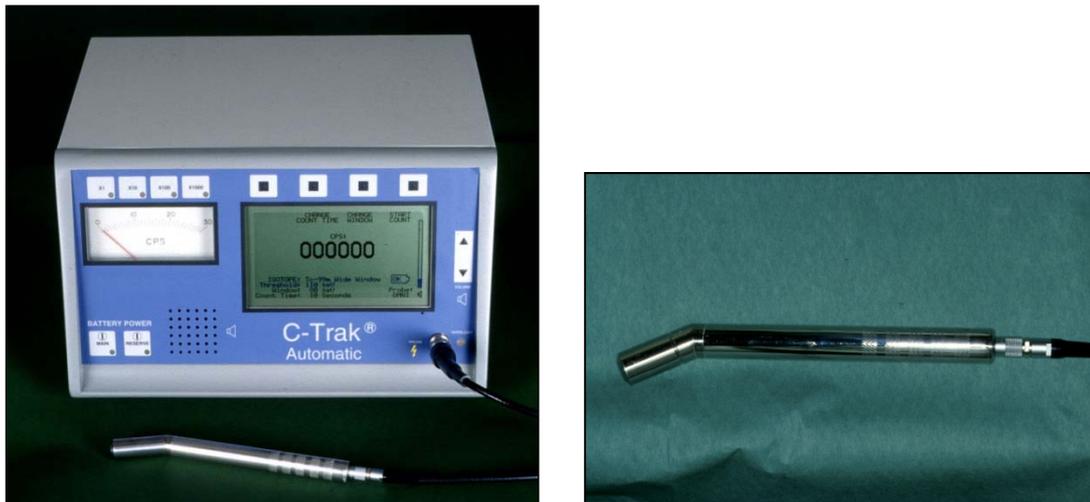
Anhand des schriftlichen und bildlichen Befundes der nuklearmedizinischen Kollegen und der SLN-Markierung auf der Haut wurde anschließend für jeden Patienten präoperativ individuell das operative Konzept festgelegt.

Am Tag 2 der Untersuchung erfolgte zwischen 8:00h und 12:00h die chirurgische Therapie.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde zunächst die Nachexzision mit Sicherheitsabstand des Primärtumors vorgenommen. Im nächsten Schritt erfolgte die Entfernung der SLN und ggf. weitere nichtsignalgebende Lymphknoten (NSLN; non-sentinel-lymphnode). Der Vorteil dieser Reihenfolge besteht darin, daß das Tumorbett mit seiner hohen isotopischen Signalgebung als mögliche Störquelle bereits vor der SLN-Suche eliminiert wird [Reintgen et al.,148].

Das Schrift- und Bild-Material der nuklearmedizinischen Voruntersuchung diente, mit Ausnahme der SPECT-Darstellung seit 01/2003, in der Regel lediglich als Anhaltspunkt für eine ungefähre Lokalisation der SLN. Die

exakte intraoperative Lokalisation, bzw. Detektion, ist nur mit Hilfe einer Hand-Gammasonde möglich. In dieser Studie wurde die C-Trak Sonde der Firma Carewise Medical Products, Morgan Hill, California, USA verwendet (**Abb. 16**).



**Abb. 16: Gammasonde.**

Die operative SLN-Dissektion fand wie folgt statt:

Anhand des Informationsmaterials der nuklearmedizinischen Kollegen wurden jeweils die anatomischen Regionen identifiziert, in denen am Vortag bei der Voruntersuchung starke isolierte Signalgebungen, d.h. mögliche SLN, detektiert wurden. Mit Hilfe der Gammasonde wurden die Signalgebungen transkutan lokalisiert und am Punctum maximum mit blauer Farbe auf der Haut markiert. Die jeweiligen Befunde wurden dann mit denen der Voruntersuchung verglichen und korreliert. Oftmals ergab sich ein anderer Befund als in der Voruntersuchung aufgrund der Dynamik und des zwischenzeitlichen Fortschreitens der Lymphszintigraphie (siehe Kapitel 2.3.1).

Im Rahmen der chirurgischen Therapie wurden möglichst alle Signalgebungen entfernt, die sich von der Umgebung deutlich abgrenzen ließen. Diese isolierten Signalgebungen entsprechen in der Regel kolloidspeichernden Lymphknoten und sind als potenzielle SLN möglichst vollständig zu entfernen.

Im Anschluß an die Nachexzision des Primärtumors erfolgt die SLN-Suche. Die chirurgische Strategie richtet sich nach der Lokalisation der Signalgebung. In einem Teil der Fälle konnte eine Inzision der Haut unmittelbar über der Signalgebung erfolgen. Der SLN wurde nach vorsichtiger Präparation in der Tiefe, unter Darstellung und Schonung anatomisch wichtiger Strukturen minimal-invasiv entfernt. Intraoperativ wurde die Präparationsrichtung mit der Gammasonde bestimmt und nach etappenweiser stumpf-scharfer Präparation mit der Schere jeweils erneut verifiziert. Der detektierte SLN sollte möglichst vorsichtig freipräpariert werden, um eine operationsbedingte Läsion und eine konsekutive histologische Fehldiagnostik zu vermeiden. Versorgende Blutgefäße und Lymphbahnen werden nach Elektrokoagulation oder Ligatur durchtrennt. Nach Entfernung der Signalgebung wird das dissezierte Präparat extrakorporal nochmals palpatorisch und visuell kontrolliert. Die Signalgebung des entfernten SLN wurde auf dem Instrumentiertisch - außer Reichweite von möglicher Streustrahlung - über einen Zeitraum von 10 Sekunden mit der Gammasonde gemessen. Die ermittelte Impulszahl (Counts/10 sec) wurde mit denen der vorangegangenen SLN verglichen und protokollarisch notiert. In dieser Studie wurden auch entfernte LK mit geringer Signalgebung als SLN interpretiert und entsprechend histologisch aufgearbeitet. Falls im dissezierten Präparat kein Lymphknoten vorliegt, wurde die Suche fortgesetzt und die Wundhöhle mit der Sonde erneut auf mögliche Signalgebungen untersucht. Die nochmalige Kontrolle des Entnahmegebietes wurde auch nach jeder erfolgreichen SLN-Dissektion vorgenommen, um weitere SLN mit möglicherweise schwächerer Signalgebung nicht zu übersehen. Bei Vorliegen eines metastasenverdächtigen

SLN wurde das Präparat in das histologische Labor gegeben und mittels einer Schnellschnittdiagnostik untersucht. Im Falle eines Tumornachweises wurde dann noch in derselben Operation eine vollständige systematische Ausräumung (CLND) der betroffenen Lymphregion eingeleitet.

In einigen Fällen wurde der Zugang durch die Haut auf Distanz von der SLN-Lokalisation gewählt, um spätere Narben ausserhalb des sichtbaren Feldes zu legen. Ein Beispiel ist der präauriculäre Zugang bei SLN der Parotisregion. Bei einigen Kasuistiken wird das darüberliegende Hautgewebe im Rahmen einer Defektdeckung des Primärtumordefektes als Lappenplastik präpariert. Ein separater Zugang zur SLN-Suche ist dann nicht erforderlich.

Bei einer Vielzahl von Patienten wurde simultan zur SLND eine ELND durchgeführt. Hier erfolgte oftmals parallel zur SLN-Detektion eine en-bloc-Dissektion der entsprechenden Lymphregion.

In Einzelfällen ist aufgrund mangelnder Signalgebung oder diffuser Überstrahlung die Dissektion einzelner oder gar aller zuvor beschriebener SLN nicht möglich. Hier wird dann im Einzelfall entschieden, ob alternativ eine ELND der beschriebenen Lymphabflußregion vorgenommen werden soll oder nicht.

In Einzelfällen kann ein unverhältnismäßig hohes Operationsrisiko zur Entfernung einer Signalgebung bestehen, so daß auf Basis der klinischen Konstellation entschieden wird, ob eine Exploration und SLND verantwortet werden kann. Als Beispiel sei hier eine supra-, bzw. infraclaviculäre Signalgebung erwähnt nach vorangegangener erfolgreicher Dissektion mehrerer cranialgelegener SLN. Ein isolierter Tumorbefall nur dieses einzigen SLN, möglicherweise sogar lediglich ein nachgeschalteter NSLN, erscheint unwahrscheinlich. Das geringe Restrisiko einer Fehldiagnostik

rechtfertigt hier nicht das erhöhte Operationsrisiko dieser Region. Dieser SLN sollte nicht chirurgisch entfernt werden, sondern lediglich engmaschig klinisch-sonographisch nachbeobachtet werden.

Nach erfolgreicher SLND werden die Präparate in das histologische Labor gegeben und dort entsprechend aufgearbeitet. Der Wundverschluß der SLN-Wunden erfolgt nach allgemeinen chirurgischen Behandlungsprinzipien und erfordert bei ausgedehnten Wundhöhlen die Einlagerung eines ableitenden Drainagesystems (Redon).

### **2.3.3 NSLN-Dissektion**

Bei der Mehrzahl der Patienten wurden außer signalgebenden Lymphknoten (d.h. SLN), auch nicht-signalgebende Lymphknoten entfernt. Alle nicht-signalgebenden Lymphknoten werden im folgenden unter dem Terminus NSLN (non-sentinel-lymphnode) summiert, unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Art der chirurgischen Dissektion diese entfernt wurden.

Ein Teil der NSLN wurde als begleitende Lymphknoten in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem SLN oder auch unabhängig von einem SLN an einer repräsentativen Lokalisation entfernt von der nächsten Signalgebung disseziert (z.B. Jugulodigastrischer-Lymphknoten). Diese einzelnen repräsentativen NSLN werden im folgenden unter dem Begriff: isolierte-NSLN beschrieben. Die Mehrzahl der in dieser Studie gesammelten NSLN stammen allerdings aus einer systematischen regionären Ausräumung in elektiver (ELND; elective-lymphnode-dissection) oder therapeutischer (CLND; completion-lymphnode-dissection) Intention.

Sämtliche NSLN erfüllen eine gewisse Kontrollfunktion im Rahmen des Studienprotokolls. Ziel und Aufgabe der SLNB ist die zuverlässige

Detektion von tumorbefallenen regionären Lymphknoten. Mit Hilfe der NSLN kann in einem gewissen Maße kontrolliert werden, inwiefern diese Zielsetzung erfüllt wurde. Situationen, in denen mit der SLNB in einer Lymphregion keine Metastase detektiert wird, gleichzeitig aber in einem NSLN derselben Region eine Metastase diagnostiziert wird, widerlegen unmittelbar den Erfolg der Methodik.

Zwei wichtige Punkte schränken die Kontrollfunktion der NSLN ein:

1. Die gesammelten NSLN sind nicht 100% repräsentativ, d.h. es ist gut möglich, daß alle entfernten SLN und NSLN tumorfrei sind, derweilen aber ein tumorbefallener Lymphknoten im Patienten zurückbleibt. Dieser Lymphknoten liegt möglicherweise knapp außerhalb der systematisch ausgeräumten Region, oder gar in einer komplett anderen Lymphregion welche vielleicht gar nicht szintigraphisch dargestellt wurde.

2. Die gesammelten NSLN können in dieser Studie aus Kosten-Nutzen-Gründen lediglich konventionell histologisch untersucht werden und unterliegen nicht derselben intensiven Aufarbeitung wie die SLN dieser Studie (siehe Kapitel 2.3.4.). Makrometastasen können anhand dieser Methodik zumeist sicher diagnostiziert werden, aber die Mehrzahl der vorhandenen Mikrometastasen werden vermutlich nicht detektiert und bleiben unbemerkt. Folglich wird der Patient möglicherweise diagnostisch falsch eingeordnet. Eine Chance, die Methodik der SLNB zu widerlegen, bleibt ungenutzt.

Eine weitere Möglichkeit, um das Ergebnis der SLNB zu kontrollieren, besteht in der Nachbeobachtung der Patienten. Subklinische Metastasen, die nicht als SLN oder NSLN operativ entfernt werden, machen sich im weiteren Verlauf durch Wachstum klinisch bemerkbar und können dann als Falsch-Negativ-Ereignis registriert werden.

Im klassischen Behandlungsschema des malignen Melanoms vor Einführung der SLNB wurde bei Patienten mit high-risk-Melanomen (Tumordicke >1,5 mm) eine systematische regionäre Ausräumung in prophylaktischer bzw. elektiver Zielsetzung empfohlen (ELND) [Balch,23]. Das Konzept der ELND wurde entwickelt als regionäre Stagingmethode, um bei Patienten mit einem hohen lymphogenen Metastasierungsrisiko subklinische Metastasen in der drainierenden Lymphabflußregion zu detektieren. Ob die ELND lediglich als diagnostische Maßnahme einzustufen ist oder auch einen gewissen Überlebensvorteil für den Patienten beinhaltet, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. In einer aktuellen großen Multi-Center-Studie (Intergroup Melanoma Surgical Trial, siehe Kapitel 4.1) mit 740 Patienten wurde für die Subgruppe der Kopf-Hals-Melanome mit ELND allerdings kein prognostischer Vorteil im Vergleich zur Behandlungsgruppe ohne ELND und lediglich einer Operation im Falle klinisch manifester Lymphknotenmetastasen festgestellt [Balch et al.,18].

Die Rolle der Metastasensuche wird seit Einführung der SLNB nunmehr durch diese übernommen. Allerdings sollte in einem kritischen Untersuchungsaufbau die Validität der zu untersuchenden Methodik bis zum Beweis des Gegenteils erst einmal angezweifelt werden. Aus diesem Grunde entschied man sich bei der Einführung der SLNB in das Behandlungsschema der Fachklinik Hornheide Münster dazu, die ELND zunächst fortzuführen und beide Verfahren parallel anzuwenden.

In der ersten Zwischenauswertung der Studie im Oktober 2001 zeigte sich dann allerdings kein einziger Fall, bei dem mittels der SLNB in einer Lymphregion keine Metastase detektiert wurde, derweilen in der parallelen ELND tumorbefallene Lymphknoten nachgewiesen wurden. Darüberhinaus traten in jenem Zeitraum bei zwei Patienten mit tumorfreien SLN im weiteren Verlauf locoregionäre Lymphknotenmetastasen auf. Bei diesen beiden Patienten hatte sich die parallele ELND tumorfrei gezeigt und vermochte sie das Auftreten von locoregionären Metastasen auch nicht zu

verhindern. Auf die eingeschränkte Fähigkeit der ELND zur Detektion von Mikrometastasen wurde schon hingewiesen.

Insgesamt wurde bei der ersten Zwischenauswertung eine hohe diagnostische Sicherheit der SLNB festgestellt. Die parallel durchgeführte ELND ergab retrospektiv keinen diagnostischen Zugewinn. In Hinblick auf den fraglichen diagnostischen und prognostischen Vorteil der ELND und der begleitenden Defektmorbidität, entschied man sich ab dem 01.11.2001, nur noch die singuläre SLNB durchzuführen und die ELND Ausnahmefällen vorzubehalten.

Die Entscheidung ob eine ELND bei einem Patienten vorgenommen werden sollte oder nicht, richtete sich selbstverständlich auch nach klinischen Kriterien. So ergaben sich sowohl einzelne Fälle vor 11/2001, bei denen keine ELND vorgenommen wurde, als auch Kasuistiken nach 11/2001, bei denen einzelne Patienten einer ELND zugeführt wurden.

Bei einigen Patienten konnten die präoperativ markierten SLN intraoperativ nicht detektiert werden. Hier wurde dann individuell entschieden, ob eine systematische Ausräumung im Sinne einer ELND durchgeführt oder lediglich isolierte-NSLN an der beschriebenen SLN-Lokalisation gesammelt werden sollten.

Im gesamten Untersuchungszeitraum der Studie wurde bei allen Patienten nach Möglichkeit intraoperativ zusätzlich isolierte-NSLN als repräsentative Lymphknoten entfernt, unabhängig davon, ob eine parallele ELND durchgeführt wurde oder nicht.

Die Tatsache, daß in der zweiten Hälfte des Studienprotokolls weniger NSLN pro Patient disseziert wurden, sollte bei geeigneter Nachbeobachtung der Patienten keinen Einfluß auf das Testergebnis haben. Falls subklinische Metastasen nicht als SLN oder isolierte-NSLN entfernt

werden, dann werden diese sich als klinisch manifeste Metastasen im weiteren Verlauf bemerkbar machen.

Der Zeitraum, in welchem subklinische Metastasen durch Wachstum klinisch festgestellt werden können, liegt zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren. Der mediane Zeitraum eines solchen so genannten Recurrence-Ereignisses liegt in vergleichbaren Studien bei 14-16 Monaten [Balch et al., 18; Fisher, 57].

Der klinische Nachbeobachtungszeitraum ist für alle Patienten der Studie unterschiedlich und umfasst ein mehr oder weniger kontinuierliches Spektrum von 8 bis 60 Monaten. Für das Studienkollektiv ab 11/2001 besteht für die „ältesten“ Studienteilnehmer eine Nachbeobachtung von 32 Monaten bis zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung. Für die „jüngsten“ Teilnehmer im Kollektiv beträgt die Nachbeobachtung immerhin mindestens 8 Monate. Es ist gut möglich, daß in diesem Kollektiv mit geringer Nachbeobachtungszeit in Zukunft locoregionäre Metastasen auftreten, welche nicht im Rahmen der Studie erfasst wurden, aber welchen als „Falsch-Negativ-Ereignis“ eine große Bedeutung zukommt.

Potenzielle Fehlerquellen in der Durchführung der SLNB und Ermittlung des Testergebnisses sind in jedem Abschnitt der Untersuchungskette möglich. In bezug auf die Kontrollmechanismen des vorliegenden Versuchsaufbaus sind 3 wichtige Faktoren hervorzuheben:

1. Die Anzahl der Mikrometastasen, welche als NSLN entfernt wurden und dabei histologisch unbemerkt blieben, ist unbekannt. Eine intensive, bzw. histologisch maximale Aufarbeitung sämtlicher Lymphknoten ist im Rahmen dieser Studie nicht möglich und wird in vergleichbaren Studien auch nicht durchgeführt.

2. Der Nachbeobachtungszeitraum ist nicht umfassend. Es ist gut möglich, daß sowohl bei „jüngeren“ Teilnehmern der Studie, als auch bei „älteren“ Teilnehmern, in Zukunft eventuell nicht-detektierte Metastasen klinisch manifest werden.

3. Trotz intensiver Aufarbeitung der SLN werden einzelne Mikrometastasen nicht detektiert (siehe Kapitel 2.3.4). Hier stößt die histologische Diagnostik an ihre Grenzen. In vergleichbaren Studien wurden bei Patienten mit Falsch-Negativ-SLN diese nochmals eingehend untersucht und in 30-80% der Fälle retrospektiv Tumorgewebe in den vermeintlich tumorfreien SLN festgestellt [Gershenwald et al.,63,64].

Diese Einfluß-, bzw. Störfaktoren sind inherent am Versuchsaufbau und müssen als solche in Kauf genommen werden. Eine Einschätzung der Einflußgröße der genannten Faktoren ist nur schwer möglich.

Die systematischen regionären Lymphknoten-Ausräumungen in dieser Studie wurden entweder in elektiver (ELND) oder in therapeutischer Zielsetzung (CLND) durchgeführt.

Folgende standardisierte Ausräumungen wurden angewendet:

1. Suprahyoidale Ausräumung (Level I-II)
2. Ausräumung des dorsalen Halsdreiecks (Level V)
3. Ausräumung des Nackens
4. Modifiziert radikale Neckdissection (Level I-V)
5. Konservative Parotidektomie

Die Angaben der Hals-Level beziehen sich auf die international gültige, klinisch-anatomische Klassifikation der Memorial Sloan-Kettering Arbeitsgruppe [Shah et al.,167]. Bezüglich Einzelheiten in der Durchführung der genannten Ausräumungen wird auf die Literatur verwiesen [Robbins et al.,152].

Die genannten Ausräumungen wurden sowohl einzeln als auch kombiniert eingesetzt. Desweiteren wurden oftmals geringfügige Modifikationen vorgenommen, z.B. eine suprahyoidale Ausräumung mit Inspektion der Hals-Gefäßscheide oder zusätzlich Dissektion der supraomohyoidalen Etage.

Die Wahl der vorgenommenen ELND richtete sich in ersten Linie nach dem szintigraphisch dargestellten Lymphabflußmuster und der SLN-Lokalisation. Weiterhin wurde auch die Primärtumorlokalisierung und das klinisch vermutete Abflußschema berücksichtigt.

Wenn mehrere Lymphregionen dargestellt wurden, dann wurde zumeist in allen betroffenen Regionen eine ELND durchgeführt. In Einzelfällen wurde allerdings in Abhängigkeit der klinischen Situation entschieden, die ELND lediglich in der dem Tumor nächstgelegenen Region vorzunehmen und in der tumorfernen Region lediglich SLN und isolierte-NSLN zu sammeln.

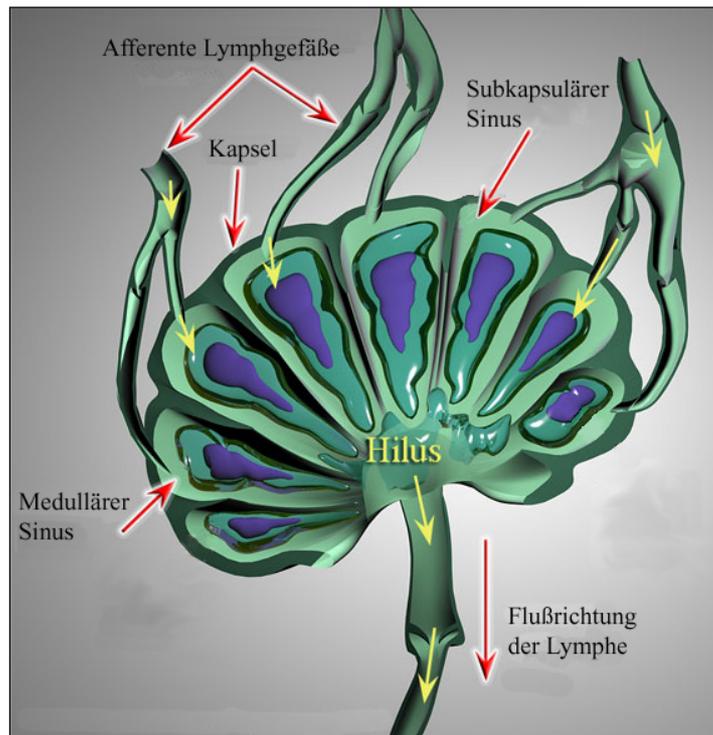
Im Falle einer detektierten Metastase im SLN (oder NSLN) wurde der Patient als nodal positiv eingeordnet und anschließend einer therapeutischen systematischen Ausräumung zugeführt (CLND). Diese Ausräumung umfasst klassischerweise die befallene Lymphregion inklusive der anatomisch nächst drainierenden Lymphstation. Im Falle einer Metastase in der Parotisregion wurde beispielsweise eine Parotid-ektomie und eine suprahyoidale Ausräumung vorgenommen. Bei einem Tumorbefall im Hals Level I und II erfolgte entsprechend eine Ausräumung dieser Stationen mitsamt einer Dissektion des Level III. Fanden sich Metastasen in mehreren Hals-Etagen oder lag ein Befall einer mittleren oder caudalen Station vor, so wurde die Indikation für eine modifiziert radikale Neckdissection gestellt. Diese klassische Neckdissection umfasst alle dissezierbaren Lymphknoten der Halsregion Level I-V einer Halsseite [Robbins et al.,152; O'Brien et al.,134].

In Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation ergeben sich unterschiedliche Lymphabflußmuster und somit unterschiedliche Muster und Kombinationen von SLND, isolierte-NSLN, ELND und CLND-Dissektion. Einzelne Fälle mit ähnlicher Primärtumorlokalisation und ähnlichem Abflußschema können als Gruppe mehr oder weniger zusammengefasst und betrachtet werden. Letztendlich muß jeder Fall jedoch individuell betrachtet, bzw. kontrolliert werden. Das ermittelte Testergebnis basiert auf der Summe der Einzelereignisse der unterschiedlichen SLNB, NSLN-Dissektionen und der unterschiedlichen klinischen Nachbeobachtungszeit.

### **2.3.4 Histologische SLN und NSLN-Untersuchung**

Die SLNB stellt hohe Ansprüche an die pathohistologische Untersuchung der entfernten SLN und NSLN. Alle Bestrebungen in der Untersuchungskette bis zu diesem Punkt galten der sicheren und vollständigen Detektion von aussagekräftigen Lymphknoten (d.h. SLN). Im nächsten Schritt besteht nun die Zielsetzung, das zu messende Ereignis, d.h. eine Metastasierung, mit hoher Zuverlässigkeit im entfernten Gewebe nachzuweisen.

Im Falle einer Metastasierung wandern Tumorzellen über die Lymphbahnen der afferenten Schenkel in die entsprechenden Lymphknoten. Die afferenten Lymphbahnen erreichen nach Durchtritt durch die Lymphkapsel den Cortex und drainieren hier in den subkapsulären bzw. Randsinus. Corticale Sinusse entspringen aus dem subkapsulären Sinus und ziehen in Richtung Medulla des Lymphknoten, wo sie medulläre Sinusse genannt werden. Diese medullären Sinusse münden gemeinsam in efferente Lymphbahnen, welche den Lymphknoten zumeist am Hilus verlassen (**Abb. 17**) [Alex,6; Nichols et al.,130].



**Abb. 17: Anatomie eines Lymphknotens.**

Das gesamte Sinus-System wird von feinen Reticulin Fasern durchzogen, welche Partikel aus der Lymphflüssigkeit filtern. Dies geschieht zuerst im subkapsulären Sinus. Hier sind dann auch im Falle einer initialen Metastasierung die ersten Absiedlungen von Tumorzellen verifizierbar [Haigh et al.,72]. Die gefilterten Partikel werden nachfolgend von den lymphatischen Zellen im Sinus phagozytiert und verarbeitet [Bergqvist et al.,25]. Bei entsprechender antigener Stimulation erfolgt eine immunologische Respons.

Tumorzellen werden aufgrund ihrer antigenen Struktur entweder als „fremd“ erkannt und durch Phagozytose zerstört oder ähneln weiterhin den körpereigenen Zellen und können sich in den Lymphknoten ansiedeln und dort Metastasen bilden. Durch progredientes Wachstum wird die Architektur des Lymphknotens sukzessive zerstört. Einzelne Tumorzellen

können sich aus dem Metastasen-Komplex lösen und wandern über die efferenten Lymphbahnen in nachgeschaltete Lymphknoten, welche wiederum metastatisch befallen werden [del Regato et al.,45; Fidler et al.,51; Sugarbaker et al.,181; Weiss,210].

Für die Detektion von Tumorzellen innerhalb der zu untersuchenden Lymphknoten stehen im wesentlichen vier unterschiedliche Verfahren zur Verfügung [Schneider,160]:

1. Die konventionelle histologische Untersuchung mit Einbettung des Gewebes in Paraffin, Anfärbung der Strukturen (routinemäßig HE-Färbung) und anschließender histomorphologischer Begutachtung durch den Pathologen.
2. Die cryostatische Untersuchung. Hier wird das Gewebe im Gegensatz zu Punkt 1 gefrieretrocknet, dann angefärbt und histomorphologisch begutachtet.
3. Die immunhistologische Untersuchung mit Detektion von bestimmten Antigen-Sequenzen, welche mittels spezifischer Antikörper gebunden und durch Fluoreszenz-Technik dargestellt werden können. Das Ergebnis dieser Untersuchung wird ebenfalls visuell durch den Pathologen erfasst und histomorphologisch korreliert.
4. Die RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) Untersuchung. Hier werden bestimmte Antigen-Sequenzen detektiert und nach Multiplikation quantifiziert. Diese Untersuchung erfolgt anhand von einzelnen Gewebeproben, welche in einem labor-technischen Gerät maschinell untersucht werden. Eine visuelle Befundkontrolle durch einen Pathologen ist hier nicht möglich.

Ad 1. Die konventionelle histologische Untersuchung gilt nach wie vor als der goldene Standard in der routinemäßigen Untersuchung von onkologischen Präparaten [Cochran et al.,38; Messina et al.,119]. Seit Einführung der SLN-Technik werden dem Pathologen diejenigen Lymphknoten angezeigt, die mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einen metastatischen Befall aufweisen. Dies ermöglicht durch Bearbeitung einer eingeschränkten Materialmenge mit gesteigertem Aufwand eine Steigerung der Sensitivität in der Erfassung einer nodalen Metastasierung. Die Kosten-Nutzen-Relation bleibt insgesamt vertretbar. Der Focus liegt auf der Detektion von immer kleineren Tumorabsiedlungen bis hin zum Nachweis einzelner maligner Zellen im zu untersuchenden Material.

Ad 2. Die cryostatische Untersuchung erlaubt als Vorteil eine rasche Diagnostik im Sinne einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung. Nachteilig ist die geringere diagnostische Sensitivität im Vergleich zu den anderen genannten Methoden [Cascinelli et al.,34; Tanis et al.,184]. Außerdem geht diagnostisches Material verloren beim Anschneiden des Gefrierblockes und nochmaligem Anschneiden des Blockes nach Fixierung und Paraffineinbettung. In der Literatur besteht der Konsens, daß die cryostatische Untersuchung Einzelfällen vorbehalten werden sollte [Cochran,40]. Die entfernten SLN seien am besten routinemäßig mit der kombinierten histologischen und immunhistologischen Methodik zu untersuchen.

