

Aus der  
Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. M. Röcken

**Lokalisation der Sentinelnode-Biopsie in  
Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation bei  
Malignen Melanomen, Plattenepithelkarzinomen und  
Merkelzellkarzinomen im Kopf-Halsbereich**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Thomas Ulrich Böttinger  
aus Waiblingen

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. Wagner

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>Einleitung</u></b>	<b>5</b>
1.1	Epidemiologie	5
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	6
1.3	Klinik: Symptomatik und Krankheitsverlauf	6
1.4	Klassifikation	7
1.4.1	Allgemeine Einteilungen	7
1.4.2	Histologische Einteilungen	9
1.4.3	Klinische Stadieneinteilung	11
1.5	Diagnose	11
1.6	Therapie und Nachsorge	13
1.6.1	Therapie	13
1.6.2	Nachsorge	14
1.7	Prognose	15
1.8	Rolle der Sentinelnode-Diagnostik	16
1.9	Technik der Sentinelnode-Biopsie	17
1.10	Therapieentscheidung nach erfolgter Lymphknotendiagnostik	18
1.11	Fragestellung	20
<b>2</b>	<b><u>Patientengut und Untersuchungsverfahren</u></b>	<b>21</b>
2.1	Patientengut	21
2.2	Erhobene Daten	23
2.3	Regioneneinteilung	26
2.3.1	Regioneneinteilung bei der Datenerfassung	26
2.3.2	Regioneneinteilung bei der statistischen Auswertung	32
2.4	Lymphabstromgebiet und Gewinnung des Sentinelnodes	35
2.5	Statistisches Auswertung der erhobenen Daten	36

<b><u>3</u></b>	<b><u>Ergebnisse</u></b>	<b><u>37</u></b>
3.1	Detailansichten	37
3.2	Statistische Darstellung aller Tumorarten	40
3.2.1	Verteilung aller Sentinellokalisationen	40
3.2.2	Einzelne Tumorregionen mit ihren zugehörigen	41
3.2.3	Sentinelverteilung nach ipsi-, kontralateralem und medialem Auftreten	53
3.3	Statistische Darstellung nach Malignomarten	54
3.3.1	Maligne Melanome	54
3.3.2	Plattenepithelkarzinome	58
3.3.3	Merkelzellkarzinome	61
3.4	Zusammenhang zwischen Sentinelbefall und Metastasierung	62
<b><u>4.</u></b>	<b><u>Diskussion</u></b>	<b><u>64</u></b>
4.1	Diskussion der Fragestellung	64
4.2	Diskussion der Ergebnisse	64
4.2.1	Statistische Darstellung aller Tumorarten	64
4.2.2	Sentinelverteilung nach ipsi-, kontralateralem und mittigem Auftreten	76
4.2.3	Statistische Darstellung nach Malignomarten	77
4.2.4	Zusammenhang zwischen Sentinelbefall und Metastasierung	78
4.3	Schlussfolgerungen	79
<b><u>5.</u></b>	<b><u>Zusammenfassung</u></b>	<b><u>80</u></b>
<b><u>6.</u></b>	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	<b><u>82</u></b>
	<b><u>Danksagung</u></b>	<b><u>88</u></b>
	<b><u>Lebenslauf</u></b>	<b><u>89</u></b>

# 1 Einleitung

Plattenepithelkarzinome (Synonym: Spinaliome) sind bösartige Geschwülste der Haut. Histologisch sind sie nicht von den Mundhöhlenkarzinomen zu unterscheiden, werden aber in einem eigenen TNM-Schema unterteilt.

Merkelzellkarzinome sind maligne Entartungen der neuroendokrinen Merkel-Zellen, die vorwiegend in der Nähe von Haarfollikeln in der Haut lokalisiert sind.

Beide Tumorarten metastasieren in der Regel über die Lymphbahnen.

Maligne Melanome schließlich gehören zu den bösartigen Geschwülsten der Pigmentzellen der Haut oder Schleimhaut. Ihre besondere Gefährlichkeit besteht in der oft starken und frühzeitigen Metastasierung auf sowohl lymphogenem als auch hämatogenem Weg.

## 1.1 Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom ist der häufigste der drei Tumorarten und nach dem Basalzellkarzinom der häufigste maligne Hauttumor überhaupt. Die Inzidenz beträgt in Mitteleuropa mittlerweile 100 Neuerkrankungen bei Männern und 50 Neuerkrankungen bei Frauen pro 100.000 Einwohner im Jahr (17). Das Durchschnittsalter der erkrankten Patienten liegt bei 70 Jahren. 90 % der Fälle treten im Gesicht auf.

Merkelzellkarzinome dagegen sind äußerst selten und treten vor allem in der Kopf-Hals-Region auf.

Die Inzidenz des malignen Melanoms beträgt bei der weißen Bevölkerung in Europa 13-15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr und ist stark im Steigen begriffen (42).

Es ist der dritthäufigste maligne Hauttumor.

Alle 10 Jahre wird mit einer Verdopplung gerechnet. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer und Menschen mit heller Hautfarbe sind am häufigsten betroffen.

## 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Der entscheidende Faktor aller drei Tumorarten ist der Einfluss von UV-Licht. Die Prädilektionsstellen der Plattenepithelkarzinome sind daher ein Spiegelbild der Sonneneinstrahlung. Während bei Karzinomen der Mundschleimhaut das Rauchen einen großen Gefahrenherd darstellt, kommt bei den Plattenepithelkarzinomen der Haut der viralen Genese eine steigende Bedeutung zu.

Beim malignen Melanom korreliert die lokale Verteilung entsprechend zum Lichteinfluss am Körper nicht in dem Ausmaß wie beim Plattenepithelkarzinom mit Ausnahme einer Melanomunterart, dem Lentigo maligna Melanom. Prinzipiell führt der durch UV-Licht bedingte genetische Zellschaden an Melanozyten, der weniger gut selbstreguliert werden kann wie bei Keratozyten, zur malignen Entartung. Die genetische Prädisposition zur Entwicklung einer Melanomkrankheit ist bei ca. 10% der Melanome bekannt und verläuft innerhalb der so genannten „Melanomfamilien“ autosomal dominant mit unterschiedlicher Penetranz (17).

Iatrogene und erworbene Immunsuppression scheinen das Auftreten von malignen Melanomen zu begünstigen (6).

## 1.3 Klinik: Symptomatik und Krankheitsverlauf

Folgende Symptome sind typisch für das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms: Knotenförmige, harte sowie schmerzlose Volumenzunahme mit unregelmäßiger Oberfläche einer Präkanzerose (meist einer aktinischen Keratose) mit langsamem peripherem und vertikalem Wachstum (Monate bis Jahre) und anschließendem geschwürigem Zerfall. Die durchschnittliche Metastasierungsrate beträgt 6% und verläuft in aller Regel lymphogen bei seltener Fernmetastasierung.

Man unterscheidet zwei Verlaufsformen: Die flächige, knotig-exophytische von der diffus infiltrierenden, oberflächlich oder tief exulzierenden Läsion. Die Herde sind oft polyzyklisch begrenzt und zeigen häufig (bei Exulzeration) einen

derben Randwall. Häufig handelt es sich auch um weißliche, verruköse, keratotische Areale. Es bestehen fließende Übergänge (17).

Merkelzellkarzinome imponieren als solitäre, rötliche Knoten von 1-2 cm Durchmesser meist im Gesicht oder Extremitäten in lichtexponierten Regionen. Das Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko ist hoch.

Die Symptomatik des malignen Melanoms ist ebenso charakteristisch:

Schnelle Größenzunahme, Entstehung einer höckerigen Oberfläche, Zunahme der Pigmentierung, blauschwarze Verfärbung, rötlich entzündeter Hof, Blutungsneigung, Ulzeration, regionale Metastasierung in Form kleiner Satelitenknötchen, Anschwellen der zugehörigen Lymphknoten und eventuell subjektive Symptome wie Juckreiz und Schmerz. Man unterscheidet die Subtypen Lentigo maligna Melanom, Superfiziell spreitendes Melanom, Noduläres Melanom und Akrolentiginöses Melanom.

Eine Metastasierung tritt in 90% der Fälle im 1.-5.Jahr nach Diagnosestellung bzw. Operation auf, weitere 7% im 6.-10.Jahr. Danach kann es noch zu Spätmetastasen kommen.

Etwa zwei Drittel der Erstmetastasierung treten lymphogen zumeist als regionäre Lymphknotenmetastasen auf. Etwa ein Drittel manifestiert sich als primäre Fernmetastasen in Lunge, Leber, Gehirn oder Subkutis (42).

## 1.4 Klassifikation

### 1.4.1 Allgemeine Einteilungen

Für Plattenepithelkarzinome besteht eine TNM-Klassifikation und eine Stadieneinteilung nach der AJCC (American Joint Committee on Cancer), da aber weitaus die meisten Tumoren im Primärstadium entfernt werden, besitzen erstere aber nur geringe praktische Bedeutung. Die Tumordicke hat die eigentliche prognostische Bedeutung. Beispielsweise liegt bei Plattenepithelkarzinomen von mehr als 6mm Tumordicke die Metastasierungsrate bei ca. 20% (17).

Maligne Melanome werden an Hand morphologischer, histologischer und biologischer Kriterien unterschieden. Grundlegend besteht die Klassifikation aus Wachstumsverhalten, Entstehungsweg und Lokalisation.

Die Clark-Klassifikation erfolgt nach dem Eindringen in verschiedene Gewebeschichten. Hierbei wird die vertikale Ausdehnung der Tumoren berücksichtigt.

Die Breslow-Klassifikation verwendet dagegen die absolute metrische Tumordicke.

Man unterscheidet folgende Melanomsubtypen:

#### 1. Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

Die Tumorprogression erfolgt anfangs superfiziell, nach 2-4 Jahren vertikal-invasiv. Das SSM tritt überwiegend bei Männern am Rücken und bei Frauen am Unterschenkel auf.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren. Es ist mit 57% der häufigste Melanomtyp und neigt stark zu Regressionen.

#### 2. Noduläres malignes Melanom (NMM)

Schnelles vertikales Wachstum (Monate) sowie frühe hämatogene und lymphogene Metastasierung sind typisch für das NMM. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 56 Jahren und die Häufigkeit bei 21%.

#### 3. Lentigo maligna Melanom (LMM)

Das LMM tritt vor allem bei Frauen über 60 Jahren an sonnenexponierten Stellen der Haut im Gesicht und an den Extremitäten auf. Erst nach jahrelangem horizontalem-intradermale Wachstum folgt eine vertikal-invasive Ausbreitungsrichtung. Die Häufigkeit liegt bei 9%.

#### 4. Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Überwiegend bei Afrikaner und Asiaten auftretende Form des malignen Melanoms.

Das Wachstum ist aggressiv, aber die vertikale Ausbreitung setzt später als beim NMM ein.

## 5. Sonderformen

Zu den Sonderformen zählen Schleimhautmelanome auf Mundschleimhaut, Nasen- und Nebenhöhlenschleimhaut, Genitalschleimhaut und Konjunktiven, des Weiteren Nävus-assoziierte Melanome sowie Nicht-Klassifizierte Melanome.

### 1.4.2 Histologische Einteilungen

Das Plattenepithelkarzinom der Haut wird nach folgendem TNM-Schema eingeteilt:

#### T (=Primärtumor)

- Tx Primärtumor nicht bestimmbar
- T0 nicht vorhandener Primärtumor
- T1 Primärtumor mit einer maximalen Tumordicke  $\leq 2,0$  cm
- T2 Primärtumor  $>2,0$  und  $\leq 5,0$  cm maximalen Tumordicke
- T3 Primärtumor  $>5,0$  cm maximalen Tumordicke
- T4 Primärtumor mit Invasion in Nachbarorgane

#### N (=lymphogene Metastasierung)

- Nx regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
- N0 keine regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar
- N1 regionale Lymphknotenmetastasen vorhanden

#### M (=Fernmetastasen)

- Mx keine Aussage über Fernmetastasen möglich
- M0 keine Fernmetastasen nachweisbar
- M1 Fernmetastasen nachweisbar

Der Entdifferenzierungsgrad (nach BRODERS) mit prozentualer Angabe entdifferenzierter Zellen lautet:

Grad I	<25%
Grad II	<50%
Grad III	<75 %
Grad IV	75 - 100 %

Die histologische Einteilung des malignen Melanoms wird nach der TNM-Regel der AJCC (American Joint Committee on Cancer) von 2001 vorgenommen:

Beschaffenheit des Primärtumors, Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und Vorliegen von Fernmetastasen sind dabei von Interesse.

Ist die Dicke des Primärtumors nicht zu bestimmen, wird der ihr entsprechende Invasionslevel nach Clark angegeben, der die Eindringtiefe des malignen Melanoms in Korium oder Unterhautfettgewebe beschreibt:

T (=Primärtumor)

Tumordicke (Breslow)	T1	≤ 1,0 mm
	T2	1,01 - 2,0 mm
	T3	2,01 - 4,0 mm
	T4	> 4mm
Clark-Level	a	II / III
	b	IV / V

N (=lymphogene Metastasierung)

N1	1 befallener Lymphknoten
N2	2 - 3 befallene Lymphknoten
N3	≤ 4 oder konfluierende Metastasen; in Transit / Satelliten-Metastasen mit Lymphknotenmetastasen
a	Mikrometastasen

- b Makrometastasen
- c in Transit/Satelliten-Metastasen ohne Lymphknotenmetastasen

M (=Fernmetastasen)

- M1a Haut, subkutanes Fett
- M1b Lunge
- M1c Jede andere Lokalisation; Fernmetastasen jeder Art mit Erhöhung der Serum-Lactat-Dehydrogenase

1.4.3 Klinische Stadieneinteilung

Die allgemein akzeptierte Stadieneinteilung des Melanoms durch die AJCC (American Joint Committee on Cancer) im Jahr 2001 lautet wie folgt:

Stadium	T	N	M	5-Jahres Überlebensrate	
0	T in situ	0	0	100%	
I	A T 1a	0	0	95%	
	B T 1b, 2a	0	0	90%	
II	A T 2b, 3a	0	0	80%	
	B T 3b, 4a	0	0	65%	
	C T 4b	0	0	45%	
III	A T 1-4a	N 1a, 2a	0	65%	
	B	T 1-4a	N 1b, 2b	0	50%
		T 1-4b	N 1a, 2a	0	
	C	Jedes T T 4b	N 2c N 1b, 2b, N3	0	25%
IV	A	Jedes T	Jedes N	Haut, subkutan, 20%	
	B	Jedes T	Jedes N	Lunge, 7%	
	C	Jedes T	Jedes N	Andere Organe 10%	

1.5 Diagnose

Plattenepithelkarzinome werden an Hand des histologischen Malignitätsgrads (nach BRODERS) und der Ausbreitungsdiagnostik, dem so genannten Staging, in

der Dignität beurteilt. Mittel der Wahl ist die Sonographie regionärer Lymphknoten und weitere bildgebende Diagnostik.

Klinische Differentialdiagnosen bestehen unter anderem aus Basaliom, aktinischer Keratose, Morbus Bowen, Keratoakanthom, seborrhoische Keratose und Ulzera anderer Genese.

Merkelzellkarzinome werden klinisch, histologisch und immunhistologisch durch neuroendokrine Marker diagnostiziert.

Die Diagnose der Melanome wird wie folgt vorgenommen:

1. Anamnese

Neuaufreten oder auffällige Veränderungen sind von Interesse.

2. Klinik

Untersuchung des Primärtumors nach der ABCDE-Regel nach Rigel, Kopf et al.:

A = Asymmetrie des Herdes

B = Begrenzung (unregelmäßig)

C = Color (Farbe unregelmäßig, gesprenkelt)

D = Durchmesser > 5mm

E = Erhabenheit

3. Auflichtmikroskopie

4. Sonographie

mit z.B. 20MHz zur Dickenschätzung

5. Histologie

Eine Exzisionsbiopsie mit mindestens 1cm Sicherheitsabstand wird vorgenommen. Intraoperativ kann dann noch eine Kryostatschnellschnittdiagnose durchgeführt werden, die zu 90 % eine klare Diagnose liefert. Mit Hilfe eines Paraffinschnitts können falsch positive Ergebnisse als benigne Veränderungen korrigiert werden und falsch negative als maligne Veränderungen. Zur Diagnosesicherung sollte nach 4 Wochen eine Nachexzision erfolgen.

6. Ausbreitungsdiagnostik erfolgt mittels Lymphknotenultraschall, Röntgen Thorax, Abdomensonographie, Abdomen- und Hirn-CT sowie Knochenszintigraphie.

## 1.6 Therapie und Nachsorge

### 1.6.1 Therapie

Sowohl bei Plattenepithelkarzinomen, malignen Melanomen als auch bei Merkelzellkarzinomen ist die komplette Tumorentfernung als Frühtherapie das Ziel.

Die Exzision mit histologischer Tumorkontrolle gilt als Standardverfahren. Es wird keine prophylaktische elektive Lymphknotenentfernung peritumoral mehr vorgenommen, vielmehr kommt die Sentinelnode-Biopsie mit der selektiven Entfernung des sog. „Sentinel“ (Schildwächterlymphknoten) zur Diagnostik und der weiteren Vorgehensplanung zum Einsatz. Dabei handelt es sich um den bzw. die ersten drainierenden Lymphknoten, die nach Markierung durch Isotopen und Farbstoff entfernt und histologisch bzw. immunhistologisch auf Mikrometastasierung untersucht werden. Bei Inoperabilität ist die Strahlentherapie das Mittel der Wahl und bei Fernmetastasierung ist eine Chemotherapie zum Beispiel mit Methotrexat möglich, aber nicht kurativ (42).

Das Therapieziel des malignen Melanoms ist in frühen Stadien kurativ, später palliativ zu betrachten. Der Primärtumor wird bei Melanomverdacht zunächst einer Exzisionsbiopsie unterzogen, die bei klinisch eindeutiger Diagnose 1 cm Sicherheitsabstand beträgt und dann histologisch untersucht. Entsprechend der jeweiligen Tumordicke erfolgt die Nachoperation.

Empfohlene Sicherheitsabstände sind:

In-situ-Melanom	0,5 cm
Tumordicke bis 2mm	1,0 cm
Tumordicke bis >2mm	2,0 cm

Ergibt die Sentinelnode-Biopsie (ab 1mm Tumordicke) den Nachweis einer Mikrometastasierung, so ist eine Ausräumung empfehlenswert. Bei klinisch sowie histologisch diagnostizierbarer Lymphknotenmetastasierung, wird das Ausräumen der Lymphknotenstationen angeraten. Bei Inoperabilität erfolgt gegebenenfalls die additive Strahlentherapie.

So wird Hautmetastasen durch Exzision oder Strahlentherapie begegnet.

Fernmetastasen, die klar umschrieben und organbeschränkt sind, werden operativ entfernt, Hirn- und Knochenmetastasen werden strahlentherapiert und Lebermetastasen durch ablativ-medikamentöse und embolisierende Verfahren behandelt.

Medikamentös-systematische Therapie wird als Monotherapie mit Dacarbazin oder Temozolomid oder als Kombination aus Dacarbazin + Interferon  $\alpha$  durchgeführt.

Die Chemotherapie ist aber insgesamt enttäuschend und hat lediglich palliative Wirkung.

Exzision und Strahlentherapie sind also die eigentlichen Mittel der Wahl (17).

### 1.6.2 Nachsorge

Rezidive und Metastasen der Plattenepithelkarzinome treten in der Regel in den ersten 5 Jahren nach operativer Entfernung auf, in der Mehrzahl innerhalb der ersten 2 Jahre (6). Daher umfasst die Nachsorge die ersten 5 Jahre und setzt sich dann risikoadaptiert 1-4-mal jährlich fort. Es hat sich dabei gezeigt, dass Tumordicke, Immunsuppression, Horizontalausmaß und die Ohrlokalisierung voneinander unabhängige Metastasierungsrisiken darstellen (5) Bei Merkelzellkarzinomen ist zu einer äußerst engmaschigen Nachsorge geraten, da allein im ersten Jahr eine Rezidivrate von 50% besteht.

Auch bei den Melanomen richten sich Nachsorgeumfang und -intervalle nach dem Rezidivrisiko des bestimmten Tumorstadiums. In den ersten 5 Jahren wird alle 3-6 Monate und in den darauf folgenden 5 Jahren alle 6-10 Monate kontrolliert, wobei das besondere Augenmerk hier ebenfalls auf den ersten beiden Jahren liegt, da sich hier 60% der Metastasen bilden. Der

Nachsorgeumfang umfasst hierbei Lymphknotendiagnostik, Blutuntersuchung und bildgebende Verfahren.

## 1.7 Prognose

Bei inadäquater chirurgischer Therapie kommt es bei Plattenepithelkarzinomen unweigerlich zum Rezidiv. Verruköse Karzinome können sich durch Strahlentherapie sogar in aggressive Plattenepithelkarzinome umwandeln. Die Prognose ist immer stadienabhängig, ausgedehnte Fälle werden aber am ehesten durch Kombinationsregime beherrscht: Operation, Bestrahlung und Chemotherapie in Form von Methotrexat oder Bleomycin (17).