Ad 3. Der Einsatz immunhistologischer Methoden optimiert den für die Genauigkeit der Metastasenerfassung wichtigen Faktor der Befundinterpretation. Durch das verstärkte optische Signal ist eine zuverlässige und schnelle Erfassung einzelner Tumorzellen und winziger Tumorzellverbände im Lymphknotengewebe unter gleichzeitiger Beurteilung zytomorphologischer Malignitätskriterien möglich. Morphologisch lediglich suspekten oder schwer zu interpretierenden Befunden können immunhistologisch abgesichert werden. In der Literatur wird angegeben, daß bei

zusätzlich zu den konventionellen Färbungen durchgeführten immunhistologischen Untersuchungen des SLN die Detektionsrate von Mikrometastasen um 7 bis 21% gesteigert wird [Messina et al.,118; Weaver et al.,209].

In dieser Studie kamen die Antikörper HMB-45 und Melan-A kombiniert zur Anwendung. In den ersten drei Fällen wurde zusätzlich der Antikörper gegen das S-100 Protein eingesetzt. Dieser gilt als sehr sensitiv, aber nur als gering spezifisch [Cochran,40; Shidham et al.,170]. Die Anwendung von S-100 wurde eingestellt, da sich regelhaft eine Reihe von tumorfremden Zellen (Retikulumzellen, Schwannzellen, Naevuszellaggregate) mitanfärbten, welches die Diagnostik wesentlich erschwerte. Der gegen das Melanozyten-Antigen gerichtete Antikörper HMB-45 besitzt eine hohe Spezifität. Die Sensitivität wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt [Baisden et al.,11]. Im August 2000 wurde in der Fachklinik Hornheide Münster entschieden, die Anfärbung mit HMB-45 einzustellen und fortan nur noch Melan-A anzuwenden. Dieser Antikörper hatte in der Literatur und in eigenen Erfahrungen eine hohe Sensitivität und Spezifität gezeigt [Mahmood et al.,109; Shidham et al.,170]. Eine alleinige Untersuchung mit diesem Antikörper ohne Verlust an diagnostischer Sicherheit erschien gerechtfertigt.

Ad 4. Die RT-PCR Untersuchung besitzt von den hier genannten Verfahren die höchste diagnostische Sensitivität [Blaheta et al.,27; Shivers et al.,171; Van der Velde-Zimmermann et al.,203]. Mit dieser Technik ist die Detektion von einzelnen Tumorzellen, bzw. deren Antigen-Produkten möglich. Für die Detektion von Tumorzellen maligner Melanome kommt unter anderem die Tyrosinase-RT-PCR zur Anwendung. Die Spezifität dieser Methode wird aber teilweise in Frage gestellt [Krismann et al.,97]. Insbesondere stellt die bei Melanompatienten beschriebene, zwischen 4 und 22% deutlich gesteigerte Inzidenz von nodalen Naevuszell-Aggregaten ein erhebliches Problem in der Bewertung der Tyrosinase-RT-

PCR dar [Baisden et al.,11; Messina et al.,118]. Naevuszell-Aggregate sind darüber hinaus häufiger in SLN als in NSLN von Melanompatienten nachzuweisen [Carson et al.,33]. Eine visuelle Befundkontrolle des untersuchten Gewebes durch den begutachtenden Pathologen und Differenzierung zwischen Melanomzellen und physiologischen tyrosinase-positiven Zellen (u.a. Naevuszellen) ist in dieser Methodik nicht möglich. Insgesamt resultiert bei der RT-PCR eine hohe Falsch-Positiv-Rate [Gutzmer et al.,71]. Die biologische Signifikanz der Ergebnisse dieser Untersuchungen muß daher kritisch bewertet werden. In der Literatur besteht bislang kein Konsens, wie der Status eines SLN interpretiert werden muß, wenn sich der SLN in der HE-Färbung und immunhistologischen Untersuchung negativ zeigt, derweilen die Tyrosinase-RT-PCR einen positiven Befund ergibt. Solange die Spezifität nicht ganz sicher gewährleistet werden kann, ist das Treffen individueller, eingreifender Therapieentscheidungen auf dieser Grundlage fragwürdig. Aus diesem Grund wird die PCR-Diagnostik nicht routinemäßig eingesetzt und wurde sie auch in dieser Studie nicht angewendet.

Ein Großteil des histopathologischen Arbeitsaufwandes gilt dem Nachweis bzw. Ausschluß von Mikrometastasen. Mikrometastasen sind definiert als Metastasen bis zu einem Maximaldurchmesser von 2 mm, Makrometastasen sind größer als 2 mm [Scheider,158]. Dieser Grenzwert ist letztendlich arbiträr, und der Unterschied im biologischen Verhalten, bzw. die prognostische Signifikanz dieser Einteilung, ist aktuell noch Gegenstand von mehreren Studien.

Makrometastasen können die befallenen Lymphknoten nahezu komplett ausfüllen und durch progredientes Wachstum sogar die Lymphknoten-kapsel infiltrieren und zerstören. Man spricht in einem solchen Fall von einer Lymphknotenmetastase mit Kapseldurchbruch. Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch sind als Zeichen einer fortgeschrittenen lymphonodalen Metastasierung zu werten und entsprechen einer stati-

stisch ungünstigeren Prognose für den Patienten als Metastasen ohne Kapseldurchbruch [Garrison et al.,60].

Makrometastasen und Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch können durch den Pathologen zumeist rasch diagnostiziert werden. Der Arbeitsaufwand steigt allerdings exponential mit der abnehmenden Größe der zu detektierenden Tumormasse. In der Detektion von Mikrometastasen bis hin zum Nachweis einzelner Tumorzellverbände stößt die histopathologische Diagnostik bisweilen an ihre Grenzen.

Für die effiziente und zuverlässige Detektion von Metastasen in Lymphknoten wurden eine Reihe von Aufarbeitungsprotokollen entwickelt [Baisden et al.,11; Cochran,40; Messina et al.,118; Turner et al.,190]. Diese können im zu untersuchenden Gewebe Metastasen einer unterschiedlichen Größe mit einer bestimmten statistischen Sicherheit detektieren. Die Entscheidung darüber, welche Metastasengröße mit annähernd 100%iger Wahrscheinlichkeit erfasst werden soll, bleibt willkürlich und wird von der Vertretbarkeit des jeweiligen Arbeitsaufwandes beeinflusst.

Ökonomisch günstig ist ein stufenweises Vorgehen. In dieser Studie wurden SLN in Abständen von 1 mm lamelliert. Dabei wurde die Schnittebene im größten Lymphknotendurchmesser möglichst in der Ebene des Hilus gewählt, da hier theoretisch die größte Anzahl afferenter und efferenter Lymphgefäße erfasst wird.

Makrometastasen können im allgemeinen bereits durch die makroskopische Begutachtung der Schnittfläche diagnostiziert werden. In einem solchen Fall wird die histologische Diagnose schnell an einem einzelnen HE-Schnitt gestellt.

Bei makroskopisch tumorfreien SLN erfolgte die Bearbeitung in Stufen mit 1 mm Intervallen. Von jeder Stufe wurden zwei Serienschnitte angefertigt, davon einer für die HE-Färbung und ein zweiter für die immunhistologische Untersuchung. Wurden in den HE-gefärbten Schnitten keine Metastasen nachgewiesen, so schloss sich routinemäßig die immunhistologische Untersuchung aller Schnitte an.

Falls sich nun ein immunhistologisch suspekter Befund darstellte, wurde dieser im entsprechenden HE-Schnitt nochmals visuell korreliert. Ausschließlich Gewebeproben, welche in der HE-Färbung tumorpositiv bestätigt wurden, galten abschließend als metastatisch befallen. Die immunhistologische Untersuchung diente darüberhinaus als komplementäre, weiterführende Diagnostik bei unklaren Befunden in der HE-Färbung (z.B. Mikrometastasen vs. Naevuszell-Aggregate).

Die cryostatische Untersuchung kam in dieser Studie lediglich in Einzelfällen zur Anwendung, bei denen sich intraoperativ dringend metastasenverdächtige Lymphknoten darstellten. Mit Hilfe der raschen histologischen Bestätigung einer Schnellschnittuntersuchung ließ sich intraoperativ die Indikation für eine vollständige systematische Ausräumung stellen. Alle cryostatisch untersuchten Lymphknoten wurden routinemäßig histologisch und immunhistologisch nachuntersucht.

Die gesammelten NSLN in dieser Studie wurden lediglich konventionell histologisch untersucht. Dazu wurden die NSLN im größten Lymphknotendurchmesser halbiert und einer der beiden Schnittflächen als Stufenschnitt in der HE-Färbung untersucht. Bei Lymphknoten über 10 mm Durchmesser erfolgten 1-3 weitere repräsentative Stufenschnitte in entsprechender Distanz zum zentralen Halbierungsschnitt.

Diese Untersuchungsmethode entspricht der klassischen Aufarbeitung von Lymphknoten in onkochirurgischen Präparaten vor Einführung der

SLNB und wird auch weiterhin routinemäßig in der histologischen Diagnostik von systematischen Lymphknotenausräumungen (ELND, CLND) angewendet [Scheider,159].

Eine intensive bzw. maximale Aufarbeitung der entfernten NSLN im Sinne der SLN-Untersuchung war aus Kosten-Nutzen-Gründen nicht möglich und wurde in vergleichbaren Studien auch nicht durchgeführt.

Es ist klar, daß bei diesem Untersuchungsprotokoll der NSLN eine eingeschränkte diagnostische Sicherheit besteht. Bei kleineren Metastasen besteht ein deutliches statistisches Risiko, daß diese nicht erfasst werden. Makrometastasen können mit dieser Methodik zumeist sicher diagnostiziert werden. Die Mehrzahl der vorhandenen Mikrometastasen wird vermutlich nicht detektiert und bleibt unbemerkt. Folglich wird der Patient möglicherweise diagnostisch falsch eingeordnet, und es bleibt die Chance ungenutzt, die Methodik der SLNB zu widerlegen. Für den Patienten zählt in einem solchen Fall, daß die metastatische Absiedlung erfolgreich und vollständig entfernt wurde, auch wenn dieses Ereignis nicht registriert wurde. Eine negative Folge dieser falschen Ausbreitungsdiagnostik (Staging) kann jedoch sein, daß weiterführende Therapiemaßnahmen (CLND, Immuntherapie) möglicherweise nicht eingeleitet wurden. Dies kann für den Patienten einen prognostischen Nachteil bedeuten.

In der Literatur existiert keine verbindliche Empfehlung, nach welcher Art und mit welchem Aufwand SLN und NSLN untersucht werden sollten. Das Untersuchungsprotokoll in dieser Studie richtete sich nach den aktuellen Empfehlungen in der Fachliteratur und ist hinsichtlich der Intensität, bzw. Präzision der SLN-Aufarbeitung, insgesamt als hochwertig einzustufen [Cochran et al.,38; Mahmood et al.,109; Messina et al.,119; Shidham et al.,170].

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Nuklearmedizinisch markierte SLN

Tab. 6: Anzahl, Summe und Mittelwert der präoperativ markierten SLN.

		Patienten	
		n	%
Anzahl	0-6 SLN pro Patient präoperativ markiert		
	0 SLN*	2	2
	1 SLN	30	28
	2 SLN	30	28
	3 SLN	26	25
	4 SLN	14	13
	5 SLN	2	2
	6 SLN	2	2
Summe	246 SLN präoperativ markiert		
Mittelwert	$246/106=2,3$ SLN pro Patient		
* = Bei 2 Patienten war präoperativ kein SLN darstellbar.			

**Tab. 7: Verteilung der präoperativ markierten SLN.**

		n	%
Verteilung	Hals	195	79
	Gesicht	31	13
	Retroauriculär	19	8
	Sonstige Lokalisationen*	1	<0,5%
Hals	Kieferwinkel (Level II)	54	22
	Submandibulär (Level Ia)	50	20
	Midjugular (Level III)	32	13
	Supraclaviculär (Level IV)	21	9
	Occipital	21	9
	Dorsales Halsdreieck (Level V)	15	6
	Submental (Level Ib)	1	<0,5%
	Subclaviculär	1	<0,5%
Gesicht	Parotisregion	25	10
	Buccal	6	2
Retroauriculär		19	8
Sonstige Lokalisationen*		1	<0,5%
* = Bei 1 Patient wurde ein SLN an der Kopfschwarte hochparietal markiert.			

Kontralateral            13 Patienten mit einem Lymphabfluß beiderseits der Mittellinie, davon 11 Patienten mit einem Primärtumor in Mittellinien-Position.

Diskordanz                24 (23%) Patienten mit SLN in diskordanten Lymphabflußregionen

**Tab. 8: Verteilung der präoperativ markierten SLN bezogen auf die Primärtumorlokalisation.**

Primärtumor- lokalisation	Patienten	SLN (Summe)	Level I	Level II	Level III	Level IV	Level V	Parotisregion	Retroauriculär	Occipital	Buccal	Subclaviculär	Sonstige Lokalisation*
Gesicht	50	111	44	29	13	4	1	14	1	0	5	0	0
Kopfschwarte	24	66	2	6	12	6	5	6	13	14	1	0	1
Ohr	21	43	2	17	6	5	5	5	3	0	0	0	0
Hals	11	26	3	2	1	6	4	0	2	7	0	1	0

Level I=Ia+Ib, \*= Kopfschwarte hochparietal

### 3.2 Operativ entfernte SLN

**Tab. 9: Anzahl, Summe und Mittelwert der intraoperativ entfernten SLN.**

Anzahl	Patienten	
	n	%
0-5 SLN pro Patient intraoperativ entfernt		
0 SLN*	12	11
1 SLN	47	44
2 SLN	25	24
3 SLN	15	14
4 SLN	5	5
5 SLN**	2	2
Summe	172 SLN intraoperativ entfernt	
Mittelwert	172/94=1,8 SLN pro Patient	

\* = Bei 12 (11%) der Patienten konnte intraoperativ kein SLN entfernt werden. Bei 2 dieser Patienten war bereits präoperativ kein SLN darstellbar (siehe Tabelle 13).

\*\* = Bei 1 Patient wurden 5 SLN-Konglomerate mit insgesamt 23 Lymphknoten entfernt. Es handelte sich hierbei um 5 isoliert darstellbare Signalgebungen mit Clustern von kleinen Lymphknoten. In der Berechnung wurde dieser Fall als 5 SLN verbucht.

**Tab. 10: Verteilung der intraoperativ entfernten SLN.**

		n	%
Verteilung	Hals	132	77
	Gesicht	22	13
	Retroauriculär	18	10
Hals	Kieferwinkel (Level II)	43	25
	Submandibulär (Level Ia)	34	20
	Midjugular (Level III)	23	13
	Occipital	13	8
	Supraclaviculär (Level IV)	9	5
	Dorsales Halsdreieck (Level V)	8	5
	Submental (Level Ib)	2	1
	Subclaviculär	0	0
	Gesicht	Parotisregion	22
	Buccal	0	0
Retroauriculär		18	10

**Tab. 11: Verteilung der intraoperativ entfernten SLN bezogen auf die Primärtumorlokalisation.**

Primärtumor- lokalisation	Patienten	SLN (Summe)	Level I	Level II	Level III	Level IV	Level V	Parotisregion	Retroauriculär	Occipital	Buccal	Subclavicular	Sonstige Lokalisation
Gesicht	50	74	30	19	10	2	0	13	0	0	0	0	0
Kopfschwarte	24	39	1	5	7	2	3	4	10	7	0	0	0
Ohr	21	39	5	15	4	1	3	5	6	0	0	0	0
Hals	11	20	0	4	2	4	2	0	2	6	0	0	0
Level I=Ia+Ib													

**Tab. 12: Detektion und Detektionsrate.**

		Patienten	
		n	%
Detektion	SLN entfernt < SLN markiert	53	50
	SLN entfernt = SLN markiert	38	36
	SLN entfernt > SLN markiert	13	12
	0 SLN markiert	2	2
SLN entfernt < SLN markiert bei 53 Patienten:			
	distale SLN nicht gefunden	24	45
	SLN in gleicher Region nicht gefunden	9	17
	proximale SLN nicht gefunden	7	13
	kontralaterale SLN nicht gefunden	3	6
	kein SLN gefunden	10	19
Detektionsrate	172/246=70% der markierten SLN wurden operativ entfernt.		
	≥ 1 SLN operativ entfernt	94	89

**Tab. 13: Patienten ohne entfernten SLN.**

Primärtumorlokalisation	Lokalisation der präoperativ markierten SLN	Isotopische Dosis (Mbeq)	Ursache
1. Schläfe	Buccal	28	Schwache Signalgebung
2. Schläfe	Parotis, Kieferwinkel	60	Flächiges Signal Parotisregion
3. Nasenflügel	Buccal, Submental	80	Fehlende Signalgebung buccal, trotz Signal submental kein SLN auffindbar
4. Wange	Buccal, Submental	80	Fehlende Signalgebung
5. Kinn	Submandibulär	80	Fehlende Signalgebung
6. Präauriculär	Kieferwinkel, Supraclaviculär	20	Schwache Signalgebung
7. Präauriculär	Kieferwinkel	80	Fehlende Signalgebung
8. Ohrmuschel	Parotis, Kieferwinkel	20	Fehlende Signalgebung
9. Ohrmuschel	Kieferwinkel	80	Schwache Signalgebung
10. Retroauriculär	Kieferwinkel	16	Flächiges Signal M. Sternocleidomastoideus
11. Scheitel	Kein SLN darstellbar	80	?
12. Scheitel	Kein SLN darstellbar	80	?

**Kontralateral** 7 Patienten mit einem Lymphabfluß beiderseits der Mittellinie, alle 7 Patienten mit einem Primärtumor in Mittellinien-Position.

**Diskordanz** 15 (14%) Patienten mit SLN in diskordanten Lymphabflußregionen

Retroauriculär	18 SLN retroauriculär entfernt 15 tumorfreie SLN retroauriculär 3 tumorbefallene SLN retroauriculär
Skip-Metastase	1 Patient, männlich 33 Jahre, Tumordicke 1,12 mm
Tumorlokalisation	Scheitel-Hinterkopf Mittellinie
Operativ entfernte SLN	1 SLN li retroauriculär 1 SLN li supraclaviculär
Histologie	SLN(-) li retroauriculär SLN(+) li supraclaviculär

### 3.3 Operativ entfernte NSLN

Summe 431 Lymphknoten

**Tab. 14: Verteilung der systematischen Ausräumungen.**

	Patienten n
SHND	40*
Parotidektomie	10*
Ausräumung Nacken/dorsales Halsdreieck	8
Neckdissection	4
* = Parotidektomie in Kombination mit SHND bei 8 Patienten	

Isolierte-NSLN bei 35 Patienten entfernt\*\*

\*\* = Systematische Ausräumung in Kombination mit Entfernung von isolierte-NSLN bei 16 Patienten.

### 3.4 Operatives Vorgehen

Tab. 15: Operatives Vorgehen.

	Patienten n
SLN	31
SLN + SHND	28
SLN + <u>nur</u> isolierte-NSLN*	14
SLN + Parotidektomie + SHND	8
SLN + Ausräumung Nacken/dorsales Halsdreieck	8
SLN + Neckdissection	4
SLN + Parotidektomie	1
kein SLN, <u>nur</u> isolierte-NSLN*	5
kein SLN, nur SHND	4
kein SLN, nur Parotidektomie	1
kein SLN, kein NSLN	2
Summe	106
* = Bei 16 weiteren Patienten wurden isolierte-NSLN in Kombination mit einer systematischen Ausräumung entfernt. Diese 16 Patienten wurden im obigen Schema nicht spezifiziert.	

### 3.5 Histologie

**Tab. 16: Histologie der SLN.**

	Patienten n
SLN(+)	17
Spezifizierung der Fälle mit SLN(+):	
1 SLN-Mikrometastase	12
2 SLN-Mikrometastasen	3
2 SLN-Makrometastasen und 1 SLN-Mikrometastase	1
SLN-Metastase mit Kapseldurchbruch	1
Summe	Insgesamt 22 SLN(+) und 150 SLN(-)

**Tab. 17: Histologie der NSLN.**

	Patienten n
NSLN(+)	2
SLN(+) und NSLN(+)	2
SLN(+) und NSLN(-)	15
SLN(-) und NSLN(+)	0
Summe	Insgesamt 2 NSLN(+) und 429 NSLN(-)

### 3.6 Falsch-Negativ Patienten

Recurrence

bei 4 Patienten

Bei 1 Patient nach 5 Monaten

Bei 1 Patient nach 11 Monaten

Bei 1 Patient nach 12 Monaten

Bei 1 Patient nach 26 Monaten

**Tab. 18: Recurrence Patient A.**

Kerndaten	männlich, 63 Jahre, PT infraorbital li, TD 3 mm
Präoperativ markierte SLN	3 SLN li Parotis 1 SLN li Kieferwinkel
Operativ entfernte SLN	3 SLN li Parotis 1 SLN li Kieferwinkel
Operativ entfernte NSLN	1 Lymphknoten in der SHND
Histologie	SLN und NSLN tumorfrei
Recurrence	Nach 5 Monaten 1 LK-Metastase li Parotis
Verlauf:	Nach 5 Monaten Hautmetastasen und Weichteilmetastasen li Parotis und Hals li. Nach 6 Monaten 1 LK-Metastase li submental. Nach 18 Monaten Hautmetastasen locoregionär und 1 Hirnmetastase. Nach 22 Monaten 1 Weichteilmetastase li submental, 1 Weichteilmetastase li midjugular und Lungenmetastasen. Nach 26 Monaten verstorben.

**Tab. 19: Recurrence Patient B.**

Kerndaten	weiblich, 33 Jahre, PT hochparietal re, TD 1,9 mm
Präoperativ markierte SLN	2 SLN re Kieferwinkel 1 SLN re Midjugular
Operativ entfernte SLN	1 SLN re Kieferwinkel*
* = Der 2e SLN am re Kieferwinkel und der SLN re Midjugular konnten aufgrund fehlender Signalgebung intraoperativ nicht detektiert werden.	
Operativ entfernte NSLN	4 isolierte-NSLN 2 Lymphknoten in der SHND
Histologie	SLN und NSLN tumorfrei
Recurrence	Nach 26 Monaten 1 LK-Makrometastase am re Kieferwinkel, 1 LK-Makrometastase und 1 LK-Mikrometastase midjugular.
Verlauf: Nach 43 Monaten Hautfermetastasen. Nach 45 Monaten Knochenmetastase.	

**Tab. 20: Recurrence Patient C.**

Kerndaten	männlich, 64 Jahre, PT occipital mitte, TD 2,8 mm
Präoperativ markierte SLN	4 SLN re occipital 2 SLN li occipital
Operativ entfernte SLN	1 SLN re occipital*
* = Die 3 weiteren SLN re occipital und die 2 SLN li occipital konnten aufgrund fehlender Signalgebung intraoperativ nicht detektiert werden.	
Operativ entfernte NSLN	1 isolierte-NSLN re occipital
Histologie	SLN und NSLN tumorfrei
Recurrence	Nach 11 Monaten multiple LK- Metastasen und Hautmetastasen li supraclaviculär und subclaviculär.
Verlauf: Nach 12 Monaten Hautmetastasen Hals li und Lungenmetastasen. Nach 17 Monaten verstorben.	

**Tab. 21: Recurrence Patient D.**

Kerndaten	männlich, 52 Jahre, PT li occipital, TD 2,3 mm
Präoperativ markierte SLN	1 SLN li occipital 1 SLN li dorsales Halsdreieck
Operativ entfernte SLN	1 SLN li occipital*
* = Der SLN im dorsalen Halsdreieck konnte aufgrund fehlender Signalgebung intraoperativ nicht detektiert werden.	
Operativ entfernte NSLN	keine NSLN entfernt
Histologie	SLN tumorfrei
Recurrence	Nach 12 Monaten LK-Metastasen li supraclaviculär.
Verlauf: Nach 20 Monaten Hautmetastasen und Weichteilmetastasen Hals li.	

### 3.7 Verlauf

**Tab. 22: Auftreten von Metastasen.**

	Patienten n
Auftreten von Metastasen <u>jeglicher</u> Art	33 (31%)
SLN(+), d.h. LK-Metastasen* zum Zeitpunkt der Untersuchung	17
SLN(-), jedoch Recurrence, d.h. LK-Metastasen* im weiteren Verlauf	4
SLN(-), jedoch Weichteil/Organ/ Fernmetastasen im weiteren Verlauf	6
kein SLN gefunden, jedoch Weichteil/Organ/Fernmetastasen im weiteren Verlauf	1
SLN(-), jedoch locoregionäre Hautmetastasen im weiteren Verlauf	3
kein SLN gefunden, jedoch locoregionäre Hautmetastasen im weiteren Verlauf	2
<p>* = Unterschiedliche Arten von Metastasen treten oftmals gleichzeitig oder zeitlich versetzt auf. Das obige Schema stellt explizit die Patienten mit Lymphknotenmetastasen heraus. Diese Fälle sind zum Teil mit Metastasen anderer Art vergesellschaftet. Bei den Metastasierungen in den unteren 4 Zeilen traten keine Lymphknotenmetastasen auf. Bei den 7 Patienten mit Weichteil/Organ/Fernmetastasen fanden sich zum Teil auch locoregionäre Hautmetastasen. Die insgesamt 5 Patienten der letzten beiden Zeilen zeigten bislang lediglich locoregionären Hautmetastasen.</p>	

Tod                    16 Patienten  
                          11 Patienten Tod infolge Melanom-Fernmetastasen  
                          5 Patienten Tod infolge anderer Ursachen

### 3.8 Testergebnis

Sensitivität

$$\frac{\text{Anzahl der Patienten mit SLN(+)}}{\text{Anzahl der Patienten mit LK-Metastasen}} = \frac{17}{21} = 0,81 \text{ (81\%)}$$

Falsch-Negativ-Rate

$$\frac{\text{Anzahl der Patienten mit Recurrence}}{\text{Anzahl der Patienten mit LK-Metastasen}} = \frac{4}{21} = 0,19 \text{ (19\%)}$$

Negativ prädiktiver Wert

$$\frac{\text{Anzahl an Patienten ohne LK-Metastasen}}{\text{Anzahl an Patienten mit tumorfreien SLN}} = \frac{73}{77} = 0,95 \text{ (95\%)}$$

## 4 Diskussion

### 4.1 Indikation der SLNB

In der Therapie des malignen Melanoms stellt das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen ein zentraler Entscheidungsparameter im multimodalen Behandlungsschema dieser Erkrankung dar (siehe Kapitel 1.2 und 1.3).

Eine zentrale Zielsetzung in der Primärbehandlung des malignen Melanoms besteht somit in einem zuverlässigen Lymphknotenstaging [Balch et al.,13; Reintgen et al.,146].

Im klassischen Behandlungsschema, vor Einführung der SLNB, wurde die ELND routinemäßig als adjuvante Maßnahme bei high-risk-Melanomen angewendet [Balch,23]. In der Wertigkeit der ELND sollte der diagnostische und therapeutische Effekt dieser Maßnahme einzeln betrachtet werden.

Als diagnostische Untersuchung erscheint die ELND der SLNB im strukturellen Aufbau unterlegen. Die routinemäßig angewendete ELND wird in den meisten Zentren ohne Lymphszintigraphie durchgeführt [Balch et al.,17]. Hier findet die Auswahl der auszuräumenden Lymphregion auf Basis von klinisch-statistischen Erfahrungswerten statt [O'Brien et al.,134,135; Pathak et al.,139]. Auf diese Weise bleiben bei einem gewissen Anteil der Patienten unerwartete Lymphabflußrichtungen unentdeckt und entsprechend drainierende Lymphregionen mit potentiellen Metastasen werden nicht ausgeräumt. In der Literatur wird für Patienten mit Melanomen in der Kopf-Hals-Region eine Diskordanz von bis zu 55% zwischen der vermuteten und der lymphszintigraphisch festgestellten Lymphabflußrichtung beschrieben [Berman et al.,26; de Wilt et al.,44;

Norman et al.,132; Pathak et al.,139; Shah et al.,168]. Ein weiterer ungünstiger Faktor besteht in der routinemäßigen histologischen Aufarbeitung der gewonnenen Präparate (siehe Kapitel 2.3.4). Diese werden in der Regel nach einer einfachen Methodik untersucht und haben eine eingeschränkte Sicherheit in der Detektion von kleineren Metastasen bzw. Mikrometastasen.

Dieses strukturelle Defizit spiegelt sich auch in realen Zahlen von Studien mit ELND und SLNB wider. In einer Studie mit zwei vergleichbaren Behandlungsgruppen wurde in der ersten Population anhand der SLN-Diagnostik bei 24% der Patienten eine nodale Metastasierung diagnostiziert. Unterdessen zeigten in der zweiten Population mit der angewendeten ELND lediglich 12% der Patienten Metastasen [Essner et al.,49]. Dieser Unterschied ist tumorbiologisch nicht zu erklären und basiert am ehesten auf einer unterschiedlichen diagnostischen Sensitivität. In einer weiteren Studie wurde das Gewebe der ELND anhand der Methodik der SLN-Diagnostik weiter aufgearbeitet (Mikro-Staging). Erwartungsgemäß wurden weitere Metastasen diagnostiziert, so daß sich die diagnostische Differenz konsekutiv auf wenige Prozent verringerte [Gershenwald et al.,62].

Der therapeutische Effekt der ELND wird seit Einführung dieser adjuvanten Maßnahme kontrovers diskutiert.

Die Intergroup Melanoma Surgical Trial Studie, die bisher größte Studie zu dieser Fragestellung, wurde 1983 initiiert, um diese Thematik eingehend zu klären und darüberhinaus prognostische Risikofaktoren für das Auftreten einer Metastasierung zu identifizieren [Balch et al.,18]. Hierbei handelte es sich um eine prospektiv randomisierte Multicenter-Studie mit 740 Patienten und einem Beobachtungszeitraum von 10-15 Jahren. An der Studie nahmen Patienten mit Melanomen der intermediären Tumordicke 1,0–4,0 mm (Tumorstadium IB und II) teil. Die

Entscheidung, Patienten geringerer und höherer Tumordicke von der Studie auszuschließen, basiert auf der Kenntnis des statistischen Risikos des Auftretens einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung in Abhängigkeit der Tumordicke.

Patienten mit dünnen Melanomen (TD <1,0 mm) haben nur ein geringes Risiko für eine Metastasierung (<5 %). Eine ELND ist aufgrund des geringen therapeutischen Benefits in dieser Gruppe nicht gerechtfertigt. Patienten mit Melanomen hoher Tumordicke (TD >4,0 mm) zeigen ein hohes Risiko nicht nur für subklinische regionäre Lymphknotenmetastasen (>60%), sondern auch für subklinische hämatogene Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (>70%) [Balch,22]. Bei Vorliegen von Fernmetastasen resultiert in den meisten Fällen eine ungünstige Prognose. Eine Dissektion regionärer Lymphknotenmetastasen durch eine ELND bringt bei diesen Patienten keinen Prognosevorteil. Hier ist der schicksalhafte Verlauf durch die Fernmetastasen besiegelt. Entsprechend dieser Beobachtungen wurde der therapeutische Vorteil durch eine ELND lediglich bei Patienten mit intermediärer Tumordicke untersucht, da diese Gruppe in der Theorie am ehesten von einer solchen Maßnahme profitieren könnte.

Bei allen Patienten des erhobenen Studienkollektivs wurde präoperativ eine Lymphszintigraphie zur Identifizierung der drainierenden Lymphregionen durchgeführt. Im Falle multipler Drainagerichtungen wurden alle dargestellten Lymphregionen ausgeräumt. Die Hälfte der Patienten wurde mit einer ELND behandelt, während die zweite Gruppe erst bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen eine regionäre Ausräumung erhielt.

Als Ergebnis zeigte diese Studie für das Gesamtkollektiv keinen signifikanten Unterschied in der 10 Jahres-Überlebensrate, ob nun direkt eine Ausräumung vorgenommen wurde oder erst nach Auftreten von Lymphknotenmetastasen.

Patienten mit einer höheren Tumordicke innerhalb des Kollektivs, einem ulzerierten Primärtumor, einer Tumorlokalisation am Rumpf oder einem Alter von über 60 Jahren hatten ein signifikant höheres Risiko auf eine Metastasierung und eine entsprechend geringere Überlebensrate. Die Parameter Tumordicke, Ulzeration, Tumorlokalisation und Alter konnten innerhalb des Kollektivs entsprechend als prognostische Risikofaktoren einer Metastasierung identifiziert werden.

Nach Stratifizierung des gesamten Studienkollektivs auf Basis der genannten Risikofaktoren in definierte Untergruppen, konnten einzelne Subkollektive mit einem prognostischen Vorteil durch eine ELND identifiziert werden. Die größte und bedeutendste, profitierende Gruppe stellten die Patienten mit nicht-ulzerierten Melanomen der Tumordicke 1,0-2,0 mm, unabhängig von der Tumorlokalisation oder des Alters dar. Patienten dieses Kollektivs zeigten nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren nach vorangegangener ELND eine 30%ige Mortalitätsabnahme im Vergleich zu Patienten ohne ELND und Ausräumung erst bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen (10 Jahres-Überlebensrate 86% vs. 80%,  $P=0,03$ ). In der Gruppe der Patienten mit ulzerierten Melanomen (24% der Studienpopulation) bestand keine Differenz in der Überlebensrate zwischen denen, die eine ELND erhielten, und denen ohne ELND. Die Prognose der Patienten mit ulzerierten Melanomen war insgesamt ungünstiger als die der anderen Subkollektive. Möglicherweise ist der histologische Befund einer Ulzeration als Zeichen eines aggressiven Tumorwachstums zu bewerten [Balch et al.,19]. Dies korreliert mit einer raschen Metastasierungstendenz und einer ungünstigen Prognose.

In der Auswertung der Ergebnisse bezogen auf die Tumorlokalisation zeigte das Gesamtkollektiv der Patienten mit einem Melanom der KopfcHals-Region aufgrund des hohen Anteils an ulzerierten Melanomen

keinen prognostischen Vorteil durch eine unmittelbare ELND im Vergleich zur späteren Ausräumung.

Die festgestellte Divergenz in der Überlebensrate innerhalb der Gruppe der nicht-ulzerierten Melanome (mit ELND vs. ohne ELND) trat allerdings erst am Ende des Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren hervor. Dies liegt im Auftreten von späten Lymphknotenmetastasen in der Studienpopulation ohne ELND begründet. Patienten mit einem Tumorrückfall (Recurrence) nach anfänglich tumorfreiem Verlauf haben eine deutlich ungünstigere Prognose als Patienten mit einer früh diagnostizierten Metastase in der ELND-Gruppe.

Diese therapeutische Differenz wurde auch in einer vergleichbaren WHO Studie festgestellt. Als Einschlusskriterium galten hier eine Tumorklassifikation am Rumpf und eine Tumordicke  $>1,5$  mm. Die 5 Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe mit ELND und nodal positivem Befund bei 48% vs. 26% bei den Patienten mit Recurrence und einer späten Ausräumung [Cascinelli et al.,35].

Der Grund für die unterschiedliche Prognose wird im sequenziellen Ausbreitungsmuster der Tumorzellen und der Tumormasse zum Zeitpunkt der Metastasendetektion vermutet [Balch et al.,15]. Alle Lymphknoten, die im Rahmen der ELND entfernt werden, können in gewisser Weise als lokale Filterstation bzw. Barriere betrachtet werden [Meier et al.,117; Miliotes et al.,122; Reintgen et al.,142]. Erst bei fortgeschrittenem metastatischem Befall verlassen Tumorzellen die befallenen Lymphknoten und können nachfolgend zu einer lebensbedrohlichen systemischen Metastasierung führen. Bei einer frühen Dissektion der subklinischen Metastase im Rahmen der ELND wird möglicherweise metastatisches Gewebe entfernt, noch bevor dies ausreichend Masse entwickelt hat, um den nächsten Schritt der Metastasierung zu vollziehen. Die Metastasen bei Patienten ohne ELND werden in der Regel klinisch palpatorisch, d.h. spät

diagnostiziert und zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zumeist einen weitaus fortgeschritteneren Befall als die occulten Metastasen der ELND-Gruppe. Entsprechend kann ein höherer Anteil an Fernmetastasierungen und eine ungünstigere Prognose abgeleitet werden.

Die obengenannten Beobachtungen bestätigen die Hypothese einer möglichen vollständigen Heilung einer regionär metastasierten Melanom-erkrankung durch frühe Dissektion sämtlicher befallener Lymphknoten, bevor diese weiter metastasieren können [Balch et al.,14].

Diese rationale Grundlage stützt die therapeutisch wichtige Forderung, in der klinischen Behandlung von Melanompatienten, nach Möglichkeit sämtliche befallenen Lymphknoten frühzeitig aufzuspüren und vollständig zu entfernen [Balch et al.,15].

Wird eine subklinische Metastase zum Zeitpunkt der Diagnosestellung übersehen und erst im fortgeschrittenen Stadium festgestellt (Recurrence), dann ist es mitunter nicht mehr möglich, einen Patienten kurativ zu behandeln. Für eine Überlebenschance der Melanompatienten ist eine frühzeitige und intensive Metastasensuche dementsprechend von höchster Bedeutung.

Die frühzeitige, chirurgische Entfernung metastastisch befallener Lymphknoten stellt somit einen wichtigen Therapie-Pfeiler in der Behandlung der Melanom-erkrankung dar.

Mit der erfolgreichen Entwicklung und Austestung des immunologischen Wirkstoffes Interferon in der Therapie des malignen Melanoms, steht seit einigen Jahren ein weiterer wichtiger therapeutischer Ansatz zur Verfügung [Hauschild et al.,73; Kirkwood et al.,91,92,93; Lens et al.,103; Wheatley et al.,214].

In verschiedenen aktuellen Multicenter-Studien konnte bei Patienten mit einer nodalen Metastasierung und Zustand nach Dissektion der befallenen Lymphknoten durch eine anschließende Hochdosis-Immuntherapie eine signifikante Abnahme der Tumorrückfallrate und des Mortalitätsrisikos nachgewiesen werden. In der Studie von *Kirkwood* zeigte sich eine Abnahme beider Parameter um 33% bei einem Therapiezeitraum von 12 Monaten. In dem Studienkollektiv der Patienten mit high-risk-Melanomen ohne Lymphknotenmetastasen wurde die Tumorrückfallrate und das Mortalitätsrisiko um den Faktor 2,0 bzw. 2,7 gesenkt [Kirkwood et al.,92].

Das Therapiekonzept der adjuvanten Immuntherapie mit Interferon hat sich mittlerweile als goldener Standard im Behandlungsschema des malignen Melanoms etabliert [Agarwala et al.,2; Hauschild et al., 74]. Mit der Einführung der adjuvanten Immuntherapie in das Standard-Behandlungsprotokoll des Melanoms vor einigen Jahren stieg gleichzeitig die Anforderung an die regionäre Lymphknotendiagnostik, denn Voraussetzung für eine erfolgreiche Selektion des Patientenkollektivs, das von einer Immunbehandlung profitieren könnte, ist eine exakte Stagingdiagnostik.

Im selben Zeitraum wurde das Verfahren der SLNB entwickelt. Auf Basis von erfolgversprechenden Resultaten dieser Methodik und der genannten Interferonbehandlung fand ein grundlegender Umbruch im Therapie-schema des malignen Melanoms statt.

Die Standard-Primärbehandlung des malignen Melanoms beruhte jahrzehntelang lediglich auf eine Primärtumorexzision mit Sicherheitsabstand, eventuell in Kombination mit einer ELND bei high-risk Patienten. Nach Abschluß der Primärtherapie bestand keine weitere Möglichkeit einer therapeutischen Einflußnahme auf das Risiko einer Metastasenentwicklung. Mit Hilfe periodischer Nachsorgeuntersuchungen wurde das per se unvermeidbare Ereignis einer eventuellen Metastase registriert, um

nachfolgend eine chirurgische, radiologische oder onkologische Dissektion, bzw. Destruktion einzuleiten. Die statistische Überlebensprognose eines jeden Patienten verringerte sich durch das Ereignis einer Metastase auf einen bestimmten Wert, ohne daß eine der genannten therapeutischen Maßnahmen hierauf einen signifikanten Einfluß nehmen konnten.

Seit der Einführung der Interferontherapie steht nunmehr ein wirksames therapeutisches Instrument zur effektiven Vorbeugung einer Metastasenentwicklung zur Verfügung. Bei der deutlichen Mehrzahl der Patienten (50-80%) manifestiert sich eine erste Metastasierung als regionäre Lymphknotenmetastase [Gershenwald et al.,61]. Das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer regionären Lymphknotenmetastase hat sich demzufolge als zentraler Entscheidungs-Parameter in der Primärbehandlung des Melanoms etabliert (Interferon Ja/Nein) [Parker et al.,137]. Der Focus in der Primärbehandlung liegt seit Einführung der Interferontherapie auf einem nach und nach präziseren Lymphknotenstaging mit einem zuverlässigen Nachweis von immer kleineren Tumorabsiedlungen.

Die SLNB stellt als Instrument zur maximal sensitiven, regionären Lymphknotendiagnostik eine optimale Ergänzung zu den neuen Anforderungen in der Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms dar.

Anhand der obigen Ausführungen können für die SLNB folgende Indikationen formuliert werden:

1. Einsatz als diagnostisches Instrument zur regionären Lymphknoten-Staginguntersuchung (Prognosebestimmung).
2. Einsatz als therapeutisches Instrument zur Entfernung regionärer Lymphknotenmetastasen als potenziell lebensbedrohliche metastatische Streuherde.
3. Selektion nodal positiver Patienten für eine adjuvante Immuntherapie.

4. Selektion nodal positiver Patienten für eine komplettierende systematische Ausräumung (CLND).

Der entscheidende, konzeptionelle Vorteil der SLNB gegenüber der ELND besteht in folgenden Aspekten:

1. Identifizierung der drainierenden Lymphregion(en) eines jeden individuellen Patienten (Lymphszintigraphie).
2. Bereitstellung einer eingeschränkten Gewebemenge mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines metastatischen Tumorbefalls als optimale Voraussetzung für eine histologische Diagnostik.
3. Vermeidung einer unnötig ausgedehnten Operation (ELND) durch minimal-invasive Technik.

Durch die Vermeidung einer systematischen Ausräumung (ELND/CLND) bei Patienten ohne nachgewiesene Metastasen in der SLNB (70-80% der Patienten in der Primärbehandlung) [Stadler et al.,176] wird eine Verringerung des operativen Traumas mit einer Abnahme der Defektmorbidity, körperlichen Entstellung und Kostenentwicklung erzielt [O'Brien et al.,133].

Der finanzielle und logistische Mehraufwand einer SLN-Diagnostik (kostenintensive Lymphszintigraphie und histologische Aufarbeitung) wird durch den therapeutischen Benefit und die Kosteneinsparung durch verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten deutlich aufgewogen [Reintgen et al.,143].

Voraussetzung für eine feste Integration der SLNB in das Behandlungsschema der Melanomkrankung und einen routinemäßigen Einsatz dieser Methodik im klinischen Alltag ist ein fundierter Nachweis eines validen, diagnostischen und therapeutischen Vorteils gegenüber dem vorherigen Therapieprotokoll (ELND) auf Basis von anerkannten Multicenter-Studien.

Für das Subkollektiv der Patienten mit Melanomen der Kopf-Hals-Region existiert in der Literatur bisher nur wenig vergleichendes Datenmaterial. Die wichtigsten und größten Studien zu dieser Thematik werden in Kapitel 4.2.9 dargestellt. Insgesamt sprechen die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Studien für einen positiven Effekt durch Einsatz der SLNB und die Anwendung dieser Methodik wird allgemein befürwortet.

In den nächsten Kapiteln werden die Ergebnisse der SLN-Diagnostik im hier vorgestellten Studienkollektiv analysiert und diskutiert. Insbesondere die Frage der Validität der Methodik soll beantwortet werden.

## **4.2 Analyse und Interpretation der Ergebnisse**

### **4.2.1 Nuklearmedizinisch markierte SLN**

Die Anzahl und Lokalisation der nuklearmedizinisch dargestellten SLN in dieser Studie resultiert aus der Verteilung der Tumorlokalisationen im Studienkollektiv.

Die Anzahl der nuklearmedizinisch markierten SLN betrug im untersuchten Kollektiv 0-6 SLN pro Patient, >90% der Patienten dieser Studie hatten 1-4 markierte SLN. Diese Tatsache bestätigt die SLNB als eine Staginguntersuchung, bei der lediglich eine Entfernung von einzelnen Lymphknoten vorgesehen ist.

Insgesamt wurden 246 SLN präoperativ markiert.

Bei zwei Patienten war präoperativ kein SLN darstellbar. In diesen beiden Fällen war auch nach mehreren Stunden kein adäquater Transport des Radiokolloids und keine Anreicherung in einem SLN zu verzeichnen. In

der Literatur wird dieses Phänomen vereinzelt beschrieben [Carlson et al.,32; de Wilt et al.,44; Uren et al.,201]. In einem solchen Fall kann ein erneuter Versuch einer SLN-Markierung an einem Folgetag diskutiert werden. Bei einem Patienten war die Tumorlokalisierung am Scheitel rechts und bei dem anderen Patienten am Scheitel in der Mittellinie. In beiden Fällen bestanden multiple theoretische Drainagerichtungen und drainierende Lymphstationen, so daß insgesamt auf eine therapeutische Alternative im Sinne einer ELND aufgrund des unklaren Lymphabflusses verzichtet wurde. In Absprache mit den Patienten wurde lediglich eine Primärtumornachexzision und eine engmaschige Nachbeobachtung durchgeführt.

Im Mittelwert wurden 2,3 SLN pro Patient markiert. Dieser Mittelwert korreliert in der Größenordnung mit den Mittelwerten der größten und bedeutendsten Studien zu der Thematik der SLNB der Kopf-Hals-Region (Carlson 2,1 SLN/Patient, Chao 2,8 SLN/Patient, de Wilt 2,5 SLN/Patient, Schmalbach 2,2 SLN/Patient) und bestätigt somit in gewissem Maße die Qualität der nuklearmedizinischen Diagnostik in dieser Studie. In der Literatur sind Mittelwerte von 1,25-3,7 SLN pro Patient beschrieben [Agnese et al.,3; de Wilt et al.,44]. Es handelt sich bei den genannten Zahlenwerten um orientierende Größen, da die Mittelwerte unmittelbar von dem Verteilungsmuster der Tumorlokalisationen im untersuchten Kollektiv und der angewendeten szintigraphischen Technik abhängig sind (Kapitel 4.2.2) [de Wilt et al.,44] und darüber hinaus selbstverständlich einer gewissen biologischen Varianz unterliegen können.

Das Verteilungsmuster der SLN zu den unterschiedlichen Lymphregionen kann unter verschiedenen Aspekten betrachtet werden.

Die größte Anzahl an SLN wurde am Hals (79%) dargestellt, danach die Gesichtsregion (13%), die retroauriculäre Lokalisation (8%) und ein Einzelfall einer Signalgebung an der Kopfschwarte (<0,5%).

Die Primärtumorlokalisation im Studienkollektiv (siehe Seite 65) ist zufällig verteilt und entspricht in etwa dem Verteilungsmuster in großen Melanomstudien der Kopf-Hals-Region [Fisher et al.,52]. In der vorliegenden Studie waren etwa die Hälfte der Tumore im Gesicht (47%) lokalisiert, danach folgten die Lokalisationen an der Kopfschwarte (23%), der Ohrregion (20%) und der Halsregion (10%) (siehe Kapitel 2.1).

Die zahlenmäßig größte Gruppe der Gesichtsmelanome drainiert bevorzugt in die Parotisregion und in Hals Level I-III (siehe Seite 43). Diese genannten Regionen erhalten weiterhin einen Zufluß von einigen Tumoren des Ohres, der Kopfschwarte sowie auch der Halsregion. Erwartungsgemäß stellten sich innerhalb dieser Studie die meisten SLN in diesen vier Lymphregionen dar (zusammen 65%).

Ausgehend von einem cranial-caudalen Lymphabfluß sind die SLN als erstdrainierende Lymphknoten vornehmlich in den cranialen und nächstgelegenen Lymphknotenstationen lokalisiert [de Wilt et al.,44; Uren et al.,199]. Dieser Erfahrungswert ist auch in den eigenen Ergebnissen zurückzufinden. Die Melanome der Gesichtsregion zeigten in dieser Studie bevorzugt SLN in der Parotisregion sowie in Level I und II. Tumore an der Kopfschwarte hatten zahlenmäßig die meisten SLN in der retroauriculären und occipitalen Region, und in Level III. Primärtumore der Ohrregion drainierten vornehmlich in Level II und Melanome der Halsregion drainierten bevorzugt in SLN der occipitalen Region und Level IV (siehe **Tab. 8** auf Seite 66).

Viel bedeutender als die Bestätigung der bekannten Hauptdrainagerichtungen ist die Erkenntnis von möglichen SLN außerhalb den vermuteten Lymphstationen (Diskordanz).

Diese diskordanten SLN liegen ausserhalb der routinemäßig durchgeführten ELND einer bestimmten Tumorlokalisation. Sie sind klinisch-

therapeutisch von großer Bedeutung. Werden diese Lymphknoten nicht innerhalb des klassischen Behandlungsschemas mittels einer ELND erfasst und liegt gleichzeitig ein metastatischer Befall vor, dann wird ein Patient möglicherweise nicht richtig diagnostiziert (Staging) und nicht kurativ behandelt (CLND). Die lymphszintigraphische Detektion von diskordanten SLN spricht für den Vorteil der SLN-Methodik.

In dieser Studie zeigten 24 (23%) Patienten präoperativ SLN in diskordanten Lymphstationen. Es handelt sich hierbei einerseits um Patienten mit SLN in Lymphregionen, die nicht routinemäßig in die klinische Therapie des Melanoms miteinbezogen werden, und andererseits um Fälle von SLN-Markierungen in regelhaften Lymphstationen, die aber außerhalb des gängigen Operationsgebietes einer zugehörigen Primärtumorklassifikation liegen. Zu der ersten Gruppe zählen in dieser Studie 20 Patienten mit SLN in der retroauriculären, buccalen und subclaviculären Region sowie auch an der Kopfschwarte. In der zweiten Gruppe können fünf Patienten mit diskordanten SLN in Level IV und V eingeordnet werden. Eine Zuordnung einzelner Patienten zu beiden Gruppen ist möglich. *Uren* beschreibt in einer Studie mit 97 Patienten eine Diskordanz von 34%, *Leong* und *Wells* fanden Werte von 37% und 84% [*Leong et al.*,104; *O'Brien et al.*,135; *Uren et al.*,198; *Wells et al.*,211]. In einer späteren Auswertung des Studienkollektivs von *Uren* wurde festgestellt, daß nur 12% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen einen Tumorbefall in einer diskordanten Lymphregion hatten anstelle der erwarteten 34% [*de Wilt et al.*,44]. Diese Daten belegen, daß nicht jeder dargestellte SLN auch wirklich biologisch relevant sein muß. Insgesamt handelt es sich - trotz erheblicher Unterschiede in der Größenordnung der festgestellten Diskordanz - in allen Veröffentlichungen um ein Phänomen von signifikanter klinischer Bedeutung.

Bemerkenswert ist die häufige Darstellung der SLN in der retroauriculären (19 SLN) und in der buccalen (6 SLN) Lymphstation, da diese beiden

Regionen in der Regel in der klinischen Therapie nicht berücksichtigt werden. Ein Teil der retroauriculären Lymphknoten wird zwar in der suprahyoidalen Ausräumung am Mastoid disseziert, die Mehrzahl dieser Lymphknoten verbleibt aber vermutlich in situ.

Ein weiterer klinisch-therapeutischer Vorteil der SLN-Technik besteht in der Identifizierung von kontralateralen Drainagerichtungen. In dieser Studie zeigten 13 Patienten eine Drainage in Lymphstationen beiderseits der Mittellinie. In 11 dieser Fälle handelte es sich um Primärtumore in der Mittellinien-Position. Ohne richtungsweisende Lymphszintigraphie wäre eine therapeutische Zuordnung der zu behandelnden Lymphregion in diesen Fällen nicht zweifelsfrei möglich gewesen.

#### **4.2.2 Operativ entfernte SLN**

Die Anzahl der intraoperativ entfernten SLN betrug im Studienkollektiv 0-5 SLN pro Patient. Im Gegensatz zur präoperativen Markierung lag die Tendenz bei den gesammelten SLN-Anzahlen deutlich zugunsten der geringeren Zahlenwerte. Bei etwa der Hälfte (44%) der Patienten konnte lediglich ein SLN gesammelt werden und bei einem weiteren Viertel (24%) der Fälle nur zwei SLN.

Insgesamt wurden 172 SLN operativ entfernt.

Dies ergibt einen Mittelwert von 1,8 entfernte SLN pro Patient. Dieser Zahlenwert ist niedriger als der Mittelwert der präoperativ markierten SLN (2,3 SLN pro Patient) und die Mittelwerte der vergleichenden Studien in Kapitel 4.2.1. Inwiefern diese 1,8 SLN pro Patient ausreichen, um ein korrektes Stagingergebnis anzuzeigen, wird sich in der Analyse des Testwertes herausstellen (siehe Kapitel 4.2.8).

Insgesamt wurden bei 50% der Patienten weniger SLN disseziert als präoperativ markiert waren. In 36% der Fälle konnten alle markierten SLN erfolgreich entfernt werden und bei 12% der Patienten wurden zahlenmäßig mehr SLN disseziert als präoperativ dargestellt waren.

Bei 12 (11%) Patienten konnte kein SLN gesammelt werden. Zwei dieser Patienten hatten bereits präoperativ keine darstellbaren SLN. Ein Teil dieser Patienten wurde als therapeutische Alternative einer ELND durchgeführt.

Die Diskrepanz zwischen der präoperativen Anzahl an markierten SLN und der intraoperativen Anzahl an gesammelten SLN kann auf unterschiedliche Weise entstehen.

Einerseits wurden markierte SLN in der Operation an der beschriebenen Lokalisation nicht aufgefunden, andererseits konnten an einer isolierten Signalgebung aber manchmal zwei oder mehr SLN statt des erwarteten einzelnen SLN disseziert werden. Weiterhin wurden vereinzelt intraoperativ neue Signalgebungen an proximalen oder distalen Lokalisationen festgestellt, welche zur Dissektion neuer SLN führten. Insgesamt resultiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Kombinationen. Die mitunter zeitlich unterschiedlichen Befunde der präoperativen Markierung und des späteren operativen Status sind auf die Dynamik der angewendeten Lymphszintigraphie zurückzuführen (siehe Kapitel 2.3.1).

In der Analyse der SLN, welche nicht aufgefunden werden konnten, zeigt sich in erster Instanz, daß innerhalb einer Kette von markierten SLN der distal gelegene SLN aufgrund mangelnder radioaktiver Signalgebung nicht aufzufinden war. Diese Beobachtung konnte bei 45% der 53 Patienten gemacht werden, bei denen weniger SLN gesammelt werden konnten als zuvor markiert waren. Dieses Phänomen ist durch die Technik der Lymphszintigraphie erklärbar, bei der distal gelegene SLN teilweise nur schwach

radioaktiv angereichert werden und zum Zeitpunkt der Operation wieder jegliche Radioaktivität verloren haben. Bei einem Teil dieser nicht detektierten Lymphknoten handelt es sich vermutlich um nachgeschaltete Lymphknoten, die versehentlich mitmarkiert wurden. Außer den distalen SLN wurden auch teilweise SLN in derselben Region (17%), proximal gelegen (13%) und in einer kontralateralen Region (6%) nicht aufgefunden (siehe **Tab. 12** auf Seite 68).

Die Detektionsrate liegt in der vorliegenden Studie bei 70%. Dieser Wert resultiert aus der Summe der operativ entfernten SLN (172 SLN) im Verhältnis zu der Summe der markierten SLN (246 SLN). Anhand der publizierten Daten kann in der Arbeit von *de Wilt* nach dieser Definition eine Detektionsrate von ebenfalls 70% errechnet werden und bei *Chao* ein deutlich höherer Zahlenwert von 89% ermittelt werden.

Bei der Bewertung der unterschiedlichen Detektionsraten in der Literatur muß die angewendete Definition dieser Kenngröße und die Abhängigkeit von der eingesetzten Lymphszintigraphischen Technik berücksichtigt werden.

In den US-amerikanischen Studien wird als Radiokolloid bevorzugt Technetium-Sulfur Colloid eingesetzt [Alazraki et al.,4; Nathanson et al.,129; Thompson et al.,185]. Dieses hat eine durchschnittlich größere Partikelgröße als das angewendete Technetium-Nanocolloid der europäischen Studien (*Osinga, Jansen*) und das Technetium-Antimon Trisulfide Colloid aus dem australischen Raum (*de Wilt*) [de Wilt et al.,44; Jansen et al.,81]. Als Folge werden in den amerikanischen Studien im Durchschnitt weniger SLN markiert als in den europäischen und australischen Arbeiten [Thompson et al.,186; Tonakie et al.,189]. Dies kann wiederum im Einzelfall dazu führen, daß mit einer äquivalenten Anzahl an detektierten SLN möglicherweise eine „höhere“ Detektionsrate erreicht wird [de Wilt et al.,44].

Unter diesem Aspekt lässt sich möglicherweise die Ähnlichkeit zur Detektionsrate bei *de Wilt* und die deutliche Differenz zur Detektionsrate bei *Chao* erklären.

In der vergleichenden Literatur werden oftmals andere Definitionen der Detektionsrate als die oben beschriebene angewendet. In der Mehrzahl der Studien wird der Prozentsatz der Patienten ermittelt bei denen erfolgreich zumindest ein SLN entfernt werden konnte. Nach dieser Definition kann in der vorliegenden Arbeit eine Detektionsrate von 89% berechnet werden. Bei den genannten Studien von *de Wilt* und *Chao* ergeben sich nach dieser Systematik Detektionsraten von 99% und 96%. In den größeren vergleichenden Veröffentlichungen in dieser Thematik sind entsprechende Detektionsraten von 90% bis 99% beschrieben (siehe **Tab. 23** auf Seite 108). Bei Anwendung dieser Definition wird der Unterschied des angewendeten Radiokolloid nahezu aufgehoben. Es resultiert unmittelbar eine Verbesserung und Angleichung der europäischen (*Osinga, Jansen*) und australischen (*de Wilt*) Detektionsraten in Relation zu den amerikanischen Zahlenwerten.