Die Prognose der Merkelzellkarzinome ist meist infaust. Nur kleine, oberflächliche Knoten haben eine Aussicht auf Heilung. Größere, die Subkutis mit umfassende Tumoren zeigen allein im ersten Jahr zu mehr als 50% Rezidive oder Lymphknotenmetastasen, worauf die Patienten in Monaten bis wenigen Jahren versterben.

Melanome weisen prognostisch eine 10% höhere Überlebenschance für Frauen auf als für Männer. Kopf und Rumpf sind eher ungünstigere Zonen als die Extremitäten.

Die Melanomtypen haben in nachstehender Reihenfolge eine ungünstigere Prognose:

LMM-SSM-ALM-NMM.

Der wichtigste prognostische Faktor ist dabei die Tumordicke zum Zeitpunkt der Exzision.

Zwischen der Tumordicke und der statistisch zu erwartenden 10-Jahres-Überlebensrate besteht ein nahezu linearer Zusammenhang. Mit dem Auftreten von regionalen Lymphknotenmetastasen, von Satelliten- oder In-transit-Metastasen sowie von Fernmetastasen sinkt die Überlebensrate unabhängig von der Tumordicke des Primärtumors.

Die AJCC (American Joint Committee on Cancer) umfasst in ihrem Stagingssystem die 5-Jahres-Prognosen für jeden einzelnen Stadientyp (siehe Tab.1).

Weitere ungünstige prognostische Kriterien sind die Ulzeration des Tumors, eine hohe mitotische Aktivität (mitotischer Index: Mitosen/mm<sup>2</sup>) und der histologische Nachweis der Invasion von Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäße (6).

## 1.8 Rolle der Sentinelnode-Diagnostik

Als „sentinel lymph node“ (Wächter-Lymphknoten) wird jener Lymphknoten bezeichnet, der als erster aus dem Bereich des Primärtumors drainierten Lymphe angeflutet wird. Mit Hilfe eines radioaktiven Tracers (<sup>99m</sup>Tc-Kolloid), der dermal injiziert wird, kann der Sentinelnode dargestellt und exziiert werden. Ist dieser tumorfrei, kann davon ausgegangen werden, dass die restlichen Lymphknoten gleichfalls unbefallen sind, im positiven Fall muss die Dissektion der entsprechenden Lymphknotenstation erfolgen.

Erste Beschreibungen der Anatomie des Lymphsystems finden sich bei HIPPOKRATES (460-377 v. Chr.), ARISTOTELES (384-322 v.Chr.), HEROPHILES (325-380 v.Chr.) und ERASISTRATOS (304-250 v.Chr.), bei denen die Lymphe als „weißes Blut“ bezeichnet wird.

Eine systematische Kartierung des Lymphsystems, das die Hautregionen des Kopf-Hals-Gebietes drainiert, wurde aber erst im 19. Jahrhundert vorgenommen. Besonders zu nennen sind dabei die Namen von SAPPEY, HUNTER, MECKEL, CRUISHANK und MASCAGNI. Die umfassendsten Studien wurden dabei von MARIE PHILIBERT CONSTANT SAPPEY durchgeführt, einem Professor für Anatomie in Paris, der 1874 einen umfassenden Atlas über die Anatomie des Lymphsystems veröffentlichte (43). Seine detaillierten Illustrationen basierten auf Beobachtungen von in Lymphgefäße von Vogelkadavern injiziertem Quecksilber. Diese beobachteten lymphatischen Abflusswege galten seither als statisch und vorhersagbar und wurden bis vor kurzem auch nicht grundlegend hinterfragt. So wurde beispielsweise von SAPPEY et al. angenommen, dass die lymphatische Drainage von der Haut des Rumpfes und der Extremitäten immer zu Lymphknoten in der nächstgelegenen Leisten- oder Achselregion gerichtet ist. Durch die moderne Lymphszintigraphie wurde es möglich, klar zu belegen,

dass diese Drainage häufig über die Körpermitte hinweg nach kontralateral verläuft und völlig andere Drainageorte als die Leisten- und Achselgegend möglich sind (29). Genauso kommt es im Kopf-Hals-Bereich zu Drainageorten, die nicht immer die nächstgelegene Lymphknotengruppe darstellen.

Die Idee des Schildwächterlymphknoten wurde um 1863 von dem deutschen Pathologen und Staatsmann RUDOLPH VIRCHOW umschrieben und tauchte namentlich dann wieder 1923 bei BRAITHWAITE, einem Chirurgen aus Leeds, England auf (4,58). 1960 veröffentlichten GOULD et al. genauere Studien zur Drainage von Parotistumoren (19). 1966 benutzten SAYEGH et al. den Begriff Schildwächterlymphknoten, um den erst drainierenden Lymphknoten der Hoden zu beschreiben (44). CABANAS et al. verwendeten diesen Begriff schließlich auch im Bezug auf die Lymphdrainage ausgehend von Tumoren des Penis, Rektums, Anus, der Brust und der Haut (7). Die eigentliche Bedeutung durch die klinische Bestätigung erlangte das Sentinelnode-Konzept allerdings erst in den 1980er und 1990er Jahren durch Untersuchungen an Melanompatienten. Durch die Injektion durch Vital Blue Dye in das Gebiet des Primärtumors und die darauf folgende Identifizierung der Schildwächterlymphknoten durch injizierte Radionukleide sowie deren Detektion durch Gammasonden. Daraufhin erreichte das Konzept der selektiven Sentinelnode-Biopsie den Durchbruch in der Behandlung von Brustkrebspatienten und anderen Tumorarten, wie zum Beispiel beim Plattenepithelkarzinom oder den Merkelzellkarzinomen.

## 1.9 Technik der Sentinelnode-Biopsie

Der Grundstein für die Technik der Sentinelnode-Biopsie wurde 1993 durch die Arbeit von MORTON et al. am John Wayne Cancer Institute at Saint John's Hospital and Health Center, Santa Monica, Kalifornien, USA, gelegt (32).

Anfangs versuchte man die Sentinelnodes lediglich mit dem injizierten Farbstoff Blue Dye zu detektieren. Die alleinige Verwendung dieses Farbstoffes war dabei aber bald als nicht vollkommen zufrieden stellend in der Detektion der Sentinelnodes beschrieben worden (40). Später verwendete man eine präoperative Lymphszintigraphie, bei der intradermale Injektionen von mit

Technetium<sup>99m</sup> markiertem Antimontrisulfid vorgenommen und anschließend die Lymphknoten biopsiert wurden (1). Dennoch blieben Schwierigkeiten beim exakten Auffinden der gesuchten Sentinelnodes bestehen. Bereits 1995 wurde deshalb von O'Brien et al. eine weitere Verbesserung dieser Technik durch eine intraoperativ verwendete Gammasonde angedacht (36). Die Wichtigkeit dieser Gammasonde sollte später noch durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt werden (14,38,52). Speziell der Kopf-Halsbereich mit seiner engen lymphatischen Vernetzung und der hohen Anzahl an häufig sehr kleinen Lymphknoten stellte von Anfang an eine besondere Herausforderung für die Sentinelnode-Biopsie dar. Doch die Technik der Sentinelnode-Detektion mittels Farbstoff, Szintigraphie und intraoperativer Gammasonde zeigte sich dieser Herausforderung in Untersuchungen gewachsen (8,45,49). Zukünftig wird es mit Sicherheit noch weitere technische Verbesserungen geben, welche die Sentinelnode-Biopsie weiter vorantreiben werden.

Die neuesten Entwicklungen im Bereich des Computertomogramms führten bereits zu ersten Anwendungsversuchen auch für die Sentinelnode-Biopsie. Die "single-photon emission computed tomography", kurz "SPECT" mit integriertem Computertomogramm stellt dabei mittlerweile ein technisches Verfahren dar, das die äußerst exakte anatomische Lage eines Sentinelnode darstellen kann (11,56).

#### 1.10 Therapieentscheidung nach erfolgter Lymphknotendiagnostik

Bei sämtlichen Tumoren, die über die Lymphbahnen metastasieren, hat die Dokumentation des Drainageweges große klinische Bedeutung für Behandlung und Prognose. Die von einem Tumor zuerst drainierten Lymphknoten, die Sentinelnodes oder Schildwächterlymphknoten, stellen dabei die Wächter über den Eingang zu den weiteren Lymphgefäßen und letztlich dem Gesamtkreislauf dar.

Die Therapie richtet sich nach dem Untersuchungsergebnis des Schildwächterlymphknotens.

Bei befallenen Sentinelnode ist das Ziel die rechtzeitige Entfernung eventuell bereits vorhandener Mikrometastasen, die klinisch nicht diagnostiziert werden können. Eine zu späte Lymphadenektomie bei befallenen Lymphknoten beinhaltet das Risiko einer weiteren Metastasenentwicklung und damit einer schlechteren Prognose für den Krankheitsverlauf.

Dem steht eine bei Patienten mit nicht befallenen Lymphknoten unnötig durchgeführte Lymphadenektomie, die Folgeerkrankungen (unter anderem Lymphödeme) hervorruft, gegenüber.

Die Sentinelnode-Biopsie erfüllt die Forderung nach einem minimal-invasiven Verfahren, welches frühzeitig klärt, ob Lymphknotenmetastasen vorliegen. Eine stadiengerechte Therapie und differenzierte Prognostik wird dadurch erst möglich.

Die histologische Untersuchung der Sentinelnodes bringt das eigentliche Ergebnis.

Die Sensitivität der verschiedenen histologischen Verfahren beispielsweise gegenüber Melanozyten ist unterschiedlich. Die Hämatoxylin- und Eosinfärbung sowie die immunhistologische Untersuchung bergen das Risiko falsch-negativer Ergebnisse, da deren Sensitivitäten gegenüber Melanozyten nur mit 1:10.000 bzw. 1:100.000 normalen Zellen angegeben werden. Dagegen können mit der molekularbiologischen Methode der Polymerase-Kettenreaktion molekulare Tumormarker (Tyrosinase als Schlüsselenzym der Melanozyten) in sehr geringen Konzentrationen von 3:10.000.000 nachgewiesen werden (59). Nodale Nävozyten können allerdings bei dieser Methode falsch-positive Quellen darstellen, da sie auf den gleichen Tumormarker ansprechen. Nodale Nävozyten treten zwar vorwiegend bei Melanompatienten auf (in 1,2% der exzidierten Lymphknoten) und äußerst selten (0,1%) bei anderen Karzinomarten, deren Vorhandensein lässt aber keine Rückschlüsse auf bestehende Metastasen zu (9).