Eine andere Definition der Detektionsrate basiert auf der Summe der Lymphknotenstationen, in denen zumindest ein SLN entfernt werden konnte. *Carlson* und *Wagner* dokumentieren in ihren Studien nach dieser Definition eine Detektionsrate von jeweils 95% und 99% [Carlson et al.,32; Wagner et al.,208].

Unabhängig von der angewendeten Definition zeigt sich im Vergleich mit den größeren Studien, daß die Detektionsrate der vorliegenden Arbeit zwar in derselben Größenordnung wie die Detektionsraten der genannten Veröffentlichungen liegt, aber, daß sie im direkten Vergleich stets einen niedrigeren Zahlenwert als die anderen Studien aufweist.

Generell korreliert eine höhere Detektionsrate mit einer höheren diagnostischen Sensitivität. Unter diesem Aspekt sollte eine sichere Detektion sämtlicher markierter SLN angestrebt werden. Ausschlaggebend ist allerdings die Tatsache, ob genügend SLN gefunden wurden, um zuverlässig ein korrektes Stagingresultat anzuzeigen. Dies wird sich in der Analyse des Testergebnisses dieser Studie herausstellen.

Voraussetzung für ein korrektes Stagingergebnis ist die Detektion und Untersuchung einer ausreichenden Anzahl von SLN. Bei jedem markierten SLN, welcher nicht entfernt wird und in situ verbleibt, besteht potenziell die Gefahr eines falschen Staging. Andererseits genügt bereits ein einzelner detektierter tumorpositiver SLN, um ein adäquates Stagingergebnis anzuzeigen und den Patienten richtig einzuordnen. Somit muß im Einzelfall eine zahlenmäßig unvollständige SLN-Diagnostik nicht zwangsläufig zu einem inkorrekten Stagingresultat führen. Als Beispiel kann weiterhin die Nicht-Detektion von distalen, nachgeschalteten Lymphknoten (s.o.) genannt werden, die bei erfolgreicher Dissektion von aussagekräftigen, proximalen SLN eine untergeordnete Rolle spielen. Vermutlich handelt es sich bei den nicht-detektierten SLN innerhalb dieser Studie jedoch auch um eine Reihe von aussagekräftigen SLN, welche in situ verblieben sind.

Insgesamt birgt die niedrige Detektionsrate in dieser Studie mit 30% Nicht-Detektion somit ein deutliches Risiko eines inkorrekten Stagingergebnisses. Im Falle eines insuffizienten Testwertes dieser Studie durch unvollständige SLN-Diagnostik müsste eine Verbesserung der Detektionsrate diskutiert werden.

Als Ursache für das Nicht-Auffinden von markierten SLN in dieser Studie wurden folgende Phänomene beobachtet:

1. Mangelnde radioaktive Signalgebung zum Zeitpunkt der Operation. Ohne richtungsweisende Signalgebung ist eine Detektion der SLN nicht möglich.
2. An der Lokalisation der Signalgebung ist kein Lymphknoten verifizierbar. Die detektierte Signalgebung ist eine andersartige anatomische Struktur (Lymphbahn, Lymphektasie, Fettgewebe?).
3. Flächige radioaktive Überstrahlung der untersuchten Region. Bei starker diffuser Strahlung ist eine Detektion der SLN nicht möglich.

Die mangelnde Radioaktivität zum Zeitpunkt der Operation ist die wichtigste und weitaus häufigste Ursache der Nicht-Detektion eines SLN innerhalb dieser Studie.

Die drei beschriebenen Phänomene traten zum Teil kombiniert auf; somit ist eine saubere prozentuale Trennung nicht eindeutig möglich. Insgesamt ist aber 90-95% der Nicht-Detektion auf die mangelnde intraoperative Radioaktivität zurück zu führen. Es handelt sich bei den anderen Phänomenen um dokumentierte Einzelfälle.

Das Phänomen der radioaktiven Überstrahlung wurde bei zwei Patienten in der Parotisregion beobachtet. Die SLN lagen bei diesen Patienten in einer anatomisch kurzen Distanz innerhalb der Parotisregion und am Kieferwinkel. Infolge der flächigen Überstrahlung war eine Differenzierung der Strukturen und ein Auffinden der SLN nicht möglich. Bei einem weiteren Patienten zeigte sich eine flächige Überstrahlung oberhalb des Musculus sternocleidomastoideus, so daß ein markierter SLN am Kieferwinkel nicht detektiert werden konnte. Möglicherweise handelte es sich in diesem Fall um eine radioaktive Anreicherung in einem stark ausgeprägten lymphatischen Netz als anatomische Variante in der Nähe des Kopfdrehermuskels.

Das unter Punkt 2 beschriebene Nicht-Antreffen eines SLN-Lymphknotens an einer eindeutigen radioaktiven Signalgebung basiert am ehesten auf einer lokalisierten Anreicherung von Radiokolloid in einer Lymphektasie oder einem stark ausgeprägten lymphatischen Netz [Uren et al.,202]. Intraoperativ wurde in solch einer Situation nach Möglichkeit signalgebendes Gewebe disseziert in der Hoffnung einen kleinen bzw. versteckten SLN entfernt zu haben. In der histologischen Begutachtung dieser Präparate wurde zumeist lediglich Fettgewebe und Bindegewebe beschrieben.

Da die Mehrzahl der Nicht-Detektionen in dieser Studie auf eine mangelnde intraoperative Signalgebung zurückzuführen ist, erscheint eine generelle Dosissteigerung des applizierten Radiokolloids ein logischer Ansatz zur Lösung dieses Problems. Bei zu hoher Dosis droht jedoch ein störendes Überstrahlungsphänomen. Innerhalb der vorliegenden Studie konnte bei Patienten mit identischer Tumorlokalisierung und Radiokolloid-Dosis mitunter beobachtet werden, daß in einem Fall alle SLN problemlos disseziert wurden, derweilen bei einem anderen Patienten aufgrund mangelnder Radioaktivität einzelne markierte SLN nicht detektiert werden konnten. Hier ist möglicherweise die anatomische Variation innerhalb des untersuchten Kollektivs die Ursache.

In der Analyse der zwölf Patienten ohne entfernte SLN zeigt sich wiederum, daß die Nicht-Detektion in der Mehrzahl der Fälle auf einer insuffizienten Radioaktivität zum Zeitpunkt der Operation basiert (siehe **Tab. 13** auf Seite 69). Innerhalb des Schemas sind zwei Fälle dargestellt (Nr. 2 und Nr. 10) bei denen es trotz reduzierter Dosis zu einer Überstrahlung kam. Hier ist die Ursache möglicherweise in der anatomischen Besonderheit der Parotisregion zu suchen [Carlson et al.,32; Ollila et al.,136; Wells et al.,213]. Die beiden Fälle ohne darstellbaren SLN (Nr. 11 und 12) wurden bereits in Kapitel 4.2.1 beschrieben. Möglicherweise war der regionale Lymphabfluß bei diesen Patienten

infolge der vorangegangenen Operation des Primärtumors eingeschränkt [Uren et al.,201]

Insgesamt sollte in Zusammenarbeit mit der kooperierenden Klinik für Nuklearmedizin nach Möglichkeiten einer Optimierung der lymphszintigraphischen SLN-Darstellung gesucht werden.

Die Verteilung der entfernten SLN in Halsregion (77%), Gesichtsregion (13%) und retroauriculärer Lokalisation (10%) ist nahezu identisch mit der Verteilung der präoperativ markierten SLN. Der prozentuale Fehler der Nicht-Detektion ist somit auf alle Regionen gleich verteilt.

Der präoperativ markierte SLN am Schädeldach konnte intraoperativ trotz radioaktiver Signalgebung nicht detektiert werden. In der histologischen Aufarbeitung des dissezierten radioaktiven Gewebes wurde ebenfalls kein Lymphknoten diagnostiziert. Vermutlich handelte es sich bei dem vermeintlichen SLN um eine Radiokolloid-Anreicherung in einem ektatischen Lymphgefäß [Uren et al.,202].

Die Verteilung der entfernten SLN in den cranialen und erstdrainierenden Lymphstationen stimmt im wesentlichen mit der Verteilung der präoperativ markierten SLN überein. Insgesamt ist hier im Vergleich zur präoperativen Situation eine leichte prozentuale Verschiebung zugunsten der caudalen SLN zu verzeichnen. Diese Verschiebung in der Relation basiert möglicherweise auf einem fortgeschrittenen Radiokolloid-Transport und einer vermehrten Darstellung von caudalen SLN zum Zeitpunkt der Operation [Kapteijn et al.,84].

Innerhalb der vorliegenden Studie wurden bei 15 (14%) Patienten SLN in diskordanten Lymphregionen entfernt. Diese Tatsache bestätigt den Nutzen der richtungweisenden SLN-Diagnostik. Ohne SLN-Technik wären

im Rahmen einer ELND bei jedem siebten Patienten potenziell metastatische Lymphknoten in situ verblieben.

Von den 19 markierten retroauriculären SLN konnten intraoperativ 18 SLN aufgefunden werden. In drei dieser SLN wurde eine Metastase diagnostiziert. Somit ist die eindeutige biologische Relevanz dieser Lymphregion belegt. In der Buccalregion konnte keiner der sechs markierten SLN intraoperativ detektiert werden.

Ein kontralateraler Lymphabfluß wurde bei sieben Patienten festgestellt. In allen Fällen handelte es sich hier um Primärtumore in der Mittellinien-Position.

Ein einzelner Patient zeigte eine sogenannte Skip-Metastase. Ausgehend von einem Primärtumor am Schädeldach konnte ein tumorfreier SLN in der retroauriculären Region und ein tumorbefallener SLN weiter caudalwärts in der supraclaviculären Region entfernt werden. In der Definition der Skip-Metastase hat der metastatische Befall hier die proximale Lymphstation übersprungen, und ist die Metastase unmittelbar in der nachgeschalteten Lymphregion aufgetreten. Die Methodik der SLN-Diagnostik beruht auf der Annahme einer geordneten Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen in zunächst proximale und später distale Lymphstationen. Die Beobachtung von Skipmetastasen schwächt die theoretische Basis der SLNB. Allerdings handelt es sich um einen Einzelfall. Hier kann am ehesten ein direkter Lymphtransport über eine lange Lymphbahn in die supraclaviculäre Region vermutet werden [Shah et al., 168].

### 4.2.3 Operativ entfernte NSLN

In dieser Studie konnten bei insgesamt 94 Patienten erfolgreich SLN detektiert werden (N.B. zwölf Fälle ohne detektierbaren SLN). Bei 63 Patienten mit SLN wurden zusätzlich NSLN entfernt (siehe Kapitel 3.4), davon in 17 Fällen als komplettierende, systematische Ausräumung (CLND). In diesen 17 Fällen lag ein positiver SLN vor und die SLNB hatte als diagnostische Untersuchung hier per se ein korrektes Resultat angezeigt. Insgesamt wurden im Rahmen der CLND 199 Lymphknoten disseziert. Im Versuchsaufbau dieser Studie spielt das histologische Ergebnis der anschließenden, komplettierenden Ausräumung eine untergeordnete Rolle, da die gesammelten NSLN in diesen Fällen das korrekte Ergebnis der SLNB nicht mehr widerlegen können (Falsch-Negativ-Kontrolle siehe Seite 49).

Bei 46 Patienten (63 minus 17 Fälle) dieser Studie zeigten sich tumorfreie SLN und wurden parallel NSLN entfernt. Die Kontrollfunktion des ermittelten SLN-Ergebnisses beruht in diesen Fällen auf dem unmittelbaren histologischen Ergebnis der NSLN und der späteren klinischen Nachbeobachtung (Ausschluß Falsch-Negativ-Ereignisse).

Bei diesen 46 Patienten wurden insgesamt 190 NSLN disseziert. Dies ergibt einen Mittelwert von 4,1 gesammelten NSLN pro Patient (vgl. Mittelwert 1,8 SLN pro Patient disseziert). Dieser Mittelwert erscheint in der ersten Betrachtung günstig. Ob die gewonnenen NSLN aber tatsächlich zahlenmäßig und lokalisationsbezogen im Einzelfall ausgereicht haben, um einen repräsentativen Lymphknotenstatus darzustellen, kann nur die klinische Nachbeobachtung zeigen.

Bei 31 Patienten dieser Studie zeigten sich negative SLN und wurden keine NSLN entfernt (Studienprotokoll ab 01.11.2001). Die Kontrollfunktion des ermittelten SLN-Ergebnisses beruht in diesen Fällen einzig

auf der späteren klinischen Nachbeobachtung (Ausschluß Falsch-Negativ-Ereignisse).

In zehn Fällen konnte keiner der präoperativ markierten SLN in der Operation gefunden werden. Hier wurden lediglich NSLN (insgesamt 42 Lymphknoten) entfernt.

In zwei Fällen konnte bereits präoperativ kein SLN dargestellt werden, siehe Kapitel 4.2.1. In Absprache mit den Patienten wurde entschieden, lediglich eine Primärtumornachexzision mit anschließenden klinischen Nachsorgeuntersuchungen durchzuführen. Hier wurden entsprechend keine NSLN entfernt.

In der Mehrzahl der publizierten Studien zu der Thematik der SLNB wird auf eine parallele ELND verzichtet. Eine systematische Ausräumung findet zumeist lediglich als therapeutischer Eingriff bei positivem SLNB Befund statt [Eicher et al.,47; Lukowsky et al.,108; Wells et al.,212]. *Wells* und *Lukowsky* beschreiben ebenfalls eine simultane ELND in der Anfangsphase ihrer Untersuchungen, ähnlich der vorliegenden Studie [Lukowsky et al.,108; Wells et al.,212]. Nach Bestätigung der Methodik als sicheres Verfahren wurde in der Arbeitsgruppe von Wells die Indikation für eine ELND zugunsten einer solitären SLNB zurückgestellt.

Das histologische Ergebnis der NSLN-Lymphknoten wird in Kapitel 4.2.5 besprochen.

#### **4.2.4 Operatives Vorgehen**

Die Darstellung des operativen Vorgehens anhand der aufgeführten Tabelle dient der besseren Übersicht der vorgenommenen Eingriffe. Die einzelnen Elemente dieser Tabelle wurden bereits an anderer Stelle inhaltlich besprochen (siehe Kapitel 4.2.2 und 4.2.3).

#### **4.2.5 Histologie**

Bei 17 Patienten der insgesamt 94 Patienten mit SLNB wurde ein Tumorbefall des/der SLN diagnostiziert (18%). Von den zwölf Fällen ohne SLNB zeigten zehn Patienten tumorfreie Lymphknoten in der alternativ durchgeführten ELND. Die zwei Patienten ohne SLN und ohne ELND sind bis dato in der Nachbeobachtung tumorfrei geblieben.

Die zwölf Fälle ohne SLNB wurden in Kapitel 3.2 dargestellt. Für die statistische Auswertung und die Ermittlung des Testergebnisses spielen diese Fälle keine Rolle, da die zu untersuchende Methodik hier keinen Testwert hervorbringen konnte.

Insgesamt ergab die histologische Aufarbeitung 22 tumorpositive SLN (13% ) und 150 tumornegative SLN (87%).

Zwölf Patienten hatten eine SLN-Mikrometastase im untersuchten Material. Drei Patienten zeigten zwei SLN-Mikrometastasen in den jeweils entfernten SLN. Ein Patient hatte zwei SLN-Makrometastasen und eine SLN-Mikrometastase. Desweiteren fand sich bei einem Patienten eine SLN-Makrometastase mit Kapseldurchbruch.

Diese histologischen Befunde entsprechen der Detektion von befallenen Lymphknoten in biologisch unterschiedlichen Stadien der Metastasierung. Im vorliegenden Spektrum finden sich überwiegend Patienten mit initialen Metastasen (insgesamt 15 Patienten mit 1-2 Mikrometastasen) und lediglich zwei Patienten mit einem fortgeschrittenen Befall (zwei Makrometastasen in Kombination mit einer Mikrometastase, eine Makrometastase mit Kapseldurchbruch).

Tumorpositive NSLN fanden sich lediglich bei zwei Patienten, und zwar in beiden Fällen bei Patienten mit positiven SLN (CLND(+)) 12%. Bei dem Patienten mit zwei SLN-Makrometastasen und einer SLN-Mikrometastase zeigte sich eine NSLN-Makrometastase in der parallelen ELND, die anschließende CLND war tumorfrei. Weiterhin hatte ein Patient mit zwei SLN-Mikrometastasen eine NSLN-Mikrometastase in der nachfolgenden CLND. Insgesamt wurden in der Studie zwei tumorpositive und 429 tumorfreie NSLN gesammelt.

Entsprechend den obigen Daten hatten die restlichen 15 Patienten mit positiven SLN ausschließlich tumorfreie NSLN in der anschließend durchgeführten CLND. In keinem einzigen Fall wurde bei tumorfreien SLN gleichzeitig ein positiver NSLN gefunden.

Bei 17 von den 94 Patienten mit SLNB wurde ein Tumorbefall des/der SLN nachgewiesen (18%). In diesen Fällen hat die Methodik entsprechend einen diagnostischen Erfolg erzielt. Das Risiko eines falsch-positiven Testwertes im Sinne einer histologischen Fehldiagnose der untersuchten SLN erscheint insgesamt sehr gering und wird in dieser Studie außer Betracht gelassen.

Die Prävalenz von 18% der Patienten mit einer nachgewiesenen Metastase in der SLNB entspricht der Größenordnung des im Vorfeld erwarteten Wertes dieser Testgröße (siehe Seite 20). In vergleichbaren

Studien wird vielfach ein ähnlicher Wert beschrieben (s.u.). Somit besteht ein erstes orientierendes Maß für die Richtigkeit dieses Testwertes.

In keinem einzigen Fall konnte eine NSLN-Dissektion ein Falsch-Negativ Ergebnis der gleichzeitigen SLNB anzeigen.

Die ermittelten Ergebnisse sprechen somit in erster Instanz für die Richtigkeit der SLNB in dieser Studie. Dennoch besteht an dieser Stelle keine ausreichende Sicherheit, ob tatsächlich alle Patienten mit Lymphknotenmetastasen detektiert wurden. Denkbare Szenarien mit tumorfreien SLN und NSLN bei persistierenden Metastasen im Körper des Patienten wurden bereits eingehend besprochen (siehe Seite 49). Auf die Einschränkung der NSLN in der Detektion von Mikrometastasen wurde ebenfalls mehrfach hingewiesen (siehe Seite 49 und 63). Letztendlich kann in diesen Fällen nur die klinische Nachbeobachtung einen Falsch-Negativ-Status aufdecken.

In 15 von den 17 Fällen mit positiven SLN erfolgte die Diagnostik und richtige Einordnung der Patienten einzig auf Basis von Mikrometastasen. Die nachfolgende CLND zeigte sich bei 14 dieser 15 Patienten tumorfrei. Ein Patient mit zwei SLN-Mikrometastasen hatte eine weitere NSLN-Mikrometastase in der CLND.

Diese Befundkonstellation unterstützt die Hypothese des SLN als erstdrainierendem Lymphknoten und des alleinigen Befalls dieses Lymphknotens im Falle einer initialen Metastasierung. Weiterhin bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die SLNB als diagnostische Methode mit der Fähigkeit zur Detektion von Patienten in einer frühen Phase der Metastasierung. Darüber hinaus sprechen die ermittelten Befunde für die histologische Diagnostik als sensitives Instrument in der Detektion von Mikrometastasen.

Die Tatsache, daß im Rahmen der SLN-Diagnostik vornehmlich Patienten mit Mikrometastasen gefunden wurden, lässt sich möglicherweise durch die klinische und apparative Diagnostik der Patienten vor Eingang in das Studienkollektiv erklären. Patienten mit manifesten Metastasen werden vermutlich zuverlässig gefiltert und gar nicht erst in der Studie zugelassen. Somit können in der Studienpopulation vornehmlich Mikrometastasen bis maximal kleinere Makrometastasen vermutet werden. Selbstverständlich kann es sich aber auch um einen biologischen Zufallsbefund handeln.

In der Mehrzahl der vergleichenden Studien (s.u.) wird der Anteil an Mikrometastasen im Untersuchungsmaterial nicht spezifiziert. Darüber hinaus besteht keine einheitliche Bewertung in der Frage, welche Metastasen als Mikrometastasen zu betrachten sind. Insgesamt erscheint ein Literaturvergleich des genannten Parameters in dieser Hinsicht nicht sinnvoll.

In der Literatur wird gelegentlich die Frage aufgegriffen, ob nach der Diagnose einer solitären Mikrometastase in der SLNB, welche mit Hilfe dieser Methodik sicher entfernt wurde, überhaupt noch eine zusätzliche CLND indiziert ist. Es handelt sich hierbei um das statistische Problem, ob weitere Metastasen im Falle einer festgestellten Mikrometastase vorliegen.

In dieser Studie hatten alle zwölf Patienten mit einer solitären SLN-Mikrometastase tumorfreie NSLN in der CLND. In den drei Fällen mit zwei SLN-Mikrometastasen zeigten zwei Patienten tumorfreie NSLN und hatte der dritte Patient eine Mikrometastase im NSLN-Befund. Auf Basis dieser Resultate könnte man argumentieren, daß eine CLND bei einer solitären SLN-Mikrometastase nicht erforderlich ist. Die Fallzahlen in dieser Studie sind jedoch zu gering für eine valide statistische Auswertung. Insgesamt raten wir, weiterhin eine CLND vorzunehmen bis ausreichendes Datenmaterial zu dieser Fragestellung existiert. Die überwiegende Mehrzahl der

Autoren plädiert in dieser Thematik für eine anschließende CLND, da eine weitere Metastase nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Konsequenz einer Fehldiagnose könnte gravierende Folgen für den Patienten haben [Essner et al.,49; Wagner et al., 206,207].

In **Tab. 23** auf Seite 108 sind die größten und wichtigsten vergleichbaren Studien zur Thematik der SLN-Diagnostik der Kopf-Hals-Region dargestellt. Diese Studien werden in Kapitel 4.2.9 näher dargestellt und analysiert. Zur besseren Differenzierung in der statistischen Wertigkeit der einzelnen Studien wurde eine Einteilung in Kollektive mit  $>50$  und  $\leq 50$  Fällen vorgenommen. Diese Einteilung ist letztendlich arbiträr.

Die Ergebnisse der publizierten Detektionsraten wurden bereits in Kapitel 4.2.2 analysiert und sind hier zur besseren Übersicht mitaufgeführt.

Die Zahl der Patienten mit einem tumorpositiven SLN beträgt in den aufgeführten größeren Studien zwischen 8 und 18% (vorliegende Studie 18%). In der Betrachtung dieser Werte sollte man berücksichtigen, daß die bis dato festgestellte tatsächliche Prävalenz von Lymphknotenmetastasen in den untersuchten Kollektiven höher liegt. In allen Studien, außer in der Veröffentlichung von *Wells* und *Alex*, wurden in der Nachbeobachtung Recurrence Metastasen detektiert, welche im nachhinein die Anzahl der Patienten mit diagnostizierten Metastasen erhöhen.

Die diagnostizierte Prävalenz von Lymphknotenmetastasen liegt in den fünf größten Veröffentlichungen zwischen 17% und 23% (vorliegende Studie 22%). Diese Beobachtungen korrelieren mit den Resultaten von großen historischen Melanomstudien (z.B. Duke Melanoma Registry  $n=1940$ , Prävalenz von regionären Lymphknotenmetastasen 19%) und sind ein orientierendes Maß für die Richtigkeit dieser Testwerte [Fisher et al.,53]. Selbstverständlich unterliegen die ermittelten Daten einer gewissen biologischen Varianz. Es kann sich bei größeren Abweichungen auch

**Tab. 23: Vergleichbare SLN-Studien.**

Studie	Patienten	Detektions rate*	SLN(+)	Tumorrückfallrate**	CLND(+)	Prävalenz von Lymphknotenmetastasen***	Sensitivität	Falsch-Negativrate	Nachbeobachtung****
	n	%	%	%	%	%	%	%	Mo
1. Osinga <sup>a</sup> 2008	106	89 (70 <sup>c</sup> )	18 (n=17)	17	12	22	81	19	35
2. Agnese 2007	131	99	9 (n=12)	18	38	15	63	37	38 <sup>e</sup>
3. Carlson 2005	132	95 <sup>d</sup>	17 (n=22)	k. A.	33	23	76	24	35
4. de Wilt 2004	136	99 (70 <sup>c</sup> )	10 (n=14)	k. A.	7	19	56	44	34
5. Chao <sup>b</sup> 2003	321	96(89 <sup>c</sup> )	15 (n=43)	k. A.	k. A.	17	88	12	16 <sup>e</sup>
6. Schmalbach 2003	80	96	18 (n=14)	12	k. A.	22	82	18	25 <sup>e</sup>
7. Patel 2002	56	93	8 (n=4)	13	25	10	80	20	20 <sup>e</sup>
8. Wagner 2000	70	99 <sup>d</sup>	17 (n=12)	9	42	19	92	8	11 <sup>e</sup>
9. Wells 1997	58	95	11 (n=6)	4	0	11	100	0	12 <sup>e</sup>
10. Alex 2004	43	98	12 (n=5)	k. A.	20	12	100	0	82
11. Medina 2001	38	92	11 (n=4)	9	25	14	80	20	17
12. Rasgon 2001	27	92	21 (n=5)	9	k. A.	29	71	29	18
13. Jansen 2000	30	90	30 (n=8)	18	0	37	80	20	23

<sup>a</sup> = Ergebnisse der vorliegenden Studie.  
<sup>b</sup> = Ergebnisse der Sunbelt Melanoma Trial, eine prospektiv randomisierte Multicenter Studie.  
<sup>c</sup> = Detektionsrate als Prozentualrate der entfernten SLN im Verhältnis zu den markierten SLN.  
<sup>d</sup> = Detektionrate als Prozentualrate der markierten Lymphknotenstationen in denen  $\geq 1$  SLN entfernt werden konnte.  
<sup>e</sup> = Nachbeobachtung als medianer Wert in Monaten.  
\* = Detektionsrate als Prozentualrate der Patienten bei denen  $\geq 1$  SLN entfernt werden konnte.  
\*\* = Prozentualrate der Patienten mit Tumorrückfall etwaiger Art bezogen auf die Summe der Patienten mit SLN(-) und Patienten ohne detektierten SLN.  
\*\*\* = Prozentualrate der Patienten mit bis dato festgestellten Lymphknotenmetastasen, d.h. SLN(+) oder Recurrence Metastasen. Dieser Zahlenwert bezieht sich auf die Patientengruppe bei der erfolgreich  $\geq 1$  SLN entfernt werden konnte.  
\*\*\*\* = Nachbeobachtung als Mittelwert in Monaten.  
k.A. = Keine Angaben.  
Mo = Monate

um einen Zufallsbefund handeln. Bei den mittleren und kleineren Studien basiert die statistische Datenerhebung der Prävalenz von Lymphknotenmetastasen auf geringen Fallzahlen ( $n= 5-10$  in fünf Studien). Diese Einzelereignisse beeinflussen den Testwert in erheblichem Maße. Ein Vergleich der ermittelten Resultate dieser Studien mit den Ergebnissen großer Melanomstudien ist nur eingeschränkt möglich.

Die absoluten Zahlen der Patienten mit einer CLND(+) sind ebenfalls sehr gering, d.h.  $n \leq 7$  in allen dargestellten Studien (davon  $n= 1$  in 4 Studien). Entsprechend besitzen die kalkulierten Prozentualwerte im Tabellenschema eine geringe statistische Sicherheit. Eine vergleichende Beurteilung ist hier ebenfalls nur bedingt zulässig.

Bei den Testwerten des SLN(+), CLND(+) und der Prävalenz von Lymphknotenmetastasen handelt es sich in erster Linie um Parameter, die eine gewisse biologische Ausprägung des untersuchten Kollektivs beschreiben. Im Rahmen dieser Studie ist die diagnostische Sicherheit, mit der das zu messende Ereignis detektiert werden konnte, von weitaus größerem Interesse. Die beiden nächsten Kapitel sind dieser Fragestellung gewidmet.

#### **4.2.6 Falsch-Negativ Patienten**

Locoregionäre Lymphknotenmetastasen, die im Anschluß an eine SLNB innerhalb des Studienkollektivs auftreten (Recurrence), sind als Falsch-Negativ-Ereignis zu werten und haben einen Einfluß auf das Testergebnis. Wird eine subklinische Lymphknotenmetastase nicht durch die SLNB detektiert, bzw. entfernt, so macht sich diese im weiteren Verlauf infolge von Wachstum klinisch bemerkbar.

Die SLNB kann als diagnostische Methodik nur eine Aussage über den Status der Lymphknoten einer Region machen, regionären Hautmetastasen oder systemische Fernmetastasen im Anschluß an eine tumorfreie SLNB sind nicht als ein Fehler der SLNB zu werten.