Durch eine histopathologische Untersuchung kann das Vorhandensein nodaler Nävozyten ausgeschlossen werden, um mittels Polymerase-Kettenreaktion keine falsch-positiven Ergebnisse zu erhalten.

### 1.11 Fragestellung

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit sollte geklärt werden, ob bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom, Merkelzellkarzinom beziehungsweise Malignem Melanom im Kopf-Halsbereich

1. die Sentinellokalisierung in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisierung eine typische Häufung zeigt
2. ein Zusammenhang zwischen den, von Tumorzellen befallenen beziehungsweise nichtbefallenen, Sentinelnodes und der weiteren Fernmetastasierung erkennbar ist

## 2 Patientengut und Untersuchungsverfahren

### 2.1 Patientengut

In einer retrospektiven Studie gingen Patienten der Hautklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen mit histologisch gesicherter Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms, Merkelzellkarzinoms oder Malignen Melanoms im Kopf-Hals-Bereich ein, die im Zeitraum von 1998-2005 eine Sentinelnode-Biopsie an der Tübinger Universitäts-Hautklinik erfahren hatten.

Die Studie wurde von der Tübinger Ethikkommission genehmigt. Die Patientendaten entstammten dem Tumorregister-Archiv der Tübinger Universitäts-Hautklinik und wurden im Zeitraum von Dezember 2005 bis November 2007 erfasst.

Für Patientenalter und -geschlecht bestanden keine Einschränkungen. Das Untersuchungsgut umfasste 143 Patienten. Davon waren 22 Patientenfälle eines Plattenepithelkarzinoms, 2 Patientenfälle eines Merkelzellkarzinoms und 119 Patientenfälle eines Malignen Melanoms.

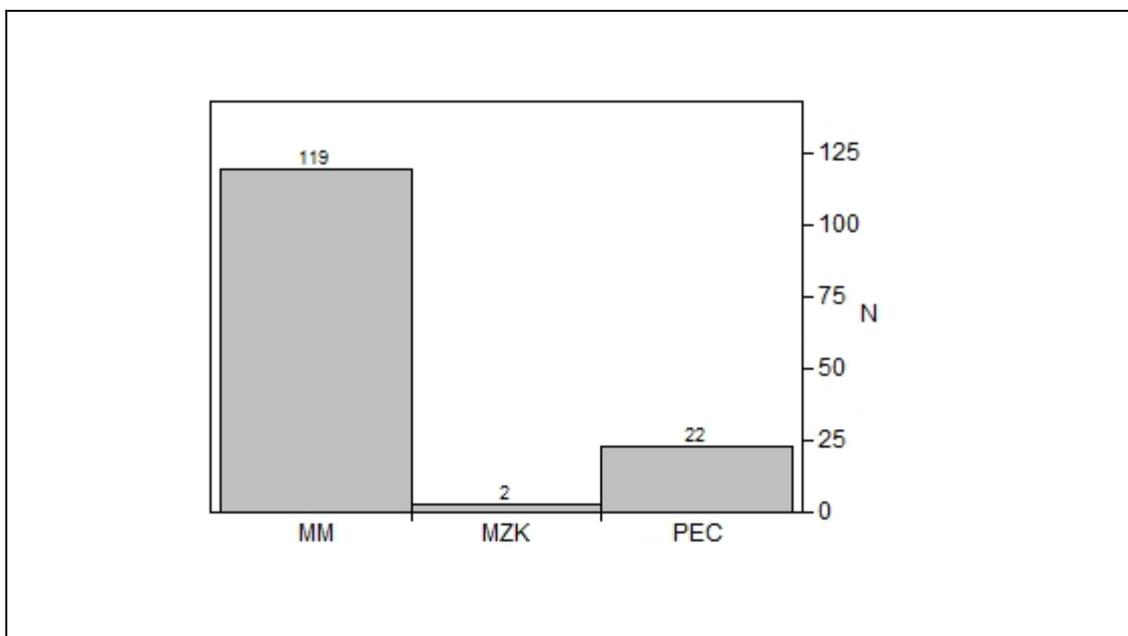


Abbildung 1 Jeweilige Anzahl der untersuchten Malignen Melanome (MM), Merkelzellkarzinome (MZK) und Plattenepithelkarzinome (PEC).

Es waren 48 (33%) Patienten weiblich und 97 (67%) Patienten männlich.

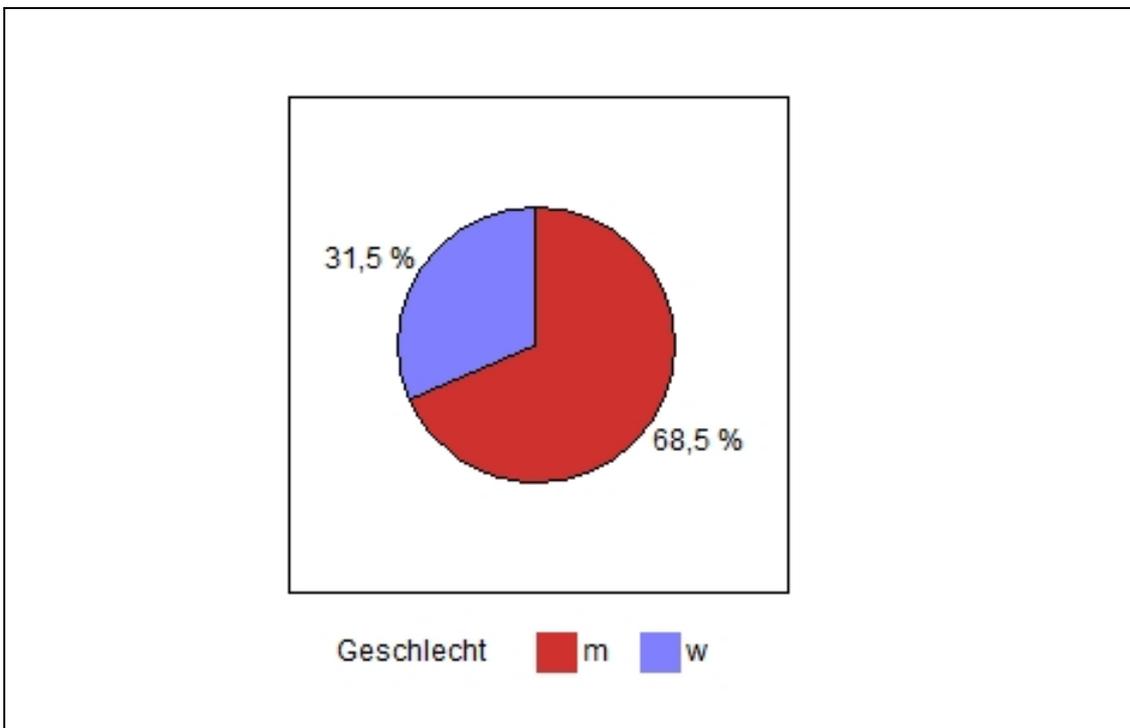


Abbildung 2 Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

Das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstoperation betrug 64,8 Jahre, wobei der jüngste Patient 22 Jahre und der älteste Patient 88 Jahre alt waren.

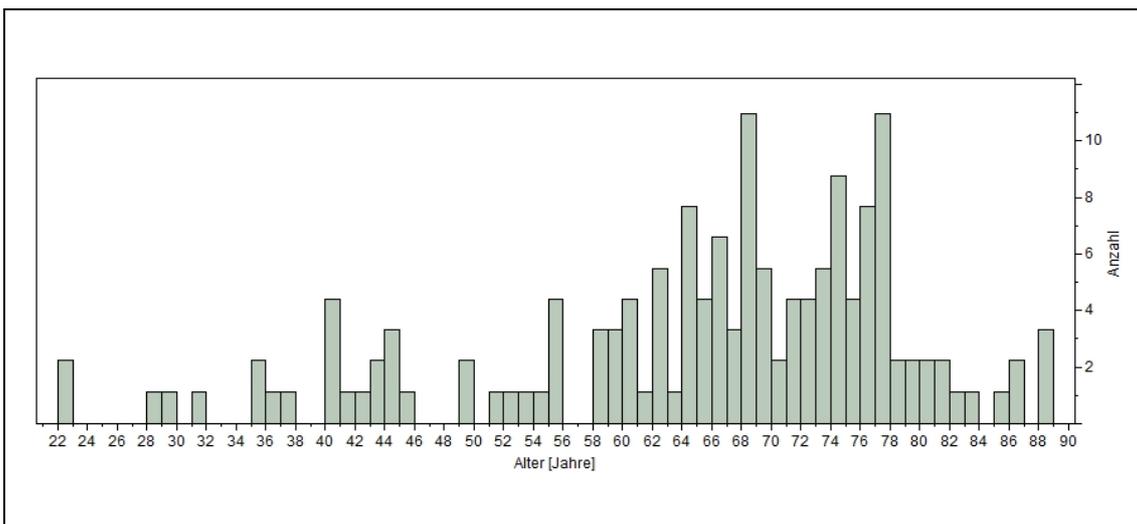


Abbildung 3 Altersverteilung der untersuchten Patienten bei Erstoperation.

## 2.2 Erhobene Daten

Für die vorliegende Studie wurden folgende Parameter aus den Patientenakten vorerst handschriftlich in einem Formblatt festgehalten (siehe Abbildung 4).

Alle erhobenen und berechneten Daten wurden in einer eigens angefertigten Excel-Datei festgehalten und später für die statistische Auswertung herangezogen.

### 1.) Patientenname und Geburtsdatum

#### 2.) Erstoperation:

Als Erstoperation wurde die Exzision des Primärtumors definiert.

#### 3.) Alter bei Erstoperation:

Zur Berechnung des Alters wurde das Geburtsdatum der Patienten von dem Datum der Exzisionsoperation subtrahiert. Die Angabe erfolgte in Jahren.

#### 4.) Tumorentität

Die Plattenepithelkarzinome wurden nach der Stadieneinteilung der AJCC (American Joint Committee on Cancer) von 2001 erfasst. Die Merkelzellkarzinome wurden anhand ihrer Tumordicke registriert. Die Malignen Melanome wurden nach der TNM-Regel der AJCC (American Joint Committee on Cancer) von 2001 histologisch differenziert.

#### 5.) Tumordicke

Die Tumordicke wurde jeweils gesondert festgehalten.

#### 6.) Tumordurchmesser

Der Tumordurchmesser wurde, wenn möglich, mit angegeben.

#### 7.) Narbenlänge nach Tumorentfernung

Die Narbenlänge nach der Tumorentfernung wurde in Millimetern registriert.

### 8.) Sentinellokalisierung

Die Sentinellokalisierung wurde jeweils herausgefunden, um spätere Abhängigkeiten von der Primärtumorlokalisierung festzuhalten und graphisch darzustellen.

### 9.) Sentinelbefall

Die Metastasierung des Sentinelnode wurde als positiver Befall und dessen Tumorfreiheit als negativer Befall gewertet.

### 10.) Metastasierung

Die Metastasierung wurde in ihren genauen Lokalisationen dokumentiert und in mit Tumorzellen befallenem Sentinelnode und Fernmetastasen unterschieden.



## 2.3 Regioneneinteilung

### 2.3.1 Regioneneinteilung bei der Datenerfassung

Zunächst wurde die Kopf-Halsregion in ihre anatomischen Regionen unterteilt und graphisch dargestellt. Die anatomische Unterteilung in Regionen wurde folgendermaßen vorgenommen:

#### 1.) Regio frontalis

Diese Region bezeichnet die Stirngegend und grenzt lateral an die Parietal- (2) und Temporalregion(4) sowie kaudal an die Regio zygomatica(9), orbitalis(7) und nasalis(6) an.

#### 2.) Regio parietalis links

#### 3.) Regio parietalis rechts

Diese Gegend ist das Areal über dem Scheitelbein und ist benachbart zur Regio frontalis(1), occipitalis(3) und temporo-auricularis (8).

#### 4.) Regio orbitalis links

#### 5.) Regio orbitalis rechts

Diese Region bezeichnet die Orbita bedeckende Zone und grenzt an die Regio frontalis(1), zygomatica(7), infraorbitalis(6) und nasalis(4).

#### 6.) Regio nasalis zentral

Dieser Begriff umschreibt das die Nase bedeckende Gebiet, das sich anschließt an die Regio frontalis(1), orbitalis(3), infraorbitalis(6) und oralis(9).

#### 7.) Regio nasalis lateralis links

#### 8.) Regio nasalis lateralis rechts

Hiermit wird der seitliche Nasenrücken mitsamt Nasenflügel beschrieben, wobei sich das umschriebene Gebiet ebenso anschließt an die Regio frontalis(1), orbitalis(3), infraorbitalis(6) und oralis(9).

#### 9.) Regio infraorbitalis links

#### 10.) Regio infraorbitalis rechts

Diese Gegend ist das Areal unter der Orbita und ist benachbart zur Regio orbitalis(3), zygomatica(7), buccalis(6), nasalis(4) und nasalis lateralis(5).

#### 11.) Regio zygomatica links

#### 12.) Regio zygomatica rechts

Hiermit wird das Gebiet benannt, das die Jochbeingegend umfasst und in Nachbarschaft zur Regio frontalis(1), temporo-auricularis(8), parotideomasseterica (12), buccalis(11), infraorbitalis(6), und orbitalis(3) steht.

#### 13.) Regio temporo-auricularis links

#### 14.) Regio temporo-auricularis rechts

Dieses Areal umfasst den Bereich über der Schläfenbeinschuppe sowie das Ohr und grenzt an die Regio parietalis(2), occipitalis(26+27), mastoidea(13), parotideomasseterica(12) und zygomatica(7).

#### 15.) Regio oralis centralis

Dieses Areal umfasst die Region um die Mundspalte und grenzt an die Regio nasalis(4+5) und mentalis(13).

#### 16.) Regio oralis lateralis links

#### 17.) Regio oralis lateralis rechts

Dieses Areal umfasst die Region um die Mundwinkel und grenzt an die Regio buccalis(11) und mentalis lateralis(15).

#### 18.) Regio buccalis links

#### 19.) Regio buccalis rechts

Mit diesem Bereich ist die Region der Wangengegend gemeint. In Nachbarschaft dazu steht die Regio infraorbitalis(6), zygomatica(7), parotideomasseterica(12), das Trigonum submandibulare(18), die Regio mentalis lateralis(15) und oralis lateralis(10).

#### 20.) Regio parotideomasseterica links

#### 21.) Regio parotideomasseterica rechts

Dieser Begriff umschreibt das Feld über der Glandula parotis und dem musculus masseter. Es schließt sich an die Regio zygomatica(7), temporo-auricularis(8), buccalis(6) und das Trigonum submandibulare(18) an.

#### 22.) Regio mastoidea links

#### 23.) Regio mastoidea rechts

Mit diesem Bereich ist die Region über dem Processus mastoideus gemeint. Sie liegt in Nachbarschaft zur Regio temporo-auricularis(8), parietalis(2),

occipitalis(26+27), Regio cervicalis lateralis(23) und Regio sternocleidomastoidea(20).

#### 24.) Regio mentalis

Diese Region bezeichnet die Kinngegend und grenzt an die Regio oralis(9) sowie an das Trigonum submentale(16).

#### 25.) Regio mentalis lateralis links

#### 26.) Regio mentalis lateralis rechts

Die hiermit gemeinte seitliche Kinngegend grenzt an die Regio oralis lateralis(10), die Regio buccalis (11) und das Trigonum submentale laterale (17) an.

#### 27.) Trigonum submentale

Diese Gegend ist das Dreieck unter dem Kinn zwischen dem Zungenbein und den beiden vorderen Digastrikusbäuchen. Benachbart ist dieses Dreieck mit der Regio mentalis(14) sowie mit dem Trigonum submandibulare(18) und dem Trigonum musculare(21).

#### 28.) Trigonum submentale laterale links

#### 29.) Trigonum submentale laterale rechts

Hierbei handelt es sich um die seitlichen Anteile des Trigonum submentale(16).

#### 30.) Trigonum submandibulare links

#### 31.) Trigonum submandibulare rechts

Hiermit wird das Gebiet zwischen den Bäuchen des Musculus digastricus und dem Unterkiefer benannt. Es schließt sich an die Regio mentalis lateralis(15) und das Trigonum caroticum(19) sowie an das Trigonum submentale laterale(17) an.

#### 32.) Trigonum caroticum links

#### 33.) Trigonum caroticum rechts

Mit diesem Bereich ist die Region zwischen dem Musculus sternocleidomastoideus, dem hinteren Digastrikusbauch und dem venter superior musculi omohyoidei gemeint. In unmittelbarer Nachbarschaft befindet sich das Trigonum submandibulare laterale (17), das Trigonum musculare laterale(22), sowie die Regio sternocleidomastoidea(20).

#### 34.) Regio sternocleidomastoidea links

#### 35.) Regio sternocleidomastoidea rechts

Dieser Begriff umschreibt das Gebiet auf dem Musculus sternocleidomastoideus, das sich anschließt an das Trigonum caroticum(19), die Regio mastoidea(13), die Regio cervicalis lateralis(23) und die Fossa supraclavicularis major(24) und minor(25).

#### 36.) Trigonum musculare

Dieses Areal umfasst den Zwischenraum zwischen der Medianlinie, dem Vorderrand des Musculus sternocleidomastoideus und des Musculus omohyoideus. Angrenzend sind das Trigonum submentale(14) und die Regio sternocleidomastoidea(18).

#### 37.) Trigonum musculare laterale links

#### 38.) Trigonum musculare laterale rechts

Hierbei handelt es sich um die seitlichen Anteile des Trigonum musculare(21).

#### 39.) Regio cervicalis lateralis links

#### 40.) Regio cervicalis lateralis rechts

Diese Region bezeichnet den Raum zwischen der Clavicula, dem Vorderrand des Musculus trapezius und dem Hinterrand des Musculus sternocleidomastoideus. Angrenzend befinden sich die Fossa supraclavicularis major(24) und die Regio sternocleidomastoidea(20).

#### 41.) Fossa supraclavicularis major links

#### 42.) Fossa supraclavicularis major rechts

Die Fossa supraclavicularis major ist die Hauteinsenkung über dem Trigonum omoclaviculare. Eingegrenzt wird sie von der Regio sternocleidomastoidea(20), der Regio cervicalis lateralis(23) und der Clavicula.

#### 43.) Fossa supraclavicularis minor links

#### 44.) Fossa supraclavicularis minor rechts

Hierbei handelt es sich um das Grübchen zwischen dem sternalen und clavicularen Ursprung des Musculus sternocleidomastoideus.

#### 45.) Regio occipitalis superior

Dieses Areal erstreckt sich über das Hinterhauptsbein und grenzt an die Regio parietalis(2), die Regio temporo-auricularis(8) und die Regio occipitalis inferior(27).

#### 46.) Regio occipitalis inferior

Dieses Gebiet über dem Hinterhauptsbein grenzt an die Regio occipitalis superior(26), die Regio temporo-auricularis(8), die Regio mastoidea(13), Regio cervicalis lateralis(23) und die Regio cervicalis posterior(28).

#### 47.) Regio cervicalis posterior

Dies ist die Nackengegend und wird begrenzt durch die Regio occipitalis inferior(27) und die Regio cervicalis lateralis(23).

Das graphische Schema (Abbildung 5) wurde den untersuchten Regionen entsprechend eigens mit dem Programm Adobe Photoshop, Adobe Systems Inc., erstellt.