In der englischsprachigen Literatur werden in Zusammenhang mit einem Tumorrückfall oftmals die Termini Relapse und Recurrence verwendet. Dabei beinhaltet der Begriff Relapse einen Rückfall im allgemeinen. Mit dem Terminus Recurrence wird oftmals die Art des Rückfalls, d.h. Tumorkomplexiv oder unterschiedliche Arten von Metastasen, spezifiziert. In dieser Arbeit wird Recurrence ausschließlich als Synonym für loco-regionäre Lymphknotenmetastasen verwendet. Tumorrückfälle einer anderen Entität (Satellitenmetastasen, Fernmetastasen etc.) werden als solche explizit im Text vermerkt.

Das Auftreten von locoregionären Lymphknotenmetastasen im Anschluß an eine tumorfreie SLNB, muß als ein Versagen der SLN-Methodik interpretiert werden.

Für das Versagen der SLNB können in diesen Fällen drei verschiedene Mechanismen angegeben werden [Reintgen et al.,149].

1. Technisches Versagen: Die nuklearmedizinische Untersuchung und anschließende chirurgische Dissektion waren nicht im Stande, den tumorbefallenen SLN zu identifizieren und zu entfernen.
2. Histologisches Versagen: Der tumorbefallene SLN wurde korrekterweise detektiert und entfernt, aber die anschließende histologische Untersuchung konnte die vorhandene Tumorabsiedlung nicht identifizieren.
3. Biologisches Versagen: Persistierende Tumorzellen im abführenden Lymphsystem des Melanoms nach SLNB und Tumornachexzision, entwickeln sich im weiteren Verlauf zu regionären Hautmetastasen (Satellitenmetastasen, in-transit-Metastasen) und können potenziell regionäre Lymphknoten metastatisch befallen.

Die zugrundeliegende Ursache eines jeden individuellen Recurrence Falles lässt sich in der Regel nicht eindeutig klären. Hier handelt es sich in der gegebenen Konstellation um theoretische Überlegungen mit mehr oder weniger statistischer Sicherheit.

In einer vergleichenden Studie von *Gershenwald* wurden die histologischen Präparate der Recurrence Fälle nachträglich nochmals eingehend untersucht. In 80% der Fälle konnte in der weiterführenden Aufarbeitung eine Tumorabsiedlung identifiziert werden. In diesen Fällen lag somit eine histologische Fehldiagnose vor [Gershenwald et al.,62,64].

In der vorliegenden Studie wurden sämtliche SLN und NSLN eines festgestellten Recurrence Falles nachuntersucht, um das Risiko einer histologischen Fehldiagnose auf ein technisch realisierbares Minimum zu reduzieren. Das vorhandene Material der SLN und NSLN wurde in weiteren Serienschnitten aufgearbeitet und alle Präparate wurden nochmals histomorphologisch begutachtet. In keinem der vier Recurrence Fälle dieser Studie konnte Tumorgewebe im dissezierten Material nachgewiesen werden.

Auf eine diagnostische Nachuntersuchung mittels PCR-Analyse wurde bewußt verzichtet, da im Falle eines positiven Befundes nicht differenziert werden kann, ob es sich tatsächlich um einen Tumornachweis oder um ein Falsch-Positives Ergebnis handelt (siehe Kapitel 2.3.4).

In-transit-Metastasen treten bei 2-5% der Patienten auf und können als potenzielle Quelle für regionäre Lymphknotenmetastasen fungieren [Fisher et al.,53; Reintgen et al., 149,150; Roses et al.,154]. In der Betrachtung eines Recurrence Falles sollte entsprechend auf das parallele oder zeitlich versetzte Auftreten von Satelliten- und in-transit-Metastasen geachtet werden.

In der Literatur wird der durchschnittliche Zeitraum bis zum Auftreten eines Tumorrückfalls in Form einer Lymphknotenmetastase mit 14-16 Monaten beziffert. 75% der Lymphknotenmetastasen treten in den ersten 3 Jahren nach der Primärbehandlung auf und insgesamt 90% innerhalb der ersten 6 Jahre [Balch et al.,18; Fisher,57]. Vereinzelt späte Metastasen sind auch noch viele Jahre nach der Primärbehandlung beschrieben. Diesbezüglich existiert in der Literatur kein definierter Endpunkt [Lee et al.,101; Shen et al.,169]. In dieser Studie beträgt die Nachbeobachtung zwischen 8 und 60 Monate (Mittelwert 35 Monate). Somit ist ein weiteres Auftreten von Recurrence-Fällen in Zukunft statistisch gesehen durchaus möglich.

In der vorliegenden Studie wurden vier Patienten mit Recurrence Metastasen diagnostiziert. Die einzelnen Fälle sind in Kapitel 3.6 schematisch dargestellt. Im folgenden sollen nun die möglichen Ursachen diskutiert werden.

### **Recurrence Patient A**

Bei diesem Patienten lag der Primärtumor im Gesicht links infraorbital vor. Die SLNB hatte mittels dreier SLN in der Parotisregion und einem SLN am Kieferwinkel einen tumorfreien Status der drainierenden Lymphwege angezeigt. In der parallel durchgeführten SHND zeigte sich weiterhin ein tumorfreier Lymphknoten.

Nach fünf Monaten traten multiple Hautmetastasen in der gleichseitigen Parotis- und Halsregion in Erscheinung. Zum gleichen Zeitpunkt wurde eine regionäre Lymphknotenmetastase in der Glandula Parotis am Übergang zum Kieferwinkel festgestellt. In der chirurgischen Ausräumung der betroffenen Halsregion wurden außer der genannten Lymphknotenmetastase weitere multiple Weichteilmetastasen diagnostiziert. Einen Monat später wurde eine Lymphknotenmetastase in der Submentalregion disseziert. In der Ausräumung dieser Region wurden keine weiteren

Metastasen detektiert. Im weiteren Verlauf folgten multiple Hautmetastasen und Weichteilmetastasen der Halsregion sowie auch systemische Fernmetastasen. Der Patient verstarb nach 26 Monaten an den Folgen der Fernmetastasen. Außer den beiden genannten Lymphknotenmetastasen am Kieferwinkel und in der Submentalregion traten keine weiteren Lymphknotenmetastasen auf.

In der dargestellten Konstellation müssen die beiden Lymphknotenmetastasen als Recurrence betrachtet werden. Die SLNB hat in diesem Fall ein inkorrektes Resultat ermittelt.

Trotz erfolgreicher Dissektion aller drei dargestellten SLN in der Parotis, kam es im weiteren Verlauf an dieser Lokalisation zu einer Lymphknotenmetastase. Bei dieser Recurrence Metastase muß davon ausgegangen werden, daß sie bereits zum Zeitpunkt der SLNB als Mikrometastase vorlag, aber nicht detektiert wurde. Im diesem Casus kann ein Versagen der nuklearmedizinischen Darstellung angenommen werden. Möglicherweise ist eine SLN-Markierung innerhalb des komplexen Netzwerkes der Glandula Parotis nur mit eingeschränkter Sicherheit möglich [Carlson et al.,32; Ollila et al.,136; Wells et al.,213]. Für die Nicht-Anreicherung des entsprechenden Lymphknotens kann beispielsweise ein geändertes Lymphabflußschema durch die vorangegangene Primärtumorexzision oder eine Verlegung der Lymphbahnen durch metastatische Tumorzellen als Ursache vermutet werden [Reintgen et al.,149].

Die isolierte Recurrence Metastase in der Submentalregion kann möglicherweise ebenfalls auf eine insuffiziente nuklearmedizinische Darstellung zurückgeführt werden. Der Befund einer submental Tumorabsiedlung ist durchaus mit dem Drainageschema von infraorbitalen Melanomen vereinbar (siehe **Abb. 2** auf Seite 9). Entsprechend hätte dieser Lymphknoten als SLN szintigraphisch markiert werden müssen.

Das parallele Auftreten von multiplen Haut- und Weichteilmetastasen der betroffenen Region legt den Gedanken eines sekundären metastatischen Befalls der beiden Recurrence Metastasen nahe. Dieser Mechanismus erscheint jedoch unwahrscheinlicher als die erstgenannte Option eines nuklearmedizinischen Defizits. Bis auf die beiden Recurrence Metastasen traten nämlich keine weiteren Lymphknotenmetastasen an anderen Lokalisationen auf. Darüber hinaus entwickelte sich die submentale Metastase anatomisch weit entfernt von den Hautmetastasen.

Letztendlich lässt sich der tatsächliche Hergang mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht zweifelsfrei klären. Insgesamt handelt es sich in diesem Fall aber am ehesten um ein echtes Versagen der SLN-Methodik mit nodal negativen SLN trotz regionärer Lymphknotenmetastasierung.

### **Recurrence Patient B**

Bei der Recurrence Patientin B lag das Melanom am Schädeldach hochparietal rechts. Die SLN-Markierung hatte präoperativ zwei SLN am Kieferwinkel und einen SLN am Hals Level III dargestellt. In der Operation konnte nur ein SLN am Kieferwinkel detektiert werden. Die beiden anderen SLN waren aufgrund fehlender radioaktiver Signalgebung nicht auffindbar. Um ein repräsentatives Staging zu gewährleisten, wurden in derselben Operation vier NSLN an der vermuteten Lokalisation der nicht auffindbaren SLN exstirpiert und eine parallele ELND in Form einer SHND durchgeführt. Die vier repräsentativen NSLN und die zwei NSLN aus der ELND wurden nach der Methodik der SLN-Untersuchung aufgearbeitet und zeigten sich allesamt histologisch tumorfrei.

Nach 26 Monaten traten eine Lymphknotenmetastase am Kieferwinkel und am Hals Level III klinisch in Erscheinung. In der daraufhin eingeleiteten systematischen Ausräumung wurde eine Lymphknotenmetastase am Kieferwinkel und zwei Lymphknotenmetastasen (eine Makrometastase und eine Mikrometastase) am Hals Level III nach-

gewiesen. Im weiteren Verlauf kam es nach 43 Monaten zu Hautfermetastasen und nach 45 Monaten zu einer Knochenmetastase. Außer der Recurrence Metastase am Kieferwinkel und den beiden Recurrence Metastasen in Level III traten keine weiteren Lymphknotenmetastasen auf.

In dieser Kasuistik kann der Fehler der inkorrekten SLNB in einer insuffizienten nuklearmedizinischen Markierung der SLN vermutet werden.

Möglicherweise wurden beide nicht auffindbare SLN, trotz repräsentativer Lymphknotenexstirpation und ELND, nicht entfernt und in situ belassen. Im weiteren Verlauf entwickelten sich diese SLN dann an der übereinstimmenden Lokalisation zu Lymphknotenmetastasen.

Der Befund einer Makrometastase und einer adjacenten Mikrometastase in Level III kann als fortgeschrittener Tumorbefall des ursprünglichen SLN und einem initialen Befall eines nachgeschalteten Lymphknoten interpretiert werden.

### **Recurrence Patient C**

In diesem Fall war der Primärtumor am Schädeldach occipital mittig lokalisiert. Die nuklearmedizinische Untersuchung stellte hier zwei Hauptabflußrichtungen mit vier SLN in der Lymphregion rechts occipital und zwei SLN links occipital dar. In der Operation konnte aufgrund fehlender Signalgebung lediglich ein SLN rechts occipital detektiert werden. An der vermuteten Lokalisation der nicht auffindbaren SLN wurde repräsentatives Gewebe gesammelt. In der histologischen Aufarbeitung dieses Gewebe zeigte sich ein tumorfreier NSLN von rechts occipital. Das Material von links occipital enthielt lediglich Fettgewebe, aber keine Lymphknoten.

Nach 11 Monaten kam es zu multiplen Lymphknotenmetastasen und Hautmetastasen links supraclaviculär und subclaviculär. Einen Monat später traten erneut Hautmetastasen am Hals links sowie Lungen-

metastasen auf. Der Patient verstarb nach 17 Monaten an den Folgen der Lungenmetastasen.

In diesem Casus muß davon ausgegangen werden, daß initiale Metastasen bereits zum Zeitpunkt der SLN-Diagnostik am Hals links vorlagen, aber nicht detektiert wurden. Dies kann als Versagen der SLNB interpretiert und ursächlich auf eine insuffiziente szintigraphische Markierung der SLN zurückgeführt werden.

In der Betrachtung dieses Recurrence Falles stellt sich allerdings die Frage, ob dieser Casus überhaupt als ein fehlerhaftes SLNB-Ergebnis gewertet werden kann. Es handelt sich hier um zwei eindeutig getrennte anatomische Abflußrichtungen, jeweils zum Hals rechts und zum Hals links. Der entfernte SLN der rechten Halsregion hat bis dato ein korrektes Ergebnis bezüglich der tumorfreien rechten Abflußrichtung ausgesagt. In der betroffenen linken Halsregion hingegen wurde kein einziger SLN oder anderer repräsentativer Lymphknoten entfernt. Somit existiert von dieser Region überhaupt kein Testergebnis, sodaß die SLNB hier auch nicht fehlerhaft gewertet werden kann. Vielleicht hätten die zwei SLN von links occipital im Falle einer erfolgreichen Dissektion gar ein korrektes tumorpositives Ergebnis angezeigt.

Innerhalb der genannten Konstellation ist darüber hinaus auch ein sekundär metastatischer Befall durch die regionären Hautmetastasen denkbar. Der tatsächliche Hergang lässt sich hier nicht mehr eruieren.

Die Frage, ob die SLNB in diesem Fall versagt hat oder nicht, hängt von der Interpretation des Ziels und der Aufgaben dieser Methodik ab. Es existieren sowohl Argumente für und gegen eine Wertung dieses Falles innerhalb des Testergebnisses dieser Studie. Insgesamt kann man jedoch festhalten, daß die SLNB bei diesem Patienten in seiner Gesamtheit nicht

im Stande war, einen vorliegenden Tumorbefall anzuzeigen. Die SLNB hat somit in der Forderung, tumorpositive Lymphknoten aufzudecken, versagt.

Innerhalb des untersuchungskritischen Aufbaus dieser Studie wird das Testergebnis mit und ohne diesen Fall einzeln besprochen werden.

### **Recurrence Patient D**

Hier lag ein Melanom occipital links vor mit szintigraphischer Markierung von einem SLN occipital links und einem SLN im hinteren Halsdreieck links (Hals Level IV). Intraoperativ konnte nur der SLN von occipital links detektiert werden. Der SLN im Hals Level IV war aufgrund fehlender radioaktiver Signalgebung nicht auffindbar. Der dissezierte occipitale SLN zeigte sich in der histologischen Untersuchung tumorfrei. Etwaige NSLN wurden nicht entfernt.

Nach elf Monaten traten multiple Lymphknotenmetastasen links supraclaviculär auf (Recurrence). 9 Monate später kam es zu multiplen Haut- und Weichteilmetastasen am Hals links.

In dieser Kasuistik kann wiederum ein ursächlicher Fehler in der insuffizienten nuklearmedizinischen Markierung angenommen werden. Möglicherweise handelt es sich bei dem nicht auffindbaren SLN in Hals Level IV um eine der späteren Lymphknotenmetastasen in der caudalen Halsregion. Bei diesem Patienten existierte - im Gegensatz zu Recurrence Fall C - ein SLN der drainierenden Lymphwege. Dieser hatte einen inkorrekten Status angezeigt.

Zusammenfassend zeigt sich in der Analyse der Recurrence Fälle eine eindeutige Falsch-Negativ Diagnose (Patient A) und drei Falsch-Negativ Ereignisse infolge einer unvollständigen SLN-Diagnostik mit inkompletter Detektion der aussagekräftigen Lymphknoten einer Region (Patient B, C

und D), ohne daß in diesen Fällen ein eindeutiger Fehler des Grundprinzips der Methodik nachgewiesen werden konnte.

Die vier dargestellten Recurrence Fälle werden in Kapitel 4.2.8 in die Ermittlung des Testergebnisses dieser Studie miteinbezogen.

Die Anzahl der Recurrence Fälle in den vergleichbaren Studien korreliert unmittelbar mit den diagnostischen Testergebnissen dieser Studien. Diese Testergebnisse werden in Kapitel 4.2.9 analysiert werden.

Mögliche Ursachen für die aufgetretenen Recurrence Metastasen werden lediglich in den Veröffentlichungen von *de Wilt* und *Rasgon* erwähnt [de Wilt et al.,44; Rasgon,141].

*De Wilt* berichtet von einem Patienten mit einer Recurrence Metastase in einer cervikalen Lymphregion, die zum Zeitpunkt der SLNB keinen markierten SLN gezeigt hatte. Bei den restlichen zehn Recurrence Fällen dieser Studie traten die Recurrence Metastasen in Lymphregionen auf, in denen präoperativ szintigraphisch markierte SLN zur Darstellung gekommen waren. In zwei dieser Fälle konnte jedoch aufgrund mangelnder Signalgebung intraoperativ keiner der präoperativ beschriebenen SLN detektiert werden. Trotz regionärem Lymphknoten-Sampling kam es hier später zu Recurrence Metastasen. In zwei weiteren Fällen wurden aus nicht genannten Gründen nicht alle signalgebenden SLN aufgesucht und einzelne SLN bewusst in situ belassen (Parotisregion und Hals Level III). An den jeweiligen Lokalisationen kam es im weiteren Verlauf zu Recurrence Metastasen. Die restlichen sechs Falsch-Negativ Patienten traten in der Anfangsphase der Studie auf, als noch keine intraoperative Gamma-sonde angewendet wurde und die SLN-Detektion lediglich anhand des präoperativen Lymphszintigramms und einer intraoperativen Farbstoffmarkierung erfolgte. In diesen sechs Fällen wurden jeweils erfolgreich blaugefärbte Lymphknoten entfernt. Im weiteren Verlauf traten jedoch in

den untersuchten Lymphregionen Recurrence Metastasen auf. In drei Fällen handelte es sich um Metastasen in der Parotisregion und in drei Fällen um einen Befall der Hals-region Level II. Zusammenfassend kann hier bei den ersten drei Patienten eine insuffiziente nuklearmedizinische Markierung vermutet werden. In zwei weiteren Fällen erfolgte aus nicht näher genannten Gründen eine inkomplette chirurgische Dissektion der markierten SLN. Möglicherweise wurde diese Entscheidung auf Basis einer klinischen oder intraoperativen Risiko-Abschätzung getroffen. Bei den restlichen sechs Patienten wurde offensichtlich eine insuffiziente Technik in der Detektion der markierten SLN angewendet.

*Rasgon* berichtet in seiner Arbeit von zwei Recurrence Fällen in Lymphregionen, welche in unmittelbarer Nähe zur Primärtumorlokalisation lagen. In beiden Fällen wurden erfolgreich signalgebende SLN entfernt. Durch die hohe Hintergrundstrahlung war eine Differenzierung zwischen Streustrahlung und möglichen weiteren SLN mit schwacher Signalgebung jedoch deutlich eingeschränkt. Im weiteren Verlauf traten in diesen Lymphregionen Recurrence Metastasen auf. Möglicherweise wurden SLN mit schwacher Signalgebung nicht detektiert und in situ belassen. In diesen Fällen erscheint eine ursächliche nuklearmedizinische Markierung mit Überstrahlungsphänomen plausibel.

#### **4.2.7 Verlauf**

In dieser Studie traten bei insgesamt 33 (31%) Patienten Metastasen auf. Dieser Zahlenwert ist von der Zusammensetzung und dem Beobachtungszeitraum des Studienkollektivs abhängig und korreliert mit der Größenordnung von publizierter Daten in großen historischen Melanomstudien [Fisher et al.,53].

In der Analyse des Metastasenbefalls interessiert insbesondere die Prävalenz und das spätere Auftreten von Lymphknotenmetastasen als zentraler Untersuchungsparameter.

Wie bereits in Kapitel 4.2.5 und 4.2.6 dargestellt, wurden 17 Patienten mit einem tumorpositiven SLN-Lymphknoten und vier Patienten mit einem tumorbefallenen Recurrence Lymphknoten, d.h. insgesamt 21 (20%) Patienten mit Lymphknotenmetastasen, diagnostiziert.

Unterschiedliche Arten von Metastasen treten oftmals gleichzeitig oder zeitlich versetzt auf. In der Mehrzahl der Fälle wird ein Ausbreitungsmodus über die regionären Lymphbahnen in die zentrale Blutbahn angenommen. Entsprechend kann regelhaft eine geordnete, progressive Metastasierung mit zunächst regionären Lymphknotenmetastasen und/oder Hautmetastasen und späteren systemischen Fernmetastasen beobachtet werden [Leong et al.,105; Meier et al.,117; Miliotes et al.,122; Reintgen et al.,142].

Von den insgesamt 21 Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen kam es bei neun (43%) Patienten parallel oder im weiteren Verlauf zu Metastasen einer anderen Art (Hautmetastasen, Weichteilmastasen, Organmetastasen etc.).

Das Testergebnis der SLNB kann als prädiktiver Wert für das Auftreten von weiteren Metastasen gewertet werden. Bei den 17 Patienten mit SLN(+) kam es in fünf (29%) der Fälle im weiteren Verlauf zu Metastasen jeglicher Art. Von den 77 Patienten mit SLN(-) hingegen hatten nur 13 (17%) im weiteren Verlauf Metastasen.

Zwölf (11%) Teilnehmer des Studienkollektivs entwickelten Metastasen jeglicher Art (Hautmetastasen, Weichteilmastasen, systemische Fernmetastasen), aber hatten keine Lymphknotenmetastasen. In dieser

Gruppe waren sechs Patienten mit SLN(-) und Weichteil/Organ/Fernmetastasen eventuell in Kombination mit Hautmetastasen, und drei Patienten mit SLN(-) und ausschließlich locoregionären Hautmetastasen. Ein Patient, bei dem kein SLN gefunden werden konnte, zeigte im weiteren Verlauf Weichteil/Organ/Fernmetastasen in Kombination mit locoregionären Hautmetastasen. Weiterhin entwickelten zwei Patienten ohne auffindbaren SLN locoregionäre Hautmetastasen.

Die Darstellung des Metastasierungsmusters innerhalb dieser Studie hat in erster Linie einen deskriptiven Charakter. Ziel und Aufgabe der SLNB ist die Detektion von Lymphknotenmetastasen. Die tumorbiologische Manifestation von Metastasen anderer Art und deren Relation zueinander wird in dieser Studie nur in einfacher Weise registriert. Das Studiendesign und die geringen Fallzahlen erlauben aber keine eingehende Analyse dieser Phänomene.

Innerhalb des Studienkollektivs starben im Beobachtungszeitraum insgesamt 16 Patienten. Elf Patienten starben infolge der Melanom-erkrankung durch systemische Fernmetastasen. Fünf Patienten sind infolge anderer Ursachen verstorben.

Von den 17 Patienten mit SLN(+) sind im weiteren Verlauf drei (18%) Patienten infolge späterer Fernmetastasen verstorben. Ein letaler Ausgang zeigte sich bei einem Patienten mit zwei SLN-Makrometastasen und einer SLN-Mikrometastase, bei einem Patienten mit einer SLN-Makrometastase mit Kapseldurchbruch und bei einem Patienten mit einer SLN-Mikrometastase. Von den vier Recurrence Patienten sind im weiteren Verlauf zwei (50%) Patienten an den Folgen der Melanom-Erkrankung gestorben. Sechs Patienten mit SLN(-) entwickelten Weichteil/Organ/Fernmetastasen (teilweise in Kombination mit regionären Hautmetastasen), aber keine Lymphknotenmetastasen, und sind an den Folgen der Fernmetastasen verstorben.

Von den sechs Patienten mit Lymphknoten-Makrometastasen (SLN und Recurrence Lymphknoten) sind vier (67%) Patienten verstorben. 14 von 15 Patienten mit SLN-Mikrometastasen sind bis dato noch am Leben (93%). Logischerweise erscheint ein fortgeschrittener Tumorbefall der regionären Lymphknoten (innerhalb des Beobachtungszeitraumes) mit einer höheren Letalität behaftet. Bei diesen geringen Fallzahlen ist eine statistische Wertung allerdings nur eingeschränkt zulässig.

#### **4.2.8 Testergebnis**

Ziel und Aufgabe der SLNB ist die sichere Detektion von Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen.

Für die Evaluation der Güte und Wertigkeit eines diagnostischen Tests stehen eine Reihe von Kenngrößen zur Verfügung.

Im Zusammenhang mit der SLN-Diagnostik interessieren an erster Stelle die Kenngrößen der Sensitivität und der Falsch-Negativ-Rate. Ferner können die Kenngrößen des positiven und des negativen, prädiktiven Wertes herangezogen werden.

Die Sensitivität beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Tests, das zu detektierende Ereignis vollständig herauszufiltern. Die Sensitivität ist definiert als das Verhältnis zwischen den Personen mit positivem Testergebnis zu den tatsächlich kranken, bzw. betroffenen Personen. Entsprechend beschreibt die Sensitivität der SLN-Untersuchung das Verhältnis der detektierten Patienten mit Lymphknotenmetastasen zu der tatsächlich vorliegenden Anzahl von Patienten mit Lymphknotenmetastasen.

Die Falsch-Negativ-Rate ist definiert als das Verhältnis zwischen den kranken Personen mit negativem Testergebnis zu den tatsächlich kranken Personen. Im Rahmen der SLN-Diagnostik handelt es sich somit um das Verhältnis der Recurrence Patienten zu der tatsächlich vorliegenden Anzahl von Patienten mit Lymphknotenmetastasen.

Eine weitere Testgröße zur Beurteilung eines diagnostischen Tests ist die Spezifität, welche definiert ist als die Fähigkeit, ausschließlich Patienten mit der fraglichen Krankheit zu detektieren. Die Spezifität der SLNB ist stets 1, da falsch-positive SLN grundsätzlich nicht möglich sind. Einzige Ausnahme würde eine pathohistologische Fehlinterpretation darstellen. Die Testgröße der Spezifität spielt in der Analyse der SLN-Diagnostik entsprechend eine untergeordnete Rolle.

In dieser Studie wurden bei 21 Patienten Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Bei 17 dieser 21 Patienten konnte die SLNB erfolgreich einen Tumorbefall detektieren. Vier Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden in der SLN-Untersuchung nicht detektiert (Recurrence Patienten).

Die Sensitivität der SLNB beträgt in dieser Studie somit  $17/21 = 0,81$  (81%).

Die Falsch-Negativ-Rate liegt in dieser Studie bei  $4/21 = 0,19$  (19%).  
(Sensitivität =  $1 - \text{Falsch-Negativ-Rate}$ )

Bei dem positiven und negativen prädiktiven Wert handelt es sich um Kenngrößen, die die Wahrscheinlichkeit angeben, daß ein positives bzw. negatives SLNB-Testergebnis der biologischen in-situ Realität entspricht. Hierzu wird in der Berechnung die a-priori-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Lymphknotenmetastasen im untersuchten Kollektiv (d.h. die Prävalenz) miteinbezogen. Die prädiktiven

Werte hängen stets von der Prävalenz, Sensitivität und der Spezifität ab. Da die Spezifität der SLNB stets 1 ist, ist der positive prädiktive Wert ebenfalls 1, sodaß dem negativ prädiktiven Wert die entscheidende Relevanz zukommt. Der negativ prädiktive Testwert besitzt in der praktischen Anwendung große Bedeutung, da er für einen Patienten die statistische Sicherheit angibt, daß bei einem negativen Testergebnis auch wirklich keine Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Der negativ prädiktive Wert ist im Kontext der SLN-Diagnostik definiert als das Verhältnis der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen zu den Patienten mit negativem SLN-Ergebnis und beträgt in dieser Studie  $73/77 = 0,95$  (95%).

In der Beurteilung der Validität der SLNB als diagnostisches und/oder therapeutisches Verfahren sollte in erster Linie die Sensitivität und die klinisch-therapeutische Relevanz der Methodik betrachtet werden.

Das Testergebnis der SLNB beträgt in dieser Studie 81% (Sensitivität). Inwiefern dieser Zahlenwert eher als günstig oder als ungünstig einzustufen ist, ist eine Frage der Interpretation und Argumentation.

In der Primärbehandlung des malignen Melanoms ist die Detektion von regionären Lymphknotenmetastasen für jeden einzelnen Patienten von großer Bedeutung.

Hierfür können folgende Gründe genannt werden. Diese sind teilweise bereits in Kapitel 4.1 dargestellt worden:

1. Eine frühzeitige Detektion und chirurgische Entfernung von initialen regionären Metastasen (Mikrometastasen) kann für jeden einzelnen Patienten möglicherweise einen prognostischen Vorteil und sogar eine vollständige Heilung beinhalten (siehe Kapitel 4.1). Durch vollständige

Eliminierung einer auf die regionäre Lymphknotenstation beschränkten Metastasierung kann eine nachfolgende, vital bedrohliche, systemische Metastasierung verhindert werden. Dieser potenzielle therapeutische Vorteil besteht allerdings nur für die Patienten, bei denen nicht bereits parallel über den hämatogenen Ausbreitungsweg systemische Fernmetastasen existieren. In der statistischen Auswertung der Intergroup Melanoma Surgical Trial Studie (n= 740) profitierte lediglich das Subkollektiv der Patienten mit einem nicht-ulzerierten Melanom der Tumordicke zwischen 1,0 und 2,0 mm von einer frühzeitigen chirurgischen Ausräumung [Balch et al.,18]. Bei allen anderen Patienten dieser Studie war die Prognose innerhalb des entsprechenden Kollektivs bereits durch die erfolgte Fernmetastasierung bestimmt. In der Praxis ist der exakte Metastasierungsstatus eines individuellen Patienten nicht bekannt. Somit kann in der Theorie auch ein Patient mit ungünstigen Tumorparametern potenziell von einer regionären Lymphknotenentfernung profitieren, insofern nicht schon subklinische Fernmetastasen vorliegen. Dahingehend sollte bei jedem einzelnen Patienten die höchste Sicherheit in der Detektion von regionären Metastasen angestrebt werden.