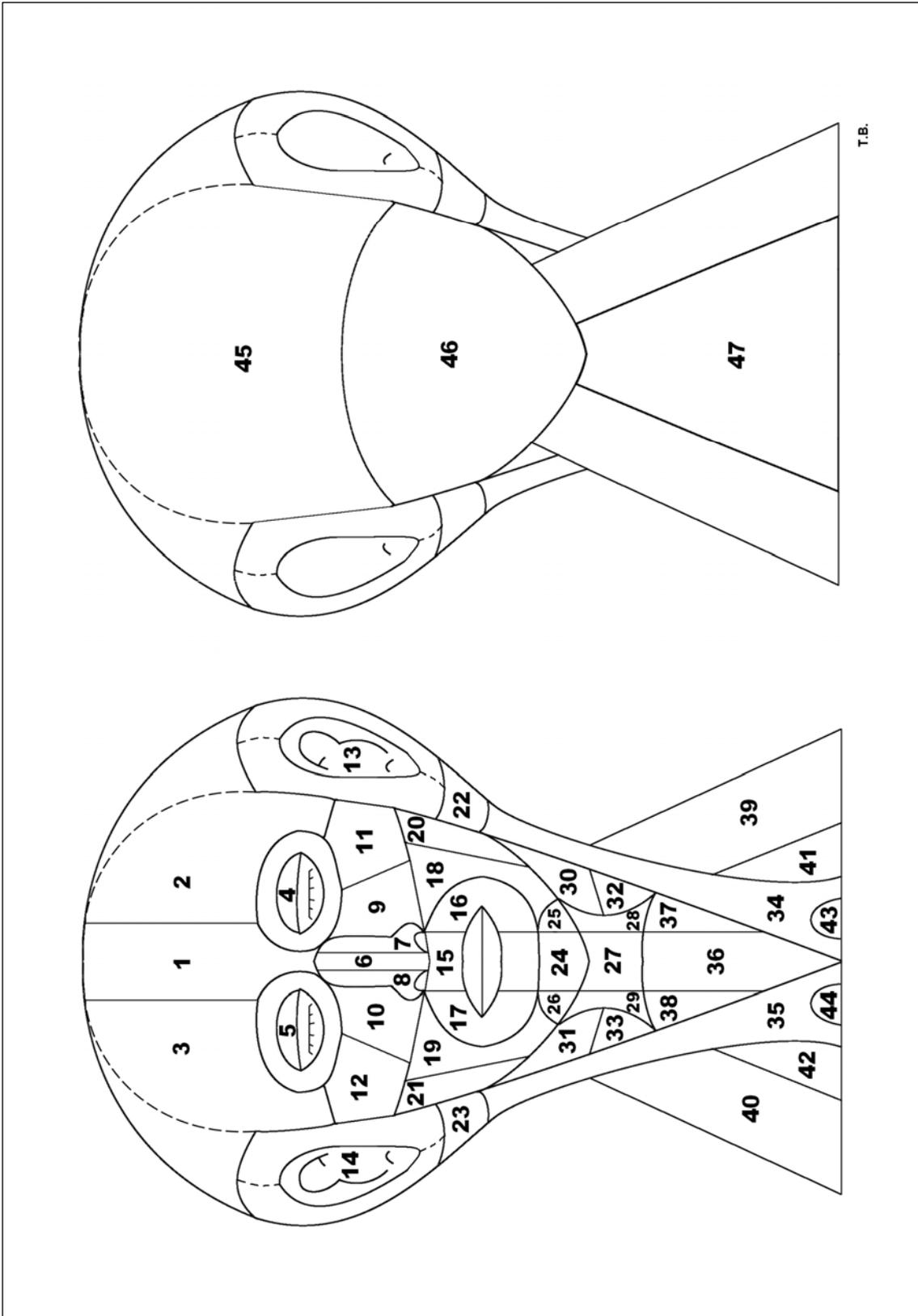


Abbildung 5 *Detail-Regionenschema der Kopf-Halsregion bei der Datenerfassung.*

### 2.3.2 Regioneneinteilung bei der statistischen Auswertung

Folgende anatomische Regionen wurden für die statistische Auswertung definiert beziehungsweise zusammengefasst:

Regionen bei der statistischen Auswertung	Regionen bei der Datenerfassung
1	1.) Regio frontalis
2A	2.) Regio parietalis links
2B	3.) Regio parietalis rechts
3	4.) Regio orbitalis links
	5.) Regio orbitalis rechts
	6.) Regio nasalis zentral
	7.) Regio nasalis lateralis links
	8.) Regio nasalis lateralis rechts
	9.) Regio infraorbitalis links
	10.) Regio infraorbitalis rechts
	11.) Regio zygomatica links
	12.) Regio zygomatica rechts
4A	13.) Regio temporo-auricularis links
	22.) Regio mastoidea links
4B	14.) Regio temporo-auricularis rechts
	23.) Regio mastoidea rechts
5	15.) Regio oralis centralis
	16.) Regio oralis lateralis links
	17.) Regio oralis lateralis rechts
	24.) Regio mentalis
	25.) Regio mentalis lateralis links
	26.) Regio mentalis lateralis rechts
6A	18.) Regio buccalis links

	20.) Regio parotideomasseterica links
6B	21.) Regio parotideomasseterica rechts
	19.) Regio buccalis rechts
7	27.) Trigonum submentale
	36.) Trigonum musculare
7A	28.) Trigonum submentale laterale links
	30.) Trigonum submandibulare links
	32.) Trigonum caroticum links
	34.) Regio sternocleidomastoidea links
	37.) Trigonum musculare laterale links
	39.) Regio cervicalis lateralis links
	41.) Fossa supraclavicularis major links
43.) Fossa supraclavicularis minor links	
7B	29.) Trigonum submentale laterale rechts
	31.) Trigonum submandibulare rechts
	33.) Trigonum caroticum rechts
	35.) Regio sternocleidomastoidea rechts
	38.) Trigonum musculare laterale rechts
	40.) Regio cervicalis lateralis rechts
	42.) Fossa supraclavicularis major rechts
44.) Fossa supraclavicularis minor rechts	
8	45.) Regio occipitalis superior
	46.) Regio occipitalis inferior
	47.) Regio cervicalis posterior

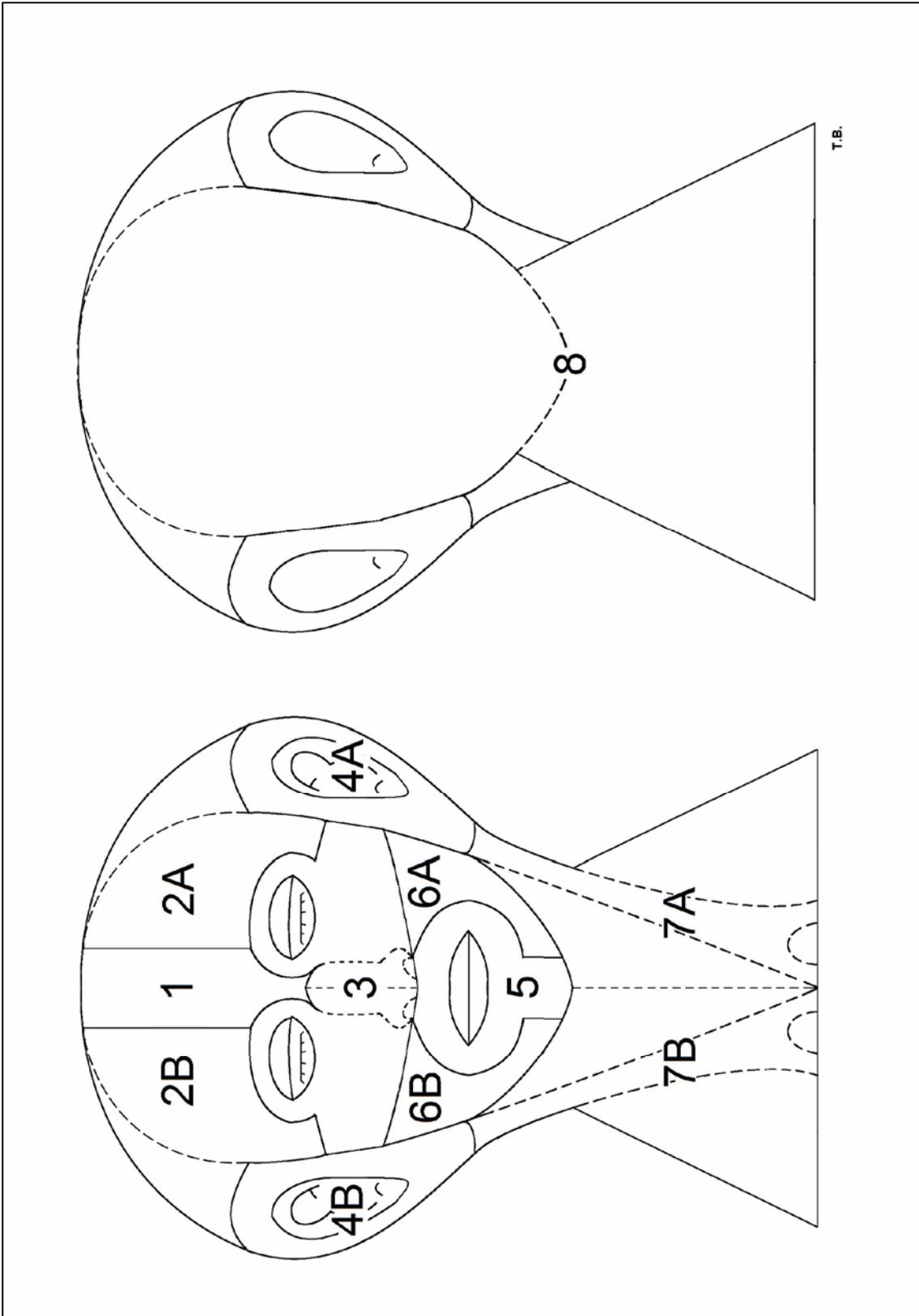


Abbildung 6 Statistik-Regionenschema der Kopf-Halsregion für die statistische Auswertung.

## 2.4 Lymphabstromgebiet und Gewinnung des Sentinelnodes

Um den Lymphabfluß aus dem Tumorgebiet und den Schildwächterlymphknoten, in welche der Tumor drainiert, darzustellen, wurde präoperativ eine Lymphabflußszintigraphie durchgeführt.

Dabei wurden 100MBq eines mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Nanokolloids um den Primärtumor, beziehungsweise wenn dieser bereits entfernt worden war, um die Exzisionsnarbe herum intrakutan injiziert. Dies wurde in der Regel am Vortag der Operation durchgeführt.

Bei Sentinelnode-Biopsie innerhalb der nächsten 24 Stunden injizierte man 50MBq. Anschließend wurde unter Abdeckung der Injektionsstellen mit einer Bleiplatte eine dynamische Sequenzszintigraphie mittels eines Parallel-Lochkollimators (Diacam, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Die erste lokalisierbare Anreicherung der radioaktiven Nanokolloide wurde als Sentinelnode gewertet und in 2 Ebenen auf der Haut markiert.

Die initiale Bilderfassung gab Aufschluss über die Abflussrichtung wie auch Zahl und Verlauf der einzelnen Lymphbahnen (dynamische Lymphabstromszintigraphie). Schließlich reicherte sich der Tracer in einem oder mehreren Sentinelnodes an, wobei nach den statischen Aufnahmen die Projektion des oder der Sentinelnodes auf der Haut markiert werden konnte.

Die Sentinelnode-Biopsie wurde in der Regel in Tumeszenz-Lokalanästhesie durchgeführt. Sie fand meist mit der (Nach-)Exzision des Primärtumors mit gleichzeitiger plastischer Deckung statt. Durch die präoperative perkutane Messung mit der Gammasonde konnte die Lokalisation des Sentinelnode besser eingegrenzt werden, da es, oft lagerungsbedingt, zu Inkongruenzen mit der lymphabstromszintigraphisch festgelegten Markierung kommen kann.

Etwa 5–10 min präoperativ wurden dann 0,5–2 ml des lymphgängigen Farbstoffes Patentblau V (Byk Gulden, Konstanz) intrakutan um den Primärtumor/die Exzisionsnarbe injiziert. Am markierten Hautareal wurde schließlich über einen wenige Zentimeter messenden Hautschnitt der Sentinel Node aufgesucht.

Die Lokalisierung des SN geschah intraoperativ mittels einer handgeführten Gamma-Sonde (C-Trak, CareWise, Morgan Hill, CA, USA). Als Sentinelnodes

wurden jene Lymphknoten entfernt, welche die höchste Radioaktivität in vivo im Vergleich zum umliegenden Gewebe aufwiesen. Ein weiteres Erkennungszeichen war die Blaufärbung.

Nach Exstirpation des Sentinelnode half die Gammasonde bei der Kontrolle des Operationsfeldes, um gegebenenfalls weitere Sentinelnodes, die ebenfalls exzidiert werden sollten, darzustellen. Hatte die Lymphabflußszintigraphie mehrere drainierende Lymphknotenregionen identifiziert, so wurden aus jedem dieser Lymphknotenbezirke ein oder mehrere Sentinelnodes gewonnen.

War ein Sentinelnode histologisch positiv, so wurde bei diesen Patienten das gesamte Lymphknotengebiet, aus dem dieser Sentinelnode stammte, ausgeräumt.

## 2.5 Statistisches Auswertung der erhobenen Daten

Die vorliegende Dissertation wurde anhand von Patientendaten aus dem Archiv der Hautklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen verfasst.

Der Zeitraum der Exzisionen an Melanom-, Plattenepithelkarzinom- und Merkelzellkarzinompatienten erstreckte sich von 1997 bis 2005, die Nachkontrollen wurden bis 2007 einbezogen.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Programms JMP (Fa. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, Version 7.0) am Institut für Medizinische Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen. Durchgeführt wurden die Analysen von Herrn Professor Dr. Klaus Dietz, Direktor des Instituts.

Der Zusammenhang zwischen Tumorursprüngen und Sentinellokalisationen sowie Sentinelbefall und Metastasierung wurde mit Hilfe von Kontingenztafelanalysen beurteilt und mit Mosaikplots graphisch dargestellt. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde dabei anhand der p-Werte überprüft und beurteilt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Detailansichten

Alle drei Tumorarten zusammen mit ihren entsprechenden Sentinelnodes ergeben folgende Abbildung 7. Die ursprünglichen Tumorregionen wurden dabei mit einer Zahl in zugeordnetem Farbkreis versehen und die daraus folgenden Sentinelnodes einzeln mit entsprechend gefärbter Zahl dargestellt.

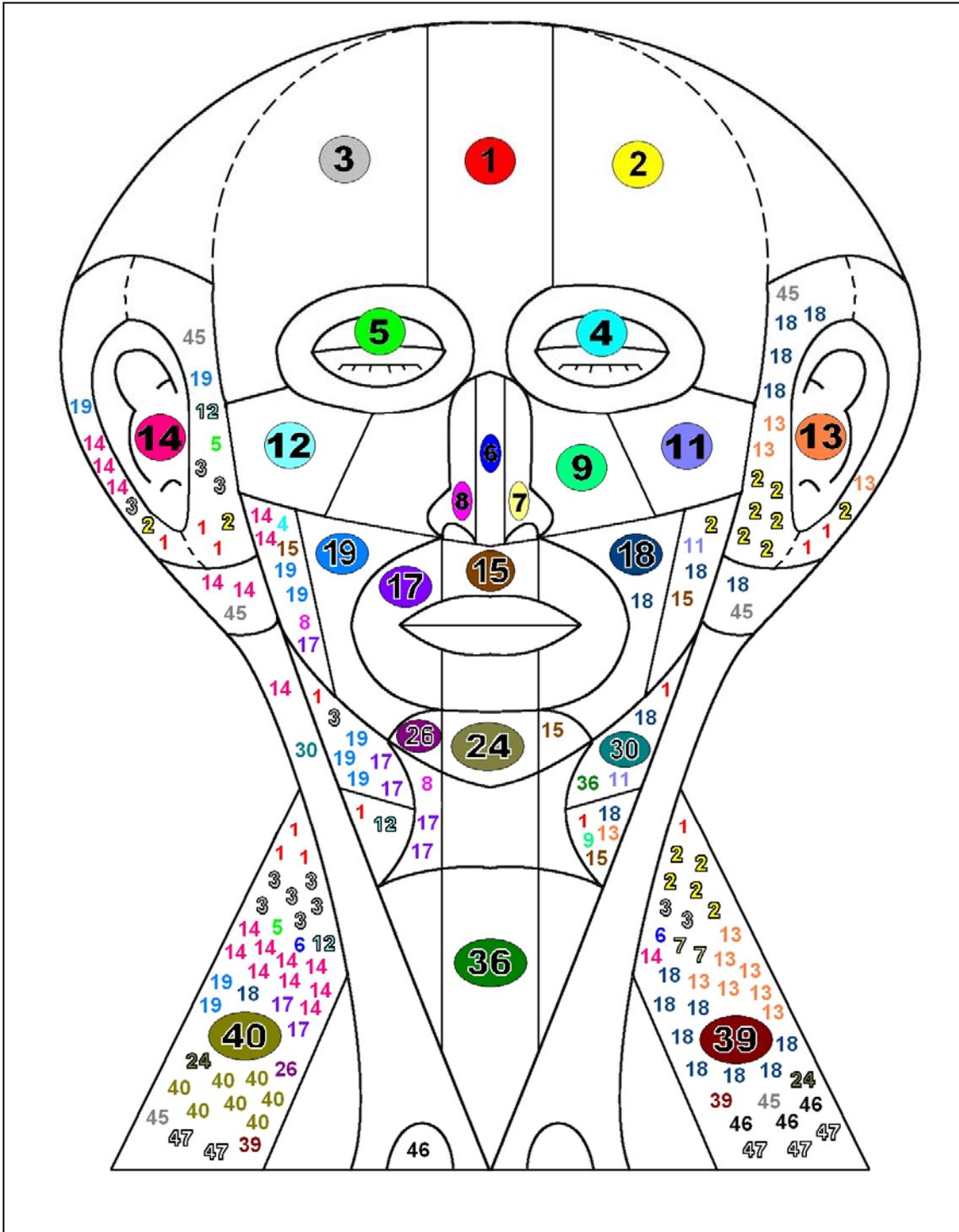


Abbildung 7 Anteriore Gesamtdarstellung der malignen Melanome, Plattenepithelkarzinome und Merkelzellkarzinome und ihrer zugehörigen Sentinelnodes.

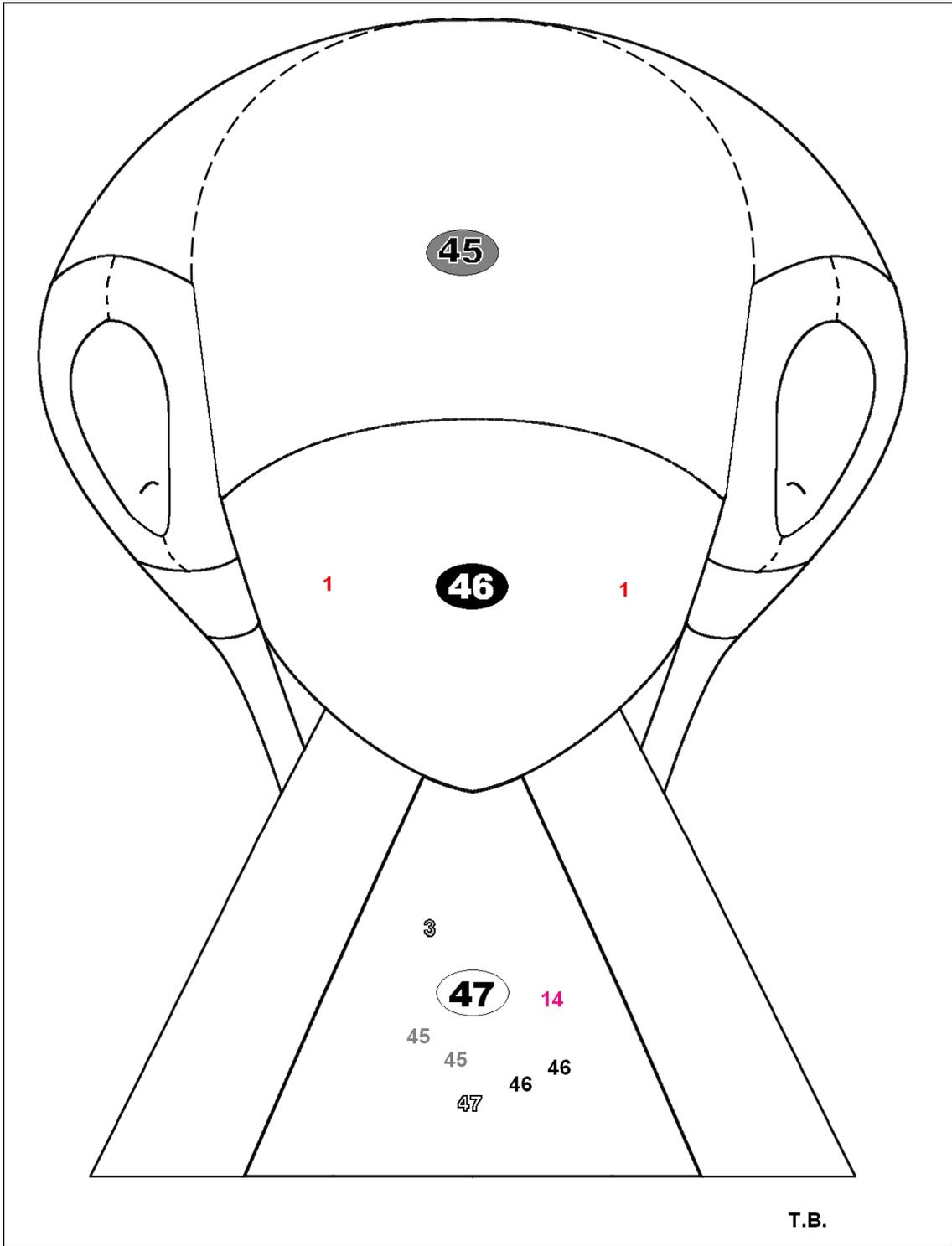


Abbildung 8 Posteriore Gesamtdarstellung der malignen Melanome, Plattenepithelkarzinome und Merkelzellkarzinome und ihrer zugehörigen Sentinelnodes.

### 3.2 Statistische Darstellung aller Tumorarten

In diesem Kapitel werden alle drei Tumorarten Malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom und Merkelzellkarzinom gemeinsam betrachtet und mit ihren zugehörigen Sentinelnodes dargestellt.