2. Seit Einführung der adjuvanten Immuntherapie vor einigen Jahren steht ein therapeutisches Instrument zur Verfügung, das bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten mit (Zustand nach) Lymphknotenmetastasen und/oder möglicherweise existierenden systemischen Fernmetastasen einen prognostischen Vorteil erzielen kann (siehe Kapitel 4.1). Durch Indikationsstellung einer Interferontherapie bei tumorpositivem Status können das Rezidivrisiko und die Mortalität gleichermaßen gesenkt werden [Kirkwood et al.,92]. Für eine adäquate Indikationsstellung der adjuvanten Immuntherapie und für einen prognostischen Vorteil über diese Therapiemodalität ist ein exaktes Lymphknotenstaging unerlässlich.

3. Durch eine frühzeitige Detektion und Entfernung von initialen Lymphknotenmetastasen wird eine spätere regionäre Beschwerde-

symptomatik, bzw. Morbidität infolge von Wachstum dieser Metastasen effektiv vorgebeugt [Balch et al.,14]. Dies gilt auch, wenn die Prognose des Patienten möglicherweise schon durch hämatogene Fernmetastasen bestimmt ist. Bei Detektion einer regionären Lymphknotenmetastase wird eine komplettierende, systematische Ausräumung (CLND) der betroffenen und angrenzenden Lymphregionen angeschlossen. Diese therapeutische Maßnahme hat in erster Linie das Ziel, etwaige unentdeckte Metastasen zu entfernen und so möglicherweise eine verbesserte Prognose quod vitam zu erzielen (siehe ad 1). Darüber hinaus wird durch vorzeitige Entfernung aller potenziell zu befallenen Lymphknoten der Halsregion, dem häufigen Auftreten von späteren locoregionären Metastasenrezidiven vorgebeugt (local disease control). Weiterhin liegen im frühen Tumorstadium zumeist blande Weichteilverhältnisse vor, die eine chirurgische Ausräumung technisch vereinfachen.

4. Ein weiterer Faktor besteht im dem begründeten Interesse des Patienten und seiner Angehörigen, eine möglichst exakte Risiko- und Prognoseabschätzung der vorliegenden Erkrankung zu erfahren. In der Primärbehandlung des Melanoms ist der regionäre Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Parameter für die Bestimmung der statistischen Überlebensrate [Reintgen et al.,146]. Erst wenn eine regionäre Metastasierung ausgeschlossen ist, kommt an zweiter Stelle die statistische Signifikanz der Primärtumorparameter zum Tragen.

In der Primärbehandlung des Melanoms sollte das regionäre Lymphknotenstaging entsprechend unter dem Aspekt einer maximalen diagnostischen Sicherheit angestrebt werden.

Das in dieser Studie ermittelte Testergebnis von 81% entspricht einer diagnostischen Sensitivität von mittlerer Sicherheit. Dies kann im Umkehrschluß bedeuten, daß 19% der Patienten mit Metastasen im Kollektiv

aufgrund eines falschen Staging einer indizierten Behandlung und einem potenziellen therapeutischen Vorteil entgehen.

In der ersten Betrachtung erscheint eine Fehlerquote von 19% im absoluten Maßstab ein ungünstiges Ergebnis für einen medizinisch-diagnostischen Test. Innerhalb der Fragestellung der SLNB und ELND in der Melanombehandlung handelt es sich in Zusammenschau der Daten jedoch insgesamt um einen akzeptablen Testwert im Mittelfeld der publizierten Ergebnisse. Ein eingehender Literaturvergleich wird in Kapitel 4.2.9 geführt werden.

In vergleichbaren Studien liegt die ermittelte Sensitivität regelhaft in einer Größenordnung zwischen 80% und 90%, in einzelnen Studien sind darüber hinaus auch deutlich günstigere Werte dargestellt. Es stellt sich die Frage, ob in dieser Studie ein besseres Testergebnis mit der SLNB hätte erzielt werden können, und welche potenziellen Fehlerquellen und Verbesserungsmöglichkeiten vorliegen.

Weiterhin ist ein kritischer Vergleich der SLNB mit der klassischen ELND in allen Aspekten erforderlich, um etwaige Vorteile der SLNB aufzuweisen und den routinemäßigen Einsatz dieser neuartigen Staginguntersuchung zu rechtfertigen.

In der Analyse der Resultate dieser Studie (Kapitel 4.2.5 und 4.2.6) konnte in keinem einzigen Fall unmittelbar ein strukturelles Defizit der SLNB nachgewiesen werden im Sinne eines Falsch-Negativ-Ergebnisses mit tumorfreien SLN bei gleichzeitig tumorpositiven NSLN.

Sämtliche Falsch-Negativ-Ereignisse innerhalb dieser Studie sind auf spätere Recurrence Metastasen zurückzuführen. Lediglich in einem von vier Fällen handelte es sich dabei um eine eindeutige Falsch-Negativ-Diagnose mit Auftreten einer locoregionären Recurrence Metastase trotz

vorangegangener Detektion aller markierten und tumorfreien SLN. Bei den drei restlichen Recurrence Fällen ist die Falsch-Negativ-Diagnose am ehesten auf eine unvollständige Detektion der markierten und damit potenziell aussagekräftigen Lymphknoten zurückzuführen, ohne daß in diesen Fällen ein eindeutiger Fehler des Grundprinzipes der Methodik nachgewiesen werden konnte. In diesen Fällen verblieben vermutlich tumorbefallene SLN im Körper des Patienten, die im weiteren Verlauf als Recurrence Metastasen in Erscheinung traten.

Die Tatsache, daß innerhalb dieser Studie lediglich in einem Fall ein eindeutiger Fehler in der Methodik der SLNB auftrat, ist als ein günstiges Zeichen zu werten und läßt auf zukünftiges Verbesserungspotential hoffen. Möglicherweise wären drei der vier Recurrence Fälle bei vollständiger Detektion aller markierten SLN gar nicht aufgetreten. Dies hätte einen rechnerischen Testwert von 95% (20/21) ergeben und wäre für einen klinisch-diagnostischen Test als ein sehr gutes Ergebnis zu werten. Selbstverständlich soll mit diesem Rechenexempel das ermittelte Testergebnis nicht günstig gerechnet werden. Es handelt sich vielmehr um eine theoretische Prüfung und Bestätigung der patho-physiologischen Grundlage des SLN-Verfahrens. Hätten sich in dieser Studie mehrere Fälle eines eindeutigen Fehlers gezeigt, so müßte die systematische Grundlage der Methodik ernsthaft in Frage gestellt werden.

Bei einem der drei beschriebenen Recurrence Fälle mit unvollständiger Detektion der markierten SLN wurde in der Lymphregion der späteren Recurrence Metastase kein einziger repräsentativer Lymphknoten (weder SLN noch NSLN) gesammelt. In diesem Casus steht zur Diskussion, ob hier überhaupt ein falsches SLN-Ergebnis gewertet werden kann, da bezüglich der betroffenen Recurrence Lymphregion kein Testergebnis existierte.

Wird dieser Fall aus der Wertung des Testergebnisses dieser Studie herausgenommen, so resultiert eine diagnostische Sensitivität von  $17/20=0,85$  (85%) und eine Falsch-Negativ-Rate von  $3/20=0,15$  (15%). Das Testergebnis verbessert sich in dieser Weise zwar um vier Prozentpunkte, die Größenordnung des Testwertes ist jedoch insgesamt auch bei diesem verbesserten Wert nach wie vor als mittelgradig sensitiv einzustufen.

Es existieren sowohl Argumente für und gegen eine Wertung dieses Casus innerhalb des Testergebnisses dieser Studie. Insgesamt kann man jedoch festhalten, daß die SLNB bei diesem Patienten in seiner Gesamtheit nicht im Stande war, einen vorliegenden Tumorbefall anzuzeigen. Die SLNB hat somit in der Forderung, tumorpositive Lymphknoten aufzudecken, versagt.

Innerhalb des Untersuchungsaufbaus dieser Studie soll die Validität der SLNB kritisch geprüft werden. In diesem Sinne wird der genannte Fall zuungunsten der zu untersuchenden Methodik ausgelegt. Das gültige Testergebnis der vorliegenden Studie wird entsprechend mit einer diagnostischen Sensitivität von 81% und einer Falsch-Negativ-Rate von 19% notiert.

In der Suche nach Fehlerquellen und Optimierungsmöglichkeiten sollte in erster Linie eine Verbesserung der SLN-Detektionsrate angestrebt werden.

In dem erstgenannten Recurrence Fall A hätte die spätere Recurrence Metastase zum Zeitpunkt der SLN-Diagnostik als markierter Lymphknoten zur Darstellung kommen müssen. Trotz regulärer Anreicherung von Radiokolloid in drei nahegelegenen SLN kam der einzige tumorpositive SLN nicht zur Darstellung. Das Versagen der SLNB kann in diesem Casus am ehesten auf eine Insuffizienz der nuklearmedizinische Markierung zurückgeführt werden. Die möglichen Ursachen für die Nicht-Anreicherung

wurden bereits in Kapitel 2.3.1 und 4.2.6 diskutiert. Möglicherweise stößt die nuklearmedizinische Lymphszintigraphie hier an Ihre Grenzen.

Bei den drei restlichen Recurrence Fällen konnte ein Teil der markierten SLN intraoperativ nicht detektiert werden aufgrund fehlender radioaktiver Signalgebung. Diese SLN waren zu diesem Zeitpunkt vermutlich bereits tumorbefallen und haben sich im weiteren Verlauf zu Recurrence Metastasen entwickelt. Auch in diesen drei Fällen kann eine insuffiziente szintigraphische Markierung als primärer, ursächlicher Faktor für das inkorrekte Ergebnis der SLNB angeführt werden. Allerdings handelt es sich in diesen Fällen um einen relativen Fehler, denn die aussagekräftigen SLN wurden (vermutlich) zunächst korrekt dargestellt.

Der Schlüssel zu einer Verbesserung der diagnostischen Sensitivität der SLNB innerhalb dieser Studie liegt am ehesten in einer Optimierung der SLN-Lokalisationsbestimmung.

Hier kann naheliegend an eine Optimierung des nuklearmedizinischen Untersuchungsprotokolls gedacht werden. Mit zunehmenden Fallzahlen der SLN-Lymphszintigraphie innerhalb des Fachgebietes der Nuklearmedizin besteht möglicherweise die Chance eines stetigen Erfahrungszuwachses und einer konsekutiven, weiterführenden Differenzierung und Individualisierung des Untersuchungsprotokolls. Als Endergebnis könnte möglicherweise ein Protokoll resultieren, welches mittels einer exakten und lokalisationsbezogenen Parametereinstellung pro Tumorlokalisierung eine sichere radioaktive Signalgebung aller SLN zum Zeitpunkt der Operation gewährleistet. Durch Verbesserung des Untersuchungsprotokolls könnte sinnvollerweise gleichzeitig die Anzahl der Fälle ohne jeglichen detektierbaren SLN im Patientenkollektiv gesenkt werden. Allerdings basiert die angewendete Technik bereits auf größeren Fallzahlen in der Literatur. Eine gewisse diagnostische Unsicherheit aufgrund der anatomischen Streubreite innerhalb des untersuchten Kollektives kann

durch Einsatz einer verbesserten Technik möglicherweise nicht vollständig eliminiert werden. Innerhalb dieser Studie waren die meisten Fälle einer Nicht-Detektion des SLN auf eine fehlende Signalgebung zum Zeitpunkt der Operation zurückzuführen. Überstrahlungsphänomene traten dagegen eher selten auf. Eine generelle Erhöhung der angewendeten isotopischen Dosis müsste diskutiert werden. In Zusammenarbeit mit der kooperierenden Klinik für Nuklearmedizin der Universität Münster wird derzeit an einer Verbesserung des Untersuchungsprotokolls gearbeitet. Im Rahmen einer generellen Aufarbeitung werden sämtliche Untersuchungsparameter kritisch geprüft und nach Möglichkeit optimiert und individualisiert. In welcher Größenordnung eine Steigerung der Detektionsrate über eine Verbesserung und Weiterentwicklung der Lymphszintigraphie erreicht werden kann und welcher Grad der diagnostischen Unsicherheit auf Dauer persistiert, wird sich in den nächsten Monaten bis Jahren herausstellen.

In mehreren Veröffentlichungen der SLNB in der Kopf-Hals-Region wird eine Verbesserung der Detektionsrate durch die kombinierte Anwendung der Lymphszintigraphie und der Farbstoffmarkierung beschrieben und eine entsprechend kombinierte Anwendung empfohlen [Davison et al.,43; Jansen et al.,81; Medina-Franco et al.,116; Wagner et al.,208; Wells et al.,212]. Allerdings wird der Farbstofftechnik in den meisten Publikationen lediglich ein geringer additioneller Vorteil gegenüber der Lymphszintigraphie eingeräumt und werden nachteilige Aspekte im Sinne einer traumatischen Präparation und der Gefahr einer permanenten Farbstofftätowierung mehrfach dargestellt [Chao et al.,37; Davison et al.,43; Reintgen et al.,145; Wagner et al.,208].

*Patel* berichtet von einer Steigerung der Detektionsrate auf 96% durch einen kombinierten Einsatz beider Verfahren. Dem steht eine Detektion von 93% auf Basis der Lymphszintigraphie und von 73% für die Farbstoffmarkierung bei alleiniger Anwendung gegenüber. *Alex* fand durch die

kombinierte Anwendung 96% der markierten SLN, gegenüber einer Detektionsrate von 91% für die Lymphszintigraphie und 75% mittels Farbstofftechnik [Alex,6]. In den Arbeiten von *Chao*, *Medina-Franco* und *Jansen* waren lediglich 59%, 66% und 53% der entfernten radioaktiven SLN auch gleichzeitig blau gefärbt.

Insgesamt kann die Farbstoffmarkierung somit auch keine abschließende Sicherheit bieten und ist eher als eine ergänzende Maßnahme anzusehen.

In der vorliegenden Studie wurde wegen der potenziellen nachteiligen Effekte auf eine Farbstoffmarkierung verzichtet. In Anbetracht der Notwendigkeit einer Verbesserung der Detektionsrate werden wir innerhalb der Fachklinik Hornheide Münster den möglichen Einsatz der Farbstofftechnik nochmals prüfen und möglicherweise in einem zukünftigen Untersuchungsprotokoll aufnehmen. In der vorliegenden Studie sollte das Augenmerk allerdings eher auf eine strukturelle Verbesserung der lymphszintigraphischen Technik gerichtet werden.

Eine weitere Möglichkeit der Optimierung des SLNB-Untersuchungsprotokolls besteht in einer verbesserten Nutzung der präoperativen szintigraphischen Markierung. Hier sollte im Rahmen der Lokalisationsbestimmung der konsequente Einsatz der SPECT-Bildgebung und/oder alternativ eine exakte sonographische Tiefendiagnostik diskutiert werden. Auf Basis des angefertigten Bildmaterials, bzw. exakter sonographischer Kenndaten, sollte eine chirurgische Identifizierung der gesuchten SLN auch ohne radioaktive Signalgebung möglich sein. Am Günstigsten wäre eine zweifelsfreie Identifizierung des SLN durch den Operateur am Tag vor der geplanten Operation. Hierbei kann in erster Linie an eine kombinierte SLN-Suche mit Hilfe der Gammasonde und sonographischer Technik gedacht werden. Das mitgelieferte SPECT-Bildmaterial könnte in dieser Konstellation zusätzliche Informationen liefern. Mit dieser Methodik

ist eine zweifelsfreie Identifizierung des SLN allerdings nur in Fällen mit isolierter Lokalisation und günstiger sonographischer Darstellung zu erwarten. In den meisten Fällen wird es sich um eine Eingrenzung mehrerer potenzieller SLN-Lymphknoten handeln, denn eine zweifelsfreie SLN-Identifizierung ist erst nach intraoperativer Präparation und Gamma-sonden-Messung möglich.

In der vorliegenden Studie gibt es keine Hinweise auf eine mögliche histologische Fehldiagnose als potenzielle Ursache für ein inkorrektes SLN-Ergebnis. Sämtliche SLN und NSLN der entsprechenden Recurrence Fälle zeigten sich auch in der weiterführenden maximalen Aufarbeitung nach wie vor tumorfrei. Darüber hinaus stellte sich die histologische Diagnostik in dieser Studie als sensibles Instrument dar mit der Fähigkeit zur Detektion von Mikrometastasen bei 16 von 17 tumorpositiven Patienten. Diese Tatsache bietet keine abschließende Sicherheit in bezug auf eine fehlerfreie Diagnostik. Sie kann jedoch als Indikator für die Zuverlässigkeit der histologischen Untersuchung gewertet werden.

Weiterhin kann eine fehlerhafte SLNB auch auf einer insuffizienten chirurgischen Technik basieren. Dieser Faktor lässt sich allerdings nicht direkt überprüfen und quantifizieren. Insgesamt handelt es sich nach Rücksprache mit den Operateuren dieser Studie um chirurgische Eingriffe eines geringen bis mittelgradigen Schwierigkeitsgrades und einer entsprechend hohen Erfolgsrate. Eine sichere Dissektion sämtlicher SLN sollte auch bei ungünstiger Lokalisation mit entsprechender chirurgischer Erfahrung gut durchführbar sein. Bei fehlender Signalgebung ist eine Detektion des SLN innerhalb der komplexen dreidimensionalen Anatomie der Kopf-Hals-Region ohne zusätzliches Informationsmaterial nur eingeschränkt möglich.

Ein weiterer theoretischer Ansatz ist die adaptive Änderung des zeitlichen Intervalls zwischen der präoperativen Lymphszintigraphie und der durch-

zuführenden Operation. Durch wiederholte Messungen der SLN-Radioaktivität in den Stunden nach der initialen Markierung kann das optimale Zeitfenster für eine Operation ermittelt werden. Im Falle einer raschen Abnahme der Signalgebung könnte der Operationszeitpunkt vorverlegt werden. Umgekehrt besteht bei einer massiven Radioaktivität mit Überstrahlung die Option, den Eingriff zu einem späteren Zeitpunkt vorzunehmen. Diese einfache Strategie stößt in der praktischen Durchführung in der Regel auf erhebliche Schwierigkeiten in der Planung eines Klinikbetriebes. Insgesamt erscheint der personelle und logistische Mehraufwand dieser Strategie durch den theoretischen Vorteil einer optimierten Diagnostik nicht gerechtfertigt. Das Augenmerk sollte in erster Linie auf eine verbesserte präoperative Lokalisationsbestimmung gerichtet werden.

In der Zusammenschau der genannten Fehlerquellen und der Verbesserungsmöglichkeiten innerhalb der Fachklinik Hornheide Münster erscheint ein Vorgehen mit einem Optimierungsversuch der auswärtigen Lymphszintigraphie und der SPECT-Diagnostik einerseits und einer präoperativen sonographischen SLN-Lokalisationsbestimmung andererseits als die erfolgversprechendste Strategie.

Zusammenfassend ist die diagnostische Sicherheit der SLNB in dieser Studie als mittelgradig sensitiv einzustufen. Ein systematischer Fehler der Methodik konnte nur in einem Einzelfall (5%) nachgewiesen werden. Eine zukünftige Verbesserung des Testwertes erscheint auf Basis der Fehleranalyse prinzipiell möglich.

Der therapeutische Effekt der SLNB ist eng mit der diagnostischen Sensitivität dieses Verfahrens verknüpft. Jede detektierte Metastase wird mit der Technik der SLNB gleichzeitig vollständig aus dem Körper des Patienten entfernt. Entsprechend korreliert eine hohe diagnostische Sensitivität mit einer Zunahme der Häufigkeit dieses Effektes. Außerdem bietet jede Diagnosestellung einer SLN-Metastase die theoretische Möglichkeit

eines weiteren therapeutischen Vorteils durch die konsekutiv eingeleitete CLND und adjuvante Immuntherapie.

Inwiefern diese Maßnahmen einen Einfluß auf die Prognose des Patienten haben, hängt von dem Metastasierungsstadiums ab. In Situationen, bei denen die Metastasierung auf den SLN beschränkt war, besteht die theoretische Chance einer Entfernung von sämtlichem metastastischem Gewebe aus dem Körper des Patienten und der Möglichkeit einer vollständiger Heilung. Liegen bereits systemische Fernmetastasen vor, so ist das im patho-physiologischen Sinne zu vermeidende Ereignis bereits aufgetreten. Die chirurgische Entfernung von regionären Metastasen mittels SLNB und CLND kann den schicksalhaften Verlauf nicht mehr ändern. Den einzigen therapeutischen Ansatz bietet in dieser Konstellation die adjuvante Immuntherapie. Auch in Fällen mit bereits existierenden Fernmetastasen und feststehender Prognose kann die SLNB und CLND aber durchaus noch einen positiven Effekt erzielen. Durch chirurgische Entfernung sämtlicher regionärer Lymphknoten werden potenziell häufig auftretende Rezidivmetastasen in diesen Strukturen effektiv verhindert (local disease control) [Balch et al.,14].

In der Literatur gibt es mehrfach Hinweise auf eine vollständige Heilung nach chirurgischer Entfernung von initialen regionären Metastasen mittels ELND [Balch et al.,14]. Generell korreliert eine größere regionäre Tumormasse mit einem höheren Risiko einer systemischen Metastasierung und einer schlechteren Prognose [Fisher et al.,57; Meier et al.,117; Miliotes et al.,122]. 14 von 15 der Patienten im Studienkollektiv mit SLN-Mikrometastasen sind derzeit noch am Leben und ohne Hinweise auf weitere Metastasen. Dahingegen sind vier der sechs Patienten mit Makrometastasen (SLN- oder Recurrence-Metastasen) an den Folgen einer Fernmetastasierung verstorben. Diese Beobachtung bestätigt den obengenannten Mechanismus mit der Einschränkung einer bislang kurzen Nachbeobachtung der Patienten.

Der tatsächliche therapeutische und prognostische Effekt der SLNB kann nur anhand einer ausreichenden Nachbeobachtung der behandelten Patienten festgestellt werden. Bekanntermaßen können limitierende Fernmetastasen auch noch viele Jahre nach initialer Diagnosestellung und Therapie auftreten. Für eine zwischenzeitliche Prognosebestimmung als 10-Jahres-Überlebensrate ist die Nachbeobachtung in dieser Studie noch zu kurz. Weiterin sind die vorhandenen Fallzahlen von zu geringer statistischer Sicherheit. Auch in der Literatur wurden bislang keine Daten zu einem etwaigen prognostischen Effekt der SLNB veröffentlicht, sondern lediglich auf zukünftig zu erwartende Zwischenergebnisse verwiesen.

In der Fragestellung der Validität der SLNB als diagnostisches und therapeutisches Instrument in der Behandlung des malignen Melanoms muß in erster Linie die diagnostische Sicherheit und die klinisch-therapeutische Relevanz dieses Verfahren betrachtet werden. In dieser Studie erwies sich die SLNB als ein diagnostisches Instrument von mittelgradiger Sensitivität. Es stellt sich die Frage, ob mit der klassischen ELND ein besseres Ergebnis hätte erzielt werden können.

In Kapitel 4.1 wurde bereits dargestellt, daß die SLNB gegenüber der ELND eindeutig strukturelle Vorteile besitzt. Ausgehend vom systematischen Aufbau könnte theoretisch lediglich eine ELND in Kombination mit einer Lymphszintigraphie zur Identifizierung aller drainierenden Lymphregionen und eine anschließende histologische Aufarbeitung sämtlicher Lymphknoten in SLN-Technik die Sicherheit der SLNB bieten. Ein solches Vorgehen hat jedoch den Nachteil eines größeren operativen Traumas für den Patienten und beinhaltet eine ungünstige Kosten-Nutzen-Relation in der histologischen Untersuchung der gesammelten Lymphknoten. Die diagnostische Sicherheit der klassischen ELND, ohne Lymphszintigraphie und in konventioneller Untersuchungstechnik der Lymphknoten, wird in der Literatur mit 50-70% angegeben [Essner et al.,49; Slingluff et al.,173].

Diese Werte sind ungünstiger als das ermittelte Testergebnis und die überwiegende Mehrzahl der veröffentlichten SLN-Daten.

Eine denkbare Option zur Steigerung der diagnostisch-therapeutischen Sicherheit wäre der routinemäßige kombinierte Einsatz von SLNB und ELND. Die SLNB würde in diesem Fall als ein zielgerichtetes Instrument in der Detektion von Mikrometastasen eingesetzt werden, derweil die ELND als eine Art sekundäres Fangnetz für zurückgebliebene regionäre Metastasen fungieren würde. Aufgrund der einfachen histologischen Aufarbeitung wäre eine Detektion von Mikrometastasen im ELND-Gewebe allerdings eher unwahrscheinlich. Für den Patienten hätte dieses Vorgehen dennoch den theoretischen Vorteil, daß die ELND möglicherweise Metastasen entfernen würde, auch wenn diese unerkannt blieben. Im Rahmen des Studienaufbaus dieser Arbeit wurde bei insgesamt 41 Patienten eine ELND parallel zur SLNB vorgenommen, unter anderem auch bei zwei der vier Recurrence Patienten. In beiden Recurrence Fällen zeigte sich die ELND tumorfrei und konnte diese therapeutische Maßnahme eine spätere locoregionäre Metastase auch nicht verhindern.

Insgesamt wurde innerhalb der vorliegenden Studie kein Vorteil der ELND gegenüber der SLNB festgestellt. Dies gilt auch für den kombinierten Einsatz beider Verfahren.

Zusammenfassend scheint die SLNB, trotz eingeschränkter Sensitivität, im Vergleich zur konventionellen ELND das zuverlässigere Verfahren in der Detektion und Entfernung von regionären Lymphknotenmetastasen zu sein. Weiterhin legitimiert der eindeutige klinische Vorteil dieser Methodik mit atraumatischer minimal-invasiver Technik und hoher Effektivität in der Detektion von Mikrometastasen den routinemäßigen Einsatz der SLNB in das Behandlungsprotokoll des malignen Melanoms der Fachklinik Hornheide Münster. Eine sinnvolle therapeutische Alternative zu dieser Technik ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse in dieser Studie die SLNB als eine valide Staginguntersuchung in der Therapie des malignen Melanoms der Kopf-Hals-Region.

An einer Optimierung dieses Untersuchungsverfahrens mit Steigerung der diagnostischen Sensitivität sollte in Zukunft gearbeitet werden.

#### 4.2.9 Literaturvergleich

In der Literatur wird die SLN-Biopsie durchweg positiv beurteilt [Fisher et al.,54; Morton et al.,126; Reintgen et al.,147; Stadler et al.,177; Schlag,162].

Im folgenden werden die Testergebnisse der wichtigsten vergleichenden Arbeiten diskutiert. Eine schematische Übersicht der zentralen Kenndaten dieser Studien ist in **Tab. 23** auf Seite 108 dargestellt. Anschließend folgt eine Übersicht von thematisch wichtigen Aussagen der existierenden Literatur.

Im Vergleich der Studien untereinander sollte man sich immer vor Augen halten, daß sämtliche Arbeiten in bezug auf Untersuchungsprotokoll und Durchführung differieren, und die jeweiligen Testergebnisse nicht unmittelbar gegenübergestellt werden können.

Die wichtigsten Unterschiede bestehen in der Art und Anwendung der Lymphszintigraphie (siehe Seite 94), dem Einsatz einer eventuellen zusätzlichen Farbstoffmarkierung sowie auch in einer unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit. In welchem Maße diese Faktoren einen Einfluß auf das Testergebnis einer Studie hatten lässt sich nur schwer abschätzen.

Die fünf bisher größten Studien mit der statistisch höchsten Wertigkeit in der Thematik der SLNB des Melanoms der Kopf-Hals-Region sind die Arbeiten von *Chao* (n= 321), *de Wilt* (n= 136), *Carlson* (n= 132), *Agnese* (n= 131) und *Schmalbach* (n= 80). Bei der Arbeit von *Chao* handelt es sich um Daten aus der Sunbelt Melanoma Trial, einer prospektiv randomisierten Multicenter-Studie. Die vier anderen Studien basieren auf Einzelergebnisse aus renommierten klinischen Zentren [*Agnese et al.*,3; *Carlson et al.*,32; *Chao et al.*, 37; *de Wilt et al.*,44; *Schmalbach et al.*,163].

Die ermittelte Sensitivität beträgt in der Studie von *Chao* 88%, bei *de Wilt*, *Carlson* und *Agnese* jeweils 56%, 76%, 63%, und in der Arbeit von *Schmalbach* 82%.

Die Kenngröße der Sensitivität im untersuchten Kollektiv basiert rechnerisch auf dem Verhältnis der detektierten Patienten mit Lymphknotenmetastasen zu der Gesamtzahl der Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Diese Gesamtzahl beträgt bei obengenannten Studien jeweils *Chao* n= 49, *de Wilt* n= 25, *Carlson* n= 29, *Agnese* n= 19 und *Schmalbach* n= 17 (vgl. *Osinga* n= 21). Die ermittelten Testergebnisse dieser Studien beruhen entsprechend auf kleinere Zahlenwerte und sie haben demzufolge eine geringe statistische Sicherheit. Diese Zahlenwerte repräsentieren jedoch die zur Zeit höchste statistische Sicherheit in der Weltliteratur.

Unabhängig von der rechnerischen, statistischen Basis dieser Testergebnisse, interessiert in erster Linie die Frage, mit welcher Sicherheit die ermittelten Testergebnisse in diesen Studien auch wirklich der Realität entsprechen. Außer den inherenten Unsicherheitsfaktoren innerhalb eines jeden einzelnen Schrittes der SLN-Diagnostik, interessiert in diesem Zusammenhang vor allem die eingehaltene Nachbeobachtungszeit.

Voraussetzung für eine valide Ermittlung des Testergebnisses ist die Einhaltung eines adäquaten Nachbeobachtungszeitraumes zur zuverlässigen Detektion von Recurrence Metastasen. In Kapitel 2.1 und 4.2.6 wurde bereits berichtet, daß Recurrence Metastasen in vergleichbaren Studien im Mittelwert 14-16 Monaten nach der Primärbehandlung festgestellt werden. Diese Metastasen treten in 75% der Fälle in den ersten drei Jahren und zu insgesamt 90% in den ersten sechs Jahren nach Behandlung des Primärtumors und SLNB auf. Ausgehend von diesen Erfahrungswerten ist die Nachbeobachtung bei *Chao* (16 Monate) relativ kurz, mit einem nicht unerheblichen Risiko einer prozentualen Verschlechterung des Testwertes im Falle von zukünftigen Recurrence Ereignissen. Bei *de Wilt*, *Carlson* und *Agnesse* wurde mit bzw. 34, 35 und 38 Monaten - soweit beurteilbar - eine statistisch relativ sichere Nachbeobachtung eingehalten. Diese mittleren Beobachtungszeiträume entsprechen der mittleren Nachbeobachtung der vorliegenden Studie (35 Monate). Allerdings wurde der „jüngste“ Patient in der Arbeit von *de Wilt* und *Carlson* 0 Monate nachbeobachtet. Eine Verschlechterung des Testergebnisses ist durchaus möglich. Die mittlere Nachbeobachtung von 25 Monaten bei Schmalbach ist als mittelgradig zuverlässig einzustufen (kürzeste Nachbeobachtung: 12 Monate). Grundsätzlich kann eine längere Nachbeobachtung nur zu einer Verschlechterung des Testergebnisses führen. Bei der Mehrzahl der diskutierten Arbeiten ist ein weiteres Absinken des Testwertes um einige Prozentpunkte nicht unrealistisch.

Die Studie von *de Wilt* weicht in einzelnen Aspekten wesentlich vom strukturellen Aufbau der hier vorliegenden Arbeit ab, sodaß der Testwert dieser Studie nicht unmittelbar mit den Daten dieser Arbeit verglichen werden kann. Von den elf Recurrence Fällen dieser Studie wurden bei zwei Patienten bewußt SLN in situ belassen, welche sich dann im weiteren Verlauf zu Recurrence Metastasen entwickelt haben. Bei sechs weiteren Patienten ist der diagnostische Fehler am ehesten auf eine insuffiziente Technik in der Detektion der SLN zurück zu führen. In diesen

Fällen wurde intraoperativ keine Gammasonde angewendet, sondern lediglich auf Basis eines präoperativen Lymphszintigrammes und einer Farbstoffmarkierung gearbeitet. Werden diese insgesamt acht aberrenten Fälle aus der Wertung dieser Studie genommen, so resultiert ein vergleichbarer Testwert von 82%. Diese rechnerische Modifikation ist allerdings nur eingeschränkt zulässig, da nicht bekannt ist, wieviele SLN-Metastasen auf Basis der Technik ohne Gammasonde erfolgreich detektiert wurden und ebenfalls aus der Kalkulation genommen werden müssten. Insgesamt ist die Studie von *de Wilt* für eine direkte Gegenüberstellung mit der hier vorliegenden Arbeit nicht geeignet.

Von den beschriebenen größeren Studien besitzen die Arbeiten von *Carlson* und *Agnese* in bezug auf Fallzahlen und Nachbeobachtung die größte Ähnlichkeit mit der hier vorliegenden Studie. Diese Arbeiten eignen sich somit am ehesten für einen direkten Vergleich der Testwerte. Die ermittelte Sensitivität beträgt bei *Carlson* 76%. Dieses Ergebnis liegt einige Prozentpunkte niedriger als der Testwert der vorliegenden Studie (vgl. *Osinga* 81%). Insgesamt handelt es sich aber um einen Zahlenwert in derselben Größenordnung. Die ermittelte Sensitivität in der Arbeit von *Agnese* ist mit 63% deutlich niedriger. Diese Tatsache lässt sich nur bedingt durch die längere Nachbeobachtung erklären. Möglicherweise bestehen im Vergleich zu der Arbeit von *Carlson* und der vorliegenden Studie strukturelle Unterschiede in der Durchführung der SLNB, die zu diesem wesentlichen Unterschied geführt haben. Selbstverständlich kann das abweichende Ergebnis auch auf einem Unterschied in der Zusammensetzung und des Schwierigkeitsgrades des untersuchten Patientenkollektivs beruhen.

Die größte und wichtigste Arbeit in der Thematik der SLNB ist die Studie von *Chao*. An dieser Studie wurde bereits eine relativ kurze Nachbeobachtung kritisiert. Inwiefern der Testwert bei *Chao* im Falle einer längeren Nachbeobachtung tatsächlich absinken wird, ist unklar und lässt

sich nur schwer abschätzen. Möglicherweise liegt das Testergebnis dieser Arbeit bei vergleichbarer Nachbeobachtung aber auch in der Größenordnung von 80-85%.

Die ermittelte Sensitivität bei *Schmalbach* ist mit 82% nahezu identisch mit dem Testergebnis der vorliegenden Studie (vgl. Osinga 81%). Aufgrund der kürzeren Nachbeobachtung von 25 Monaten ist auch hier ein niedriger Zahlenwert bei vergleichbarer Nachbeobachtung nicht aus zu schließen.

Die Tatsache, daß der hier ermittelte Testwert in derselben Größenordnung liegt wie die Testergebnisse der wichtigsten, vergleichbaren SLN-Studien, und sogar teilweise noch darüber, bestätigt die vorliegende Studie in gewissem Maße im Hinblick auf Präzision und Validität. Höhergradige Defizite sind im direkten Vergleich nicht erkennbar.

In der Literatur finden sich weiterhin drei vergleichbare Studien in der Größenordnung  $n = 50$  bis 70 Patienten (Wagner  $n = 70$ , Wells  $n = 58$  und Patel  $n = 56$ ) und vier Studien mit  $n < 50$  Patienten (Alex  $n = 43$ , Medina-Franco  $n = 38$ , Jansen  $n = 30$  und Rasgon  $n = 27$ ) [Alex et al.,6; Jansen et al.,81; Medina-Franco et al.,116; Patel et al.,138; Wagner et al.,138; Wells et al.,212].

Handelte es sich bei den fünf größten Studien bereits um Arbeiten mit geringer statistischer Sicherheit, so gilt dieses umso mehr für die genannten mittleren und kleineren Veröffentlichungen zu dieser Fragestellung. Die Gesamtzahl der Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Studienkollektiv als statistische Basis für die ermittelte Sensitivität, liegt bei diesen Studien zwischen  $n = 13$  und  $n = 5$  (siehe **Tab. 23** auf Seite 108). Die Kenngrößen der Sensitivität und der Falsch-Negativ-Rate können somit in diesen Studien durch Einzelereignisse durchaus um 10 bis 20 Prozentpunkte absinken. Wäre beispielsweise in der Studie von *Wells* eine einzelne Recurrence Metastase festgestellt worden, so hätte

die berechnete Sensitivität anstatt 100% lediglich 86% betragen. Weiterhin liegt bei der Mehrzahl dieser Studien lediglich eine geringe Nachbeobachtungszeit vor. Entsprechend müssen die absoluten Zahlenwerte dieser Studienergebnisse kritisch betrachtet werden. Eine Gegenüberstellung wäre nur eingeschränkt möglich.

Bei den mittleren und kleineren Studien kann man aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse bei gleichzeitig erheblich abweichenden Studienparametern nur schwer eindeutige Tendenzen erkennen oder Schlußfolgerungen ziehen.

In den Arbeiten dieser Gruppe mit der längsten Nachbeobachtung (Alex 81 Monate, Jansen 23 Monate und Patel 20 Monate ) wurde eine Sensitivität von 100% (Alex) und 80% (Jansen, Patel) festgestellt, wobei sich das Testergebnis bei *Alex* und *Patel* allerdings nur auf n= 5 Patienten mit Lymphknotenmetastasen stützt.

Unter dem Aspekt der größten Zahl an Patienten mit Lymphknotenmetastasen können die Studien von *Wagner* (n= 13) und *Rasgon* (n= 7) betrachtet werden. Die Testwerte betragen hier 92% (*Wagner*) und 71% (*Rasgon*). Bei diesen beiden Veröffentlichungen ist andererseits eine relativ knappe Nachbeobachtung (*Wagner* 11 Monate, *Rasgon* 18 Monate) zu kritisieren.

Zwei weitere Studien mit relativ geringen Fallzahlen und mit einer relativ geringen Nachbeobachtung sind die Arbeiten von *Wells* (12 Monate, n= 6) und *Medina-Franco* ( 17 Monate, n= 5) mit einem Testergebnis von 100% und 80%.

Möglicherweise sollten die genannten Arbeiten mit geringer Fallzahl und Nachbeobachtung als erste klinische Erfahrungsberichte mit orientierenden Testergebnissen interpretiert werden. Eine fundierte Aussage

über die Wertigkeit des jeweiligen Testergebnisses erscheint bei den kleineren Studien aufgrund der geringen statistischen Sicherheit kaum möglich. Insgesamt kann bei den sieben kleineren Studien lediglich festgestellt werden, daß die Testergebnisse in der Größenordnung zwischen 70% und 100% liegen.

Die SLNB des malignen Melanoms in der Kopf-Hals-Region wird in der Mehrzahl der existierenden Publikationen als ein zuverlässiges und präzises Verfahren beschrieben (Chao et al.,37; Fisher et al.,54; Schmalbach et al.,163; Wagner et al.,208).

*Fisher* berichtet in der aktuellen Edition von *Balch; Cutaneous melanoma* (Ausgabe 2003), dem weltweit anerkannten und richtungsweisenden Standardwerk auf dem Gebiet der Melanomkrankung, daß sich die SLNB nunmehr weitestgehend etabliert hat und eine Schlüsselrolle in der Handhabung der regionären Lymphknoten spielt. *Fisher* bestätigt die SLNB als eine zuverlässige und akkurate Staginguntersuchung. Weiterhin stellt *Fisher* dar, daß der klinische Benefit der SLN-Biopsie nach wie vor nicht bewiesen ist und daß diesbezüglich auf erste Ergebnisse einer großen Multicenter-Studie gewartet wird [*Fisher et al.,54*].

In einem weiteren Kapitel dieses Buchwerkes beschreibt *Reintgen* die SLNB als die zur Zeit präziseste, atraumatische und kosteneffektivste Stagingmethode zur Identifizierung von Patienten mit Lymphknotenmetastasen [*Reintgen et al.,147*]

*Rasgon* und *Jansen* befürworten in ihren Veröffentlichungen zunächst eine weiterführende Untersuchung und Verbesserung der SLN-Technik, bevor diese als Standardbehandlungsmethode eingesetzt werden sollte. NB: Beide Publikationen stammen aus der Anfangszeit der SLN-Technik und weisen eine relativ geringe diagnostische Sensitivität auf.

Die SLNB der Kopf-Hals-Region wird im Vergleich zu anderen Körperregionen als komplexer und technisch anspruchsvoller betrachtet [Agnese et al.,3; Carlson et al.,32; Chao et al.,37; Davison et al.,43; de Wilt et al.,44; Fisher et al.,54; Jansen et al.,81; Medina-Franco et al.,116; Patel et al.,138; Rasgon et al.,141; Wagner et al.,208; Wells et al.,212]. Als ursächlicher Faktor wird an erster Stelle die Komplexität des Lymphsystems der Kopf-Hals-Region genannt [Agnese et al.,3; Alex et al.,6; Chao et al.,37; Davison et al.,43; de Wilt et al.,44; Medina-Franco et al.,116; Patel et al.,138; Rasgon et al.,141; Wagner et al.,208; Wells et al.,212]. Die SLN-Diagnostik ist in dieser anatomischen Region erschwert durch einen lymphszintigraphischen Abfluß in multiple und unerwartete Drainageregionen [Agnese et al.,3; Alex et al.,6; Davison et al.,43; de Wilt et al.,44; Jansen et al.,81; Rasgon et al.,141] durch Darstellung multipler SLN innerhalb der drainierenden Lymphstationen [Agnese et al.,3; Alex et al.,6; Davison et al.,43; Jansen et al.,81] die oftmals unmittelbare Nachbarschaft von Primärtumor und SLN mit störendem Überstrahlungsphänomen [Carlson et al.,32; de Wilt et al.,44; Jansen et al.,81; Rasgon et al.,141] und der zumeist geringen Größe der zu dissezierenden SLN [Agnese et al.,3; Chao et al.,37; de Wilt et al.,44; Jansen et al.,81; Rasgon et al.,141]. Einen besonderen Aspekt bietet die Parotisregion. Hier wird eine radioaktive Speicherung und Überstrahlung häufig beobachtet [Agnese et al.,3; Carlson et al.,32; Patel et al.,138; Rasgon et al.,14]. Darüber hinaus ist eine SLN-Dissektion wegen des potenziellen Risikos einer Nervus-Facialis-Läsion in dieser anatomischen Region besonders anspruchsvoll [Agnese et al.,3; Chao et al.,37; de Wilt et al.,44; Schmalbach et al.,163].

In mehreren Arbeiten wird eine Verbesserung der Detektionsrate durch den kombinierten Einsatz der Lymphszintigraphie mit einer Farbstoffmarkierung festgestellt und empfohlen [Agnese et al.,3; Davison et al.,43; Jansen et al.,81; Medina-Franco et al.,116; Patel et al.,138; Wagner et al.,208; Wells et al.,212]. Allerdings wird der Farbstofftechnik in den

meisten Publikationen lediglich ein geringer additioneller Vorteil gegenüber der Lymphszintigraphie eingeräumt [Alex et al.,6; Chao et al.,37; Reintgen et al.,145; Wagner et al.,208]. Nachteilige Aspekte im Sinne einer traumatischen Präparation und der Gefahr einer permanenten Farbstofftätowierung werden dargestellt [Chao et al.,37; Davison et al.,43; Reintgen et al.,145]. Insgesamt ist die Farbstoffmarkierung als eine ergänzende Maßnahme anzusehen (siehe Seiten 35 und 132).

*Chao, Schmalbach, Alex* und *Davison* plädieren in Ihren Arbeiten für eine ausreichende Erfahrung in der SLN-Technik seitens der behandelnden Ärzte bevor diese Methodik routinemäßig in den jeweiligen Behandlungszentren eingesetzt werden sollte.

In der überwiegenden Mehrzahl der zugänglichen Literatur wird die SLNB bei malignen Melanomen in der Kopf-Hals-Region ab einer Tumordicke von 1 mm als Standardbehandlungsverfahren empfohlen [Chao et al.,37; Fisher et al.,54; Wells et al.,212].

Letztendlich wird man erst in Zukunft den therapeutischen Effekt der SLN-Methode beurteilen können nach einer längeren Nachbeobachtungszeit. [Chao et al.,37; Patel et al.,138; Wagner et al.,208].

## 5 Zusammenfassung

Einleitung: Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) beim malignen Melanom der Haut stellt ein innovatives diagnostisches Verfahren zur minimal-invasiven Staginguntersuchung der drainierenden Lymphknotenstationen dar. Unter Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird die Detektion und histologische Untersuchung des am Tumor nächstgelegenen drainierenden Lymphknoten (SLN) verstanden. Durch Anwendung einer nuklearmedizinischen Lymphszintigraphie wird der SLN präoperativ radioaktiv markiert und bildlich dargestellt. Anschließend wird der SLN operativ mit einer Gammasonde aufgesucht und isoliert entfernt. In der Kopf-Hals-Region besteht eine komplexe Anatomie des Lymphsystems mit hoher individueller Variabilität, welches erhöhte Anforderungen an die Technik der SLNB in dieser Körperregion stellt. In einer retrospektiv-prospektiven Studie wurden die Ergebnisse in 106 konsekutiven Fällen der Fachklinik Hornheide Münster analysiert und die Validität dieser Methodik überprüft.

Material und Methodik: 68 männliche und 38 weibliche Patienten, 5-84 Jahre (mittleres Alter: 57 Jahre), Untersuchungszeitraum 01.07.1999 bis 01.11.2003, mittlerer Beobachtungszeitraum 35 (8-60) Monate, mit einem primären malignen Melanom der Tumordicke 0,68-15 mm (mittlere Tumordicke 2,0 mm), Tumorklasse pT1 2%, pT2 30%, pT3 57%, pT4 11%, Tumorlokalisierung Gesicht 47%, Kopfschwarte 23%, Ohr 20%, Hals 10%. Nach nuklearmedizinischer Lymphszintigraphie erfolgte innerhalb von 24 Stunden die chirurgische Dissektion der markierten SLN. Bei 63 Patienten wurden als Kontrollfunktion parallel nicht-radioaktive Lymphknoten (NSLN) gesammelt. Patienten mit tumorpositiven SLN wurden im Anschluß einer komplettierenden systematischen Lymphknotenausräumung zugeführt (CLND).

Ergebnisse: 246 SLN präoperativ markiert, 172 SLN intraoperativ entfernt, Detektionsrate 70% (172/246), im Mittelwert 1,8 SLN pro Patient entfernt, erfolgreiche Dissektion von  $\geq 1$  SLN in 89% der Fälle, 431 NSLN entfernt, tumorpositive SLN bei 17 (18%) der Patienten (19 SLN-Mikro-metastasen, 3 SLN-Makrometastasen), CLND tumorpositiv in 2 Fällen (12%), Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen im Nachbeobachtungszeitraum trotz nodal negativen SLN-Status bei 4 Patienten (Falsch-Negativ-Ereignis), unvollständige SLN-Diagnostik aufgrund mangelnder intraoperativer Radioaktivität in 3 der 4 Falsch-Negativ-Fälle, Sensitivität der Methodik 81% , Falsch-Negativ-Rate 19%.

Fazit: Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist eine vielversprechende minimal-invasive Staginguntersuchung der regionären Lymphknoten. Durch Anwendung der SLNB kann eine traumatische elektive Ausräumung (ELND) bei 70-80% der Patienten vermieden werden. Darüber hinaus werden occulte Metastasen in unerwarteten Lymphregionen detektiert, welche im Rahmen einer elektiven Ausräumung (ELND) nicht erfasst worden wären. Trotz eingeschränkter Sensitivität ist die SLNB das zur Zeit zuverlässigste Verfahren in der Detektion von regionären Lymphknotenmetastasen in der Kopf-Hals-Region. Eine Optimierung der präoperativen SLN-Markierung und Lokalisationsbestimmung in Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin erscheint sinnvoll.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:		
Patientenkollektiv		Seite 22
Tabelle 2:		
Tumordaten		Seite 22
Tabelle 3:		
Primärtumorlokalisation		Seite 23
Tabelle 4:		
Zeitraum		Seite 24
Tabelle 5:		
Tumorlokalisation und zugehörige Lymphregionen mit vermuteten Metastasen		Seite 43
Tabelle 6:		
Anzahl, Summe und Mittelwert der präoperativ markierten SLN		Seite 64
Tabelle 7:		
Verteilung der präoperativ markierten SLN		Seite 65
Tabelle 8:		
Verteilung der präoperativ markierten SLN bezogen auf die Primärtumorlokalisation		Seite 66
Tabelle 9:		
Anzahl, Summe und Mittelwert der intraoperativ entfernten SLN		Seite 66

Tabelle 10: Verteilung der intraoperativ entfernten SLN	Seite 67
Tabelle 11: Verteilung der intraoperativ entfernten SLN bezogen auf die Primärtumorlokalisation	Seite 68
Tabelle 12: Detektion und Detektionsrate	Seite 68
Tabelle 13: Patienten ohne entfernten SLN	Seite 69
Tabelle 14: Verteilung der systematischen Ausräumungen	Seite 70
Tabelle 15: Operatives Vorgehen	Seite 71
Tabelle 16: Histologie der SLN	Seite 72
Tabelle 17: Histologie der NSLN	Seite 72
Tabelle 18: Recurrence Patient A	Seite 73
Tabelle 19: Recurrence Patient B	Seite 74

Tabelle 20: Recurrence Patient C	Seite 75
Tabelle 21: Recurrence Patient D	Seite 76
Tabelle 22: Auftreten von Metastasen	Seite 77
Tabelle 23: Vergleichbare SLN-Studien	Seite 108

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Therapieschema des primären malignen Melanoms	Seite 5
Abbildung 2: Anatomie und Drainagerichtungen des Lymphatischen Systems in der Kopf-Hals-Region	Seite 9
Abbildung 3: Technik der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Seite 10
Abbildung 4: Beispiel einer Lymphszintigraphie	Seite 12
Abbildung 5: Minimal-invasive Entfernung eines SLN	Seite 13
Abbildung 6: Elemente der SLNB	Seite 25
Abbildung 7: SLN und nachgeschaltete Lymphknoten	Seite 27
Abbildung 8: Serieller Transport	Seite 29
Abbildung 9: Paralleler Transport in die erste Stufe der Kaskade	Seite 29

Abbildung 10:		
Paralleler Transport in verschiedene Stufen der Kaskade		Seite 29
Abbildung 11:		
Paralleler Transport zu mehreren Lymphknoten in mehreren Regionen		Seite 30
Abbildung 12:		
Lokalisation der oberflächlichen (a) und tiefen (b)Lymphknoten der Kopf-Hals-Region		Seite 32
Abbildung 13:		
Zeitverlauf eines Lymphatic Mapping mit einem Radiopharmakon		Seite 35
Abbildung 14:		
Beispiel einer SPECT-Untersuchung		Seite 37
Abbildung 15:		
Memorial Sloan-Kettering levelling system of cervical lymph nodes		Seite 42
Abbildung 16:		
Gammasonde		Seite 45
Abbildung 17:		
Anatomie eines Lymphknotens		Seite 56

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	-	American Joint Committee on Cancer
BCG	-	Bacille Calmette-Guérin
CLND	-	completion-lymphnode-dissection; komplettierende systematische Lymphknotenausräumung
CLND (+)	-	Tumorpositive komplettierende systematische Lymphknotenausräumung
DNCB	-	Dinitrochlorobenzen
ELND	-	elective-lymphnode-dissection; elektive Lymphknotenausräumung
LK	-	Lymphknoten
LMM	-	Lentigo-maligna-Melanom
LND	-	lymphnode-dissection; Lymphknotenausräumung
NM	-	Noduläres Melanom
NSLN	-	non-sentinel-lymphnode; Non-Sentinel-Lymphknoten
NSLN(-)	-	tumornegativer Non-Sentinel-Lymphknoten
NSLN(+)	-	tumorpositiver Non-Sentinel-Lymphknoten
PT	-	Primärtumor
RES	-	Reticulo-Endotheliales-System
SHND	-	suprahyoidal neck dissection; Suprahyoidale Lymphknotenausräumung
SLN	-	sentinel-lymphnode; Sentinel-Lymphknoten
SLN(-)	-	Tumornegativer Sentinel-Lymphknoten
SLN(+)	-	Tumorpositiver Sentinel-Lymphknoten
SLNB	-	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SLND	-	Sentinel-Lymphknoten-Dissektion
SSM	-	Superfiziell spreitendes Melanom
TD	-	Tumordicke
UCM	-	Unklassifizierbares Melanom
UICC	-	Union Internationale contre le cancer

## 9 Literaturverzeichnis

1. Abbes M.  
Experience with lymphangiography in the surgical management of breast cancer.  
*International Surgery* 1967;**47**(3):243-245
2. Agarwala SS, Kirkwood JM.  
In: Cutaneous melanoma. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:606
3. Agnese DM, Maupin R, Tillman B, Pozderac RD, Magro C, Walker MJ.  
Head and neck melanoma in the sentinel lymph node era.  
*Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2007;**133**(11):1121-1124
4. Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, Taylor AT.  
Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers.  
*Seminars in Nuclear Medicine* 1997;**27**(1):55-67
5. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN.  
Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma.  
*Surgical Oncology* 1993;**2**(5):303-308
6. Alex JC.  
The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck: a 10-year experience.  
*Laryngoscope* 2004;**114**(1):2-19
7. Alex JC.  
The head and neck lymphatic system.  
*Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2003;**11**(1):43-47
8. Armstrong BK, Kricker A.  
Cutaneous melanoma.  
*Cancer Surveys* 1994;**19-20**:219-240
9. Avril N, Dose J, Jänicke F, Ziegler S, Römer W, Weber W, Herz M, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M.  
Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose.  
*Journal of the National Cancer Institute* 1996;**88**(17):1204-1209
10. AWMF online, Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.  
AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/024: Malignes Melanom; <http://www.awmf.org>  
Letzte Überarbeitung: Februar 2005
11. Baisden BL, Askin FB, Lange JR, Westra WH.  
HMB-45 immunohistochemical staining of sentinel lymph nodes: a specific method for enhancing detection of micrometastases in patients with melanoma.  
*American Journal of Surgical Pathology* ;**24**(8):1140-1146

12. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton A Jr, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM.  
A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;**88**(6):1484-1491
13. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF.  
Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2001;**19**(16):3635-3648
14. Balch CM, Cascinelli N, Sim FH.  
In: Cutaneous melanoma. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:380
15. Balch CM, Cascinelli N, Sim FH.  
In: Cutaneous melanoma. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:381
16. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA.  
A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Annals of Surgery* 1978;**188**:732-742
17. Balch CM, Ross MI.  
The importance of lymphatic anatomy in melanoma--a resurgence of clinical significance in an era of sentinel lymph node technology. *Journal of the American College of Surgeons* 1999;**189**(2):204-206
18. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, Mihm MC, Barnhill RL, Jewell WR, Wanebo HJ, Harrison R.  
Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2000;**7**(2):87-97
19. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A.  
Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology* 2001;**19**(16):3622-3634
20. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM, McCarthy WH, Maddox WA.  
A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Annals of Surgery* 1982;**196**(6):677-684
21. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA.  
A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Annals of Surgery* 1981;**93**:377-388

22. Balch CM.  
Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma.  
*Journal of the American Academy of Dermatology* 1980;**3**(5):511-524
23. Balch CM.  
The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, and controversies.  
*Journal of Clinical Oncology* 1988;**6**(1):163-172
24. Banchereau J, Palucka AK.  
Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer.  
*Nature Reviews. Immunology* 2005;**5**(4):296-306
25. Bergqvist L, Strand SE, Persson BR.  
Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents.  
*Seminars in Nuclear Medicine* 1983;**13**(1):9-19
26. Berman CG, Norman J, Cruse CW, Reintgen DS, Clark RA.  
Lymphoscintigraphy in malignant melanoma.  
*Annals of Plastic Surgery* 1992;**28**(1):29-32
27. Blaheta HJ, Schittek B, Breuninger H, Sotlar K, Ellwanger U, Thelen MH, Maczey E, Rassner G, Bueltmann B, Garbe C.  
Detection of melanoma micrometastasis in sentinel nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction correlates with tumor thickness and is predictive of micrometastatic disease in the lymph node basin.  
*The American Journal of Surgical Pathology* 1999;**23**(7):822-828
28. Blum A, Garbe C, Rassner G.  
Prävention des malignen Melanoms.  
*Hautarzt* 1998;**49**:826-834
29. Bongers V, Borel Rinkes IH, Barneveld PC, Canninga-van Dijk MR, van Rijk PP, van Vloten WA.  
Towards quality assurance of the sentinel node procedure in malignant melanoma patients: a single institution evaluation and a European survey.  
*European Journal of Nuclear Medicine* 1999;**26**(2):84-90
30. Breuninger H, Kettelhack C.  
Therapie des primären und metastasierten Melanoms.  
*Onkologie* 2001;**7**:36-43
31. Cabanas RM.  
An approach for the treatment of penile carcinoma.  
*Cancer* 1977;**39**(2):456-466
32. Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, Hestley A, Cohen C.  
Sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous head and neck melanoma.  
*Plastic and Reconstructive Surgery* 2005;**115**(3):721-728
33. Carson KF, Wen DR, Li PX, Lana AM, Bailly C, Morton DL, Cochran AJ.  
Nodal nevi and cutaneous melanomas.  
*The American Journal of Surgical Pathology* 1996;**20**(7):834-840

34. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, Cavaliere R, Mozzillo N, Rossi CR, MacKie RM, Nieweg O, Pace M, Kirov K.  
Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience.  
*Annals of Surgical Oncology* 2000;**7**(6):469-474
35. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F.  
Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme.  
*Lancet* 1998;**351**(9105):793-796
36. Chan AD, Essner R, Wanek LA, Morton DL.  
Judging the therapeutic value of lymph node dissections for melanoma.  
*Journal of the American College of Surgeons* 2000;**191**(1):16-22
37. Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Stadelmann WK, Lentsch E, McMasters KM.  
Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas.  
*Annals of Surgical Oncology* 2003;**10**(1):21-26
38. Cochran AJ, Huang RR, Guo J, Wen DR.  
Current practice and future directions in pathology and laboratory evaluation of the sentinel node.  
*Annals of Surgical Oncology* 2001;**8**(9 Suppl):13S-17S
39. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL.  
Management of the regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma.  
*World Journal of Surgery* 1992;**16**(2):214-221
40. Cochran AJ.  
Surgical pathology remains pivotal in the evaluation of 'sentinel' lymph nodes.  
*American Journal of Surgical Pathology* 1999;**23**(10):1169-1172
41. Cohen MH, Jessup JM, Felix EL, Weese JL, Herberman RB.  
Intralesional treatment of recurrent metastatic cutaneous malignant melanoma: a randomized prospective study of intralesional Bacillus Calmette-Guerin versus intralesional dinitrochlorobenzene.  
*Cancer* 1978;**41**(6):2456-2463
42. Cox KR, Hare WS, Bruce PT.  
Lymphography in melanoma. Correlation of radiology with pathology.  
*Cancer* 1966;**19**(5):637-647
43. Davison SP, Clifton MS, Kauffman L, Minasian L.  
Sentinel node biopsy for the detection of head and neck melanoma: a review.  
*Annals of Plastic Surgery* 2001;**47**(2):206-211
44. de Wilt JH, Thompson JF, Uren RF, Ka VS, Scolyer RA, McCarthy WH, O'Brien CJ, Quinn MJ, Shannon KF.  
Correlation between preoperative lymphoscintigraphy and metastatic nodal disease sites in 362 patients with cutaneous melanomas of the head and neck.  
*Annals of Surgery* 2004;**239**(4):544-552

45. del Regato JA.  
Pathways of metastatic spread of malignant tumors.  
*Seminars in Oncology* 1977;**4**(1):33-38
46. Dissemmond J, Goette P, Moers J, Lindeke A, Goos M, Ferrone S, Wagner SN.  
Immunoproteasome subunits LMP2 and LMP7 downregulation in primary malignant melanoma lesions: association with lack of spontaneous regression.  
*Melanoma Research* 2003;**13**:371-377
47. Eicher SA, Clayman GL, Myers JN, Gillenwater AM.  
A prospective study of intraoperative lymphatic mapping for head and neck cutaneous melanoma.  
*Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2002;**128**(3):241-246
48. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C.  
Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials.  
*The Lancet Oncology* 2003;**4**(12):748-759
49. Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stern S, Glass E, Morton DL.  
Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma.  
*Annals of Surgical Oncology* 1999;**6**(5):442-449
50. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM.  
Estimating the world cancer burden: Globocan 2000.  
*International Journal of Cancer* 2001;**41**:153-156
51. Fidler IJ, Balch CM.  
The biology of cancer metastasis and implications for therapy.  
*Current Problems in Surgery* 1987;**24**(3):129-209
52. Fisher SR, O'Brien CJ.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:276
53. Fisher SR, O'Brien CJ.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:287
54. Fisher SR, O'Brien CJ.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:291
55. Fisher SR, Seigler HF, George SL.  
Therapeutic and prognostic considerations of head and neck melanoma.  
*Annals of Plastic Surgery* 1992;**28**:78-80
56. Fisher SR.  
Cutaneous malignant melanoma of the head and neck.  
*Laryngoscope* 1989;**99**:822-836
57. Fisher SR.  
Elective, therapeutic, and delayed lymph node dissection for malignant melanoma of the head and neck: analysis of 1444 patients from 1970 to 1998.  
*Laryngoscope* 2002;**112**(1):99-110

58. Garbe C, Blum A.  
Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide.  
*Skin pharmacology and applied skin physiology* 2001;**14**:280-290
59. Garbe C.  
In: *Management des Melanoms*. Springer, Heidelberg: 2006;V
60. Garrison M, Nathanson L.  
Prognosis and staging in melanoma.  
*Seminars in Oncology* 1996;**23**(6):725-733
61. Gershenwald JE, Balch CM, Soong SJ, Thompson JF.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:40
62. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, Balch CM, Ross MI.  
Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma.  
*Journal of Clinical Oncology* 1998;**16**(6):2253-2260
63. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al.  
Patterns of failure in melanoma patients after successful lymphatic mapping and negative sentinel node biopsy [abstr].  
Presented at the Forty-Ninth Cancer Symposium, Society of Surgical Oncology, Atlanta, Georgia, 1996.
64. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI.  
Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients.  
*Journal of Clinical Oncology* 1999;**17**(3):976-983
65. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M.  
The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation.  
*The New England Journal of Medicine* 1999;**340**:1341-1348
66. Glass EC, Essner R, Morton DL.  
Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma.  
*Journal of Nuclear Medicine* 1998;**39**(7):1185-1190
67. Goldstein AM, Tucker MA.  
Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective.  
*Archives of Dermatology* 2001;**137**:1493-1496
68. Gretschel S, Markwardt J.  
In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:35
69. Gretschel S, Markwardt J.  
In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:41
70. Grotmann PM, Ernst K, Hundeiker M.  
Kryochirurgie bei multiplen kutanen Melanometastasen.  
*Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1991;**66**:385-389

71. Gutzmer R, Kaspari M, Brodersen JP, Mommert S, Völker B, Kapp A, Werfel T, Kiehl P. Specificity of tyrosinase and HMB45 PCR in the detection of melanoma metastases in sentinel lymph node biopsies. *Histopathology* 2002;**41**(6):510-518
72. Haigh PI, Lucci A, Turner RR, Bostick PJ, Krasne DL, Stern SL, Morton DL. Carbon dye histologically confirms the identity of sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;**92** (3):535-541
73. Hauschild A, Volkenandt M, Garbe C. Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms. Aktueller Wissensstand und derzeitige Multicenterstudien in den deutschsprachigen Ländern. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2000;**125**(42):1272-1278
74. Hauschild A, Volkenandt M, Garbe C. In: *Management des Melanoms*. Springer, Heidelberg: 2006:280-281
75. Heidenreich P, Vogt H, Bachter D, Büchels H, Steinfeld D, Wawroschek F, Wengenmair H, Wagner T. Das Konzept des Wächterlymphknotens: Stand und klinische Bedeutung. *Deutsche Ärzteblatt* 2001;**98**(9):534-544
76. Hill S, Thomas JM. Use of the carbon dioxide laser to manage cutaneous metastases from malignant melanoma. *The British Journal of Surgery* 1996;**83**(4):509-512
77. Hohenberger W, Göhl J, Altendorf-Hofmann A, Meyer T. Lymphknotendissektionen beim malignen Melanom. *Chirurg* 1996;**67**(8):779-787
78. Horgan K, Hughes LE. Staging of melanoma. *Clinical Radiology* 1993;**48**(5):297-300
79. Hudson DA, Krige JE, Grobbelaar AO, Morgan B, Grover R. Melanoma of the face: the safety of narrow excision margins. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery* 1998;**32**(1):97-104
80. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Research* 2001;**11**(1):75-81
81. Jansen L, Koops HS, Nieweg OE, Doting MH, Kapteijn BA, Balm AJ, Vermey A, Plukker JT, Hoefnagel CA, Piers DA, Kroon BB. Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region. *Head & Neck* 2000;**22**(1):27-33
82. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;**93**:678-683

83. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, Yahanda A, Smith JW 2nd, Hamlet KR, Sondak VK. Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes.  
*Annals of Surgical Oncology* 1997;**4**(5):396-402
84. Kapteijn BA, Nieweg OE, Muller SH, Liem IH, Hoefnagel CA, Rutgers EJ, Kroon BB. Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma.  
*Journal of Nuclear Medicine* 1997;**38**(3):362-366
85. Kaufmann R.  
Surgical management of primary melanoma.  
*Clinical and Experimental Dermatology* 2000;**25**(6):476-481
86. Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, Proebstle TM, Salzmann R, Scheibenbogen C, Schadendorf D, Liénard D, Enk A, Dummer R, Hantich B, Geueke AM, Eggermont AM. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group.  
*Journal of Clinical Oncology* 1997;**15**(7):2579-2588
87. Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, Murillo L, Dakin RL, Blois MS. The frequency of local recurrence and microsattelites as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma.  
*Annals of Surgery* 1984;**200**(6):759-763
88. Keshtgar MR, Eil PJ.  
Sentinel lymph node detection and imaging.  
*European Journal of Nuclear Medicine* 1999;**26**(1):57-67
89. Kettelhack C, Hohenberger P, Schlag PM.  
Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion beim malignen Melanom mit Melphalan und Tumornekrosefaktor.  
*Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1997;**122**(7):177-181
90. King M, Spooner D, Rowlands DC.  
Spontaneous regression of metastatic malignant melanoma of the parotid gland and neck lymph nodes: a case report and a review of the literature.  
*Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2001;**13**:466-469
91. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH.  
High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190.  
*Journal of Clinical Oncology* 2000;**18**(12):2444-2458
92. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801.  
*Journal of Clinical Oncology* 2001;**19**(9):2370-2380
93. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684.  
*Journal of Clinical Oncology* 1996;**14**(1):7-17

94. Kleeberg UR, Suci S, Bröcker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Liénard D, Marsden J, Schadendorf D, Eggermont AM.  
Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis.  
*European Journal of Cancer* 2004;**40** (3):390-402
95. Kopp J, Wengenmair H, Heidenreich P.  
In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:66
96. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT.  
Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe.  
*Surgical Oncology* 1993;**2**(6):335-359
97. Krismann M, Todt B, Schröder J, Gareis D, Müller KM, Seeber S, Schütte J.  
Low specificity of cytokeratin 19 reverse transcriptase-polymerase chain reaction analyses for detection of hematogenous lung cancer dissemination.  
*Journal of Clinical Oncology* 1995;**13** (11):2769-2775
98. Kroon BBR, Morton DL, Thompson JF.  
In: *Textbook of melanoma*. London; New York: Martin Dunitz, 2004:307-327
99. Landi G, Polverelli M, Moscatelli G, Morelli R, Landi C, Fiscelli O, Erbazzi A.  
Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases.  
*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2000;**14**:35-45
100. Le Gal FA, Avril MF, Bosq J, Lefebvre P, Deschemin JC, Andrieu M, Dore MX, Guillet JG.  
Direct evidence to support the role of antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma-associated vitiligo.  
*The Journal of investigative dermatology* 2001;**117**:1464-1470
101. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, Jia C, Kraybill WG.  
Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy.  
*International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000;**46**(2):467-474
102. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T.  
Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy.  
*The British Journal of Surgery* 2002;**89**:1223-1227
103. Lens MB, Dawes M.  
Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials.  
*Journal of Clinical Oncology* 2002;**20**(7):1818-1825
104. Leong SP, Achtem TA, Habib FA, Steinmetz I, Morita E, Allen RE, Kashani-Sabet M, Sagebiel R.  
Discordancy between clinical predictions vs lymphoscintigraphic and intraoperative mapping of sentinel lymph node drainage of primary melanoma.  
*Archives of Dermatology* 1999;**135**(12):1472-1476

105. Leong SP, Cady B, Jablons DM, Garcia-Aguilar J, Reintgen D, Jakub J, Pendas S, Duhaime L, Cassell R, Gardner M, Giuliano R, Archie V, Calvin D, Mensha L, Shivers S, Cox C, Werner JA, Kitagawa Y, Kitajima M.  
Clinical patterns of metastasis.  
*Cancer Metastasis Reviews* 2006;**25**(2):221-232
106. Liénard D, Eggermont AM, Koops HS, Kroon B, Towse G, Hiemstra S, Schmitz P, Clarke J, Steinmann G, Rosenkaimer F, Lejeune FJ.  
Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study.  
*Melanoma Research* 1999;**9**(5):491-502
107. Ludwig J.  
Über Kurzschlußwege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogenen Krebsmetastasierung.  
*Pathologia et Microbiologia* 1962;**25**:329-334
108. Lukowsky A, Bellmann B, Ringk A, Winter H, Audring H, Fenske S, Sterry W.  
Detection of melanoma micrometastases in the sentinel lymph node and in nonsentinel nodes by tyrosinase polymerase chain reaction.  
*The Journal of Investigative Dermatology* 1999;**113**(4):554-549
109. Mahmood MN, Lee MW, Linden MD, Nathanson SD, Hornyak TJ, Zarbo RJ.  
Diagnostic value of HMB-45 and anti-Melan A staining of sentinel lymph nodes with isolated positive cells.  
*Modern Pathology* 2002;**15**(12):1288-1293
110. Markwardt J.  
In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:19
111. Markwardt J.  
In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:19-21
112. Markwardt J.  
In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:20
113. Markwardt J.  
In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:21
114. McCarthy WH, Shaw HM, Milton GW.  
Efficacy of elective lymph node dissection in 2,347 patients with clinical stage I malignant melanoma.  
*Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1985;**161**(6):575-580
115. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A, Fenske N, Glass F, Balch CM, Coit DG.  
Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement.  
*Journal of Clinical Oncology* 2001;**19**(11):2851-2855
116. Medina-Franco H, Beenken SW, Heslin MJ, Urist MM.  
Sentinel node biopsy for cutaneous melanoma in the head and neck.  
*Annals of Surgical Oncology* 2001;**8**(9):716-719

117. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schittek B, Rassner G, Garbe C.  
Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma.  
*British Journal of Dermatology* 2002;**147**(1):62-70
118. Messina JL, Glass LF, Cruse CW, Berman C, Ku NK, Reintgen DS.  
Pathologic examination of the sentinel lymph node in malignant melanoma.  
*American Journal of Surgical Pathology* 1999;**23**(6):686-690
119. Messina JL, Glass LF.  
Pathologic examination of the sentinel lymph node.  
*Journal of the Florida Medical Association* 1997;**84**(3):153-156
120. Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W.  
Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma.  
*Cancer* 2000;**89**(9):1983-1991
121. Meyer T, Merkel S, Göhl J, Hohenberger W.  
Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma.  
*European Journal of Surgical Oncology* 2002;**28**(4):424-430
122. Miliotes G, Albertini J, Berman C, Heller R, Messina J, Glass F, Cruse W, Rapaport D, Puleo C, Fenske N, Petsoglou C, Deconti R, Lyman G, Reintgen D.  
The tumor biology of melanoma nodal metastases.  
*The American Surgeon* 1996;**62**(1):81-88
123. Morton DL, Bostick PJ.  
Will the true sentinel node please stand?  
*Annals of Surgical Oncology* 1999;**6**(1):12-14
124. Morton DL, Chan AD.  
Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: is it standard of care?  
*Journal of the American College of Surgeons* 1999;**189**(2):214-223
125. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang HJ.  
Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial.  
*Annals of Surgery* 2005;**242**(3):302-311
126. Morton DL, Thompson JF.  
In: *Textbook of melanoma*. London; New York: Martin Dunitz, 2004:312-313
127. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH.  
Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic.  
*Annals of Surgery* 1991;**214**(4):491-499
128. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ.  
Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.  
*Archives of Surgery* 1992;**127**(4):392-399

129. Nathanson SD, Anaya P, Karvelis KC, Eck L, Havstad S.  
Sentinel lymph node uptake of two different technetium-labeled radiocolloids.  
*Annals of Surgical Oncology* 1997;**4**(2):104-110
130. Nichols WS, Chisari FV.  
Structure and function of the lymphoid tissues.  
In: *Hematology* . New-York: McGraw-Hill, 1990:49-50
131. Nieweg OE, Jansen L, Kroon BB.  
Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma.  
*European Journal of Surgical Oncology* 1998;**24**:520-524
132. Norman J, Cruse CW, Espinosa C, Cox C, Berman C, Clark R, Saba H, Wells K, Reintgen D.  
Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma.  
*American Journal of Surgery* 1991;**162**:432-437
133. O'Brien CJ, Fisher SR, Pathak I.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:426-427
134. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, Coates AS, Menzie SJ, Harrison RI.  
Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma.  
*Head & Neck* 1995;**17**(3):232-241
135. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, Quinn MJ, McCarthy WH. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy.  
*American Journal of Surgery* 1995;**170**:461-466
136. Ollila DW, Foshag LJ, Essner R, Stern SL, Morton DL.  
Parotid region lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for cutaneous melanoma.  
*Annals of Surgical Oncology* 1999;**6**(2):150-154
137. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA.  
Cancer statistics, 1996.  
*CA: a Cancer Journal for Clinicians* 1996;**46**(1):5-27
138. Patel SG, Coit DG, Shaha AR, Brady MS, Boyle JO, Singh B, Shah JP, Kraus DH.  
Sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck melanomas.  
*Archives of Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* 2002;**128**(3):285-291
139. Pathak I, O'Brien CJ, Petersen-Schaeffer K, McNeil EB, McMahon J, Quinn MJ, Thompson JF, McCarthy WH.  
Do nodal metastases from cutaneous melanoma of the head and neck follow a clinically predictable pattern?  
*Head & Neck* 2001;**23**(9):785-790
140. Porter GA, Ross MI, Berman RS, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE.  
Significance of multiple nodal basin drainage in truncal melanoma patients undergoing sentinel lymph node biopsy.  
*Annals of Surgical Oncology* 2000;**7**(4):256-261

141. Rasgon BM.  
Use of low-dose technetium Tc 99m sulfur colloid to locate sentinel lymph nodes in melanoma of the head and neck: preliminary study.  
*Laryngoscope* 2001;**111**(8):1366-1372
142. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, Schroer K, Heller R, Ross M, Lyman G, et al.  
The orderly progression of melanoma nodal metastases.  
*Annals of Surgery* 1994;**220**(6):759-767
143. Reintgen D, Einstein AB Jr.  
The Role of Research in Cost Containment.  
*Cancer Control* 1995;**2**(5):429-431
144. Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS Jr, Vollmer RT, Seigler HF.  
Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma.  
*Annals of Surgery* 1983;**198**(3):379-385
145. Reintgen DS, Ross MI, Essner R.  
In: *Textbook of melanoma*. London; New York: Martin Dunitz, 2004:368
146. Reintgen DS, Thompson JF, Gershenwald JE.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:354
147. Reintgen DS, Thompson JF, Gershenwald JE.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:357
148. Reintgen DS, Thompson JF, Gershenwald JE.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:361
149. Reintgen DS, Thompson JF, Gershenwald JE.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:367
150. Reintgen DS.  
Update on lymphatic mapping for malignant melanoma.  
*Cancer Control: J Moffit Cancer Center* 1999;**6**:398
151. Richter E, Feyerabend T.  
In: *Normal lymph node topography : CT atlas*. Berlin; New York: Springer, 2004:19-28
152. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW.  
Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology.  
*Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 1991;**117**(6):601-605
153. Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N; British Association of Dermatologists; Melanoma Study Group, U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma.  
*British Journal of Dermatology* 2002;**146**:7-17
154. Roses DF, Harris MN, Rigel D, Carrey Z, Friedman R, Kopf AW.  
Local and in-transit metastases following definitive excision for primary cutaneous malignant melanoma.  
*Annals of Surgery* 1983;**198**(1):65-69

155. Ross MI, Reintgen D, Balch CM.  
 Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma.  
*Seminars in Surgical Oncology* 1993;**9**(3):219-223
156. Scheibenbogen C, Schadendorf D, Bechrakis NE, Nagorsen D, Hofmann U, Servetopoulou F, Letsch A, Philipp A, Foerster MH, Schmittel A, Thiel E, Keilholz U.  
 Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and foreign helper protein as immunologic adjuvants on the T-cell response to vaccination with tyrosinase peptides.  
*International Journal of Cancer* 2003;**104**(2):188-194
157. Scheibenbogen C, Schmittel A, Keilholz U, Allgäuer T, Hofmann U, Max R, Thiel E, Schadendorf D.  
 Phase 2 trial of vaccination with tyrosinase peptides and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic melanoma.  
*Journal of Immunotherapy* 2000;**23**(2):275-281
158. Scheider U.  
 In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:70
159. Scheider U.  
 In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:71
160. Scheider U.  
 In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:71-79
161. Schicha H, Schober O.  
 In: *Nuklearmedizin*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1997:118-122
162. Schlag PM.  
 In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:9
163. Schmalbach CE, Nussenbaum B, Rees RS, Schwartz J, Johnson TM, Bradford CR.  
 Reliability of sentinel lymph node mapping with biopsy for head and neck cutaneous melanoma.  
*Archives of Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* 2003;**129**(1):61-65
164. Schneider U.  
 In: *Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. Landsberg: ecomed, 2001:69
165. Schwipper V.  
 Malignes Melanom der Kopf-Hals-Region.  
*Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2000;**4** Suppl 1:177-186
166. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, Sauer R.  
 Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience.  
*International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1999;**44**(3):607-618
167. Shah J, Patel SN.  
 In: *Head and Neck Surgery and Oncology*. St. Louis: Mosby, 2003:355

168. Shah JP, Kraus DH, Dubner S, Sarkar S.  
Patterns of regional lymph node metastases from cutaneous melanomas of the head and neck.  
*American Journal of Surgery* 1991;**162**(4):320-323
169. Shen P, Guenther JM, Wanek LA, Morton DL.  
Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences?  
*Annals of Surgical Oncology* 2000;**7**(2):114-119
170. Shidham VB, Qi DY, Acker S, Kampalath B, Chang CC, George V, Komorowski R.  
Evaluation of micrometastases in sentinel lymph nodes of cutaneous melanoma: higher diagnostic accuracy with Melan-A and MART-1 compared with S-100 protein and HMB-45.  
*American Journal of Surgical Pathology* 2001;**25**(8):1039-1046
171. Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, DeConti R, Cruse CW, Berman C, Fenske NA, Lyman GH, Reintgen DS.  
Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome.  
*JAMA : The Journal of the American Medical Association* 1998;**280**(16):1410-1415
172. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH.  
Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study.  
*Mayo Clinic Proceedings* 1986;**61**(9):697-705
173. Slingluff CL Jr, Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF.  
Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients.  
*Annals of Surgery* 1994;**219**(2):120-130
174. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ.  
Guidelines of care for primary cutaneous melanoma.  
*Journal of the American Academy of Dermatology* 2001;**45**:579-586
175. Som PM.  
Lymph nodes of the neck.  
*Radiology* 1987;**165**(3):593-600
176. Stadler R, Schlag PM.  
In: *Management des Melanoms*. Springer, Heidelberg: 2006:235
177. Stadler R, Schlag PM.  
In: *Management des Melanoms*. Springer, Heidelberg: 2006:237
178. Ständer S, Assmann K, Nashan D, Wigbels B, Luger T, Metze D.  
Lückenlos schnittrandkontrollierte Chirurgie am Paraffinschnitt von Melanomen im Gesicht.  
*Hautarzt* 2000;**51**(11):826-832
179. Stang A, Stang K, Stegmaier C, Hakulinen T, Jöckel KH.  
Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996.  
*European Journal of Cancer Prevention* 2001;**10**:407-415

180. Strobbe LJ, Hart AA, Rümke P, Israels SP, Nieweg OE, Kroon BB.  
Topical dinitrochlorobenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma.  
*Melanoma Research* 1997;**7**(6):507-512
181. Sugarbaker EV.  
Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions.  
*Current Problems in Cancer* 1979;**3**(7):1-59
182. Tanabe KK, Reintgen DS, Balch CM.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:270
183. Tanabe KK, Reintgen DS, Balch CM.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:358
184. Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, Rutgers EJ, Tiebosch AT, Kroon BB.  
Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer.  
*Annals of Surgical Oncology* 2001;**8**(3):222-226
185. Thompson JF, Uren RF, Coventry BJ, Chatterton BE.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:331
186. Thompson JF, Uren RF, Coventry BJ, Chatterton BE.  
In: *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2003:332
187. Thompson JF, Uren RF, Shaw HM, McCarthy WH, Quinn MJ, O'Brien CJ, Howman-Giles RB.  
Location of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma: new insights into lymphatic anatomy.  
*Journal of the American College of Surgeons* 1999;**189**(2):195-204
188. Thompson JF, Uren RF.  
What is a 'sentinel' lymph node?  
*European Journal of Surgical Oncology* 2000;**26**(2):103-104
189. Tonakie A, Sondak V, Yahanda A, Wahl RL.  
Reproducibility of lymphoscintigraphic drainage patterns in sequential 99mTc human serum albumin and 99mTc sulfur colloid studies: implications for sentinel node identification in melanoma.  
*Surgery* 1999;**126**(5):955-962
190. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE.  
Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging.  
*The American Journal of Surgical Pathology* 1999;**23**(3):263-267
191. Uren R F, Thompson JF, Howman-Giles RB.  
In: *Lymphatic drainage of the skin and breast : locating the sentinel nodes*.  
Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999:51
192. Uren R F, Thompson JF, Howman-Giles RB.  
In: *Lymphatic drainage of the skin and breast : locating the sentinel nodes*.  
Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999:73

193. Uren RF, Hoefnagel CA.  
In: *Textbook of melanoma*. London; New York: Martin Dunitz, 2004:344
194. Uren RF, Hoefnagel CA.  
In: *Textbook of melanoma*. London; New York: Martin Dunitz, 2004:347
195. Uren RF, Hoefnagel CA.  
In: *Textbook of melanoma*. London; New York: Martin Dunitz, 2004:348
196. Uren RF, Hoefnagel CA.  
In: *Textbook of melanoma*. London; New York: Martin Dunitz, 2004:356
197. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF.  
Demonstration of second-tier lymph nodes during preoperative lymphoscintigraphy for melanoma: incidence varies with primary tumor site.  
*Annals of Surgical Oncology* 1998;**5**(6):517-521
198. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB.  
In: *Lymphatic drainage of the skin and breast : locating the sentinel nodes*.  
Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999:111
199. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB.  
In: *Lymphatic drainage of the skin and breast : locating the sentinel nodes*.  
Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999:113
200. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB.  
In: *Lymphatic drainage of the skin and breast : locating the sentinel nodes*.  
Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999:2-20
201. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB.  
In: *Lymphatic drainage of the skin and breast : locating the sentinel nodes*.  
Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999:38-39
202. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB.  
In: *Lymphatic drainage of the skin and breast : locating the sentinel nodes*.  
Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999:8
203. Van der Velde-Zimmermann D, Roijers JF, Bouwens-Rombouts A, De Weger RA, De Graaf PW, Tilanus MG, Van den Tweel JG.  
Molecular test for the detection of tumor cells in blood and sentinel nodes of melanoma patients.  
*The American Journal of Surgical Pathology* 1996;**149**(3):759-764
204. Veronesi U, Cascinelli N.  
Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma.  
*Archives of Surgery* 1991;**126**(4):438-441
205. von Wussow P, Block B, Hartmann F, Deicher H.  
Intralesional interferon-alpha therapy in advanced malignant melanoma.  
*Cancer* 1988;**61**(6):1071-1074
206. Wagner JD, Davidson D, Coleman JJ 3rd, Hutchins G, Schauwecker D, Park HM, Havlik RJ.  
Lymph node tumor volumes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma.  
*Annals of Surgical Oncology* 1999;**6**(4):398-404

207. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ 3rd, Hayes JT, Jung SH, Love C. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 2000;**89**(2):453-462
208. Wagner JD, Park HM, Coleman JJ 3rd, Love C, Hayes JT. Cervical sentinel lymph node biopsy for melanomas of the head and neck and upper thorax. *Archives of Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* 2000;126 (3):313-321
209. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000;**88**(5):1099-1107
210. Weiss L.  
In: *Principles of metastasis*. Orlando: Academic Press, 1985
211. Wells KE, Cruse CW, Daniels S, Berman C, Norman J, Reintgen DS. The use of lymphoscintigraphy in melanoma of the head and neck. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994;**93** (4):757-761
212. Wells KE, Rapaport DP, Cruse CW, Payne W, Albertini J, Berman C, Lyman GH, Reintgen DS. Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1997;**100** (3):591-594
213. Wells KE, Stadelmann WK, Rapaport DP, Hamlin R, Cruse CW, Reintgen D. Parotid selective lymphadenectomy in malignant melanoma. *Annals of Plastic Surgery* 1999;**43**(1):1-6
214. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treatment Reviews* 2003;**29**(4):241-252
215. White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Annals of Surgery* 2002;**235**(6):879-887
216. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood. *Cancer* 2003;**97**:628-638
217. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Annals of Surgery* 1991;**214**(5):637-641
218. Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, Essner R, Morton DL. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Annals of Surgical Oncology* 2001;**8** (8):658-662

219. Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, Scolyer RA, Li LX, McCarthy WH, O'Brien CJ, Quinn MJ, Saw RP, Shannon KF, Stretch JR, Uren RF.  
Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy.  
*Annals of Surgical Oncology* 2005;**12**(6):429-439

## **10 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. dent. Volker Schwipper für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und für seine freundliche Unterstützung. Seine stete Hilfsbereitschaft hat zur Erlangung und Erfassung der vorliegenden Ergebnisse entscheidend beigetragen. Auch für seine persönlichen Ratschläge bin ich Ihm sehr dankbar.

Eine unverzichtbare Hilfe war Frau Dr. s.c. hum. Andrea Lippold bei der Datenerfassung und der Erstellung der wissenschaftlichen Auswertung.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meinen ehemaligen Kollegen der Fachklinik Hornheide, die mich während der gesamten Zeit der Entstehung dieser Arbeit liebevoll unterstützt und ermutigt haben.

## 11 Lebenslauf