Um die statistischen Kriterien zu erfüllen, wurde eigens ein statistisches Schema aus Überregionen gebildet, das die Regionen des Detailschemas anhand der Abbildung 6 aus Kapitel 2 „Patientengut und Untersuchungsmethoden“ zusammenfasst.

#### 3.2.1 Verteilung aller Sentinellokalisationen

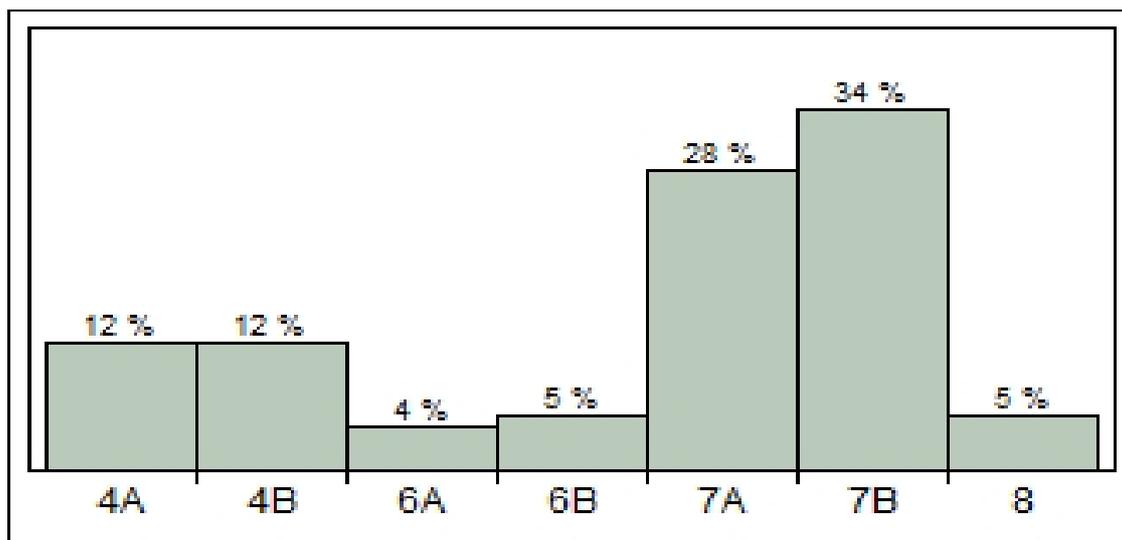


Abbildung 10 *Prozentuale Verteilung aller Sentinelnodes auf die anatomischen Kopf-Halsregion (siehe Kapitel 2.3.2 und Abbildung 6).*

Die Verteilung aller Sentinellokalisationen der drei Tumorarten Malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom und Merkelzellkarzinom erstreckte sich auf sieben Regionen. Diese sind im Wesentlichen die Aurikulärregion links und rechts (4A und 4B), die Parotisregion links und rechts (6A und 6B), die Cervikalregion links und rechts (7A und 7B) und die Occipital- und posteriore Cervikalregion (8). Am häufigsten mit 34% aller Fälle traten die Sentinelnodes

cervikal links auf, gefolgt von 28% cervikal rechts. Der Hals war also mit 64% insgesamt und damit über zwei Drittel der Fälle das Hauptlokalisationsgebiet der Sentinelnodes im Kopf-Hals-Gebiet. Darauf folgte mit jeweils 12% zu gleichen Teilen die Aurikulärregion links beziehungsweise rechts. 5% der Sentinelnodes konnten in der rechten Parotisregion und ebenfalls 5% der Sentinelnodes in der Occipital- und posterioren Cervikalregion lokalisiert werden. Lediglich 4 % aller Sentinelnodes befanden sich in der Parotisregion links.

### 3.2.2 Einzelne Tumorregionen mit ihren zugehörigen Sentinelodelokalisationen

Die Lokalisation der Sentinelnodes in Abhängigkeit von der Primärtumorregion wird im Folgenden dargestellt.

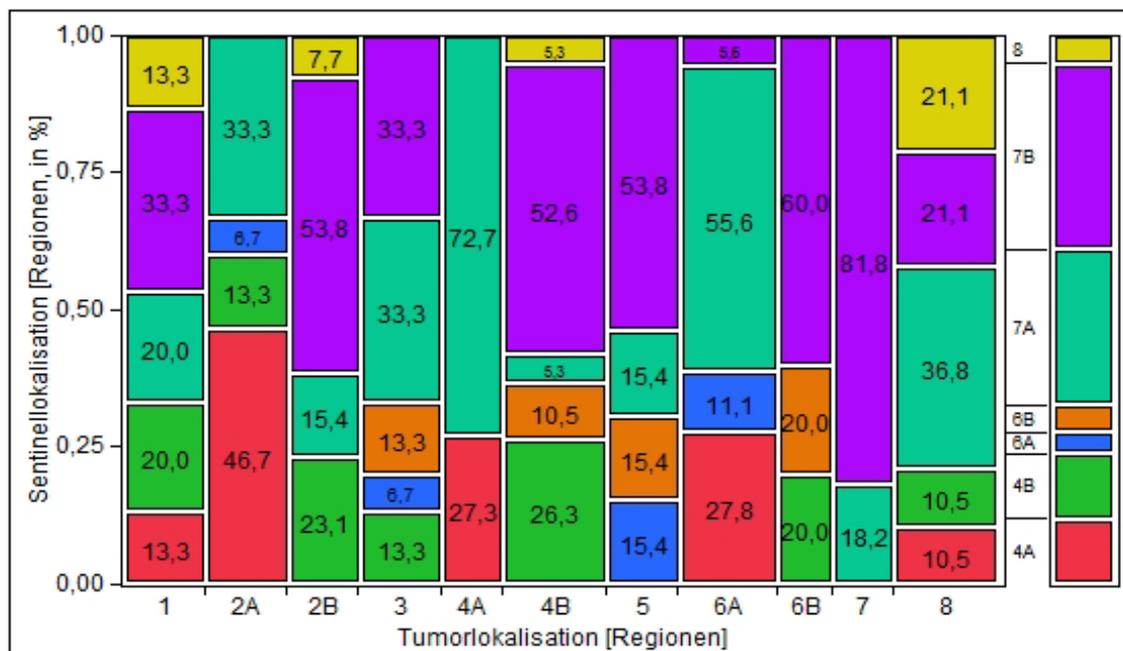


Abbildung 11 Gesamtübersichtsmosaikplot der Sentinelodelokalisationen in Abhängigkeit von den Primärtumorregionen

In den folgenden Graphiken wird die statistische Verteilung der zu den Tumoren gehörenden Sentinelnodes für jede einzelne Tumorregion gezeigt. Die Abhängigkeit der entsprechenden Tumor- und Sentinellokalisationen konnte durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test mit  $p < 0.0001$  als signifikant belegt werden.

Abbildung 12 beinhaltet die Tumorregion 1 (Regio frontalis) mit ihren zugehörigen Sentinelnodes. Mit 33,3% und damit einem Drittel aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical rechts (Regio 7B) auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die rechte Halsseite. Darauf folgte mit 20 % aller zugehörigen Sentinelnodes der Bereich cervical links (Regio 7A) und mit ebenfalls 20% der Bereich aurikulär rechts (Regio 4B). Danach schloss sich die Region aurikulär links (Regio 4A) mit 13,3% an und mit ebenfalls 13,3% die Regio occipitalis und cervicalis posterior (Regio 8).

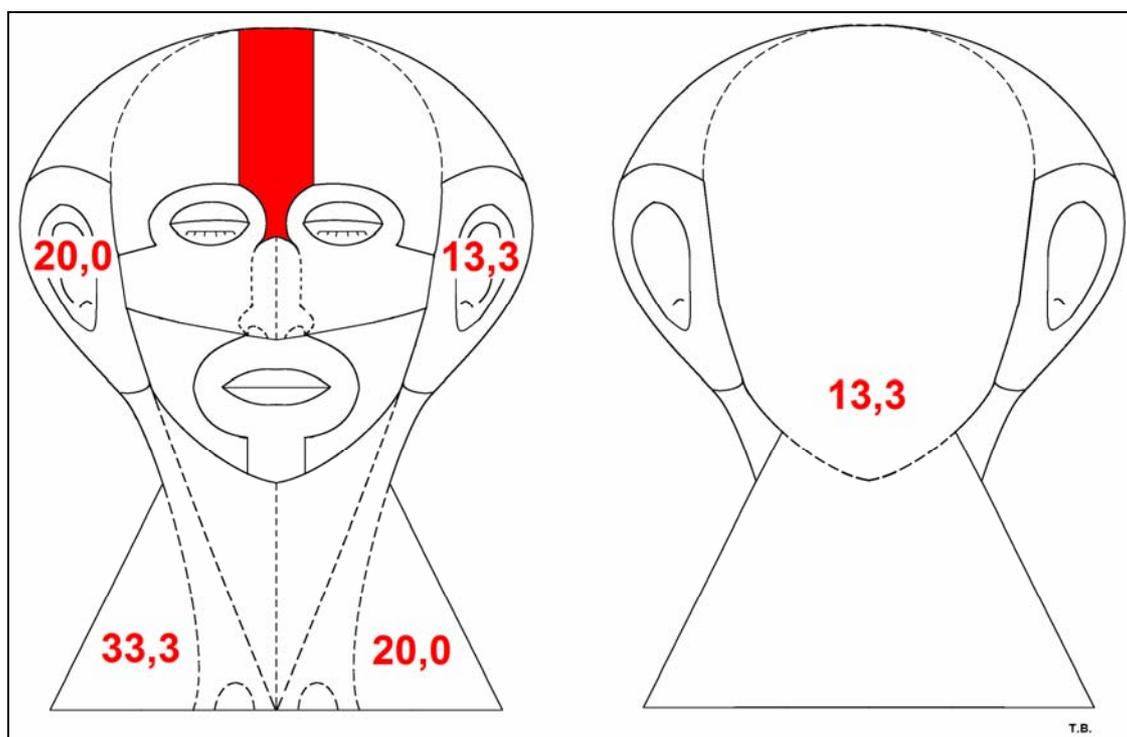


Abbildung 12 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio frontalis (rot).

Abbildung 13 zeigt die Tumorregion 2A (Regio Parietalis links) und ihre abhängig aufgetretenen. Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier aurikulär links (Regio 4A) mit 46,7% aller auftretenden Sentinelnodes. Am zweithäufigsten sammelten sich die Sentinelnodes mit 33,3% cervical links (Regio 7A). Die restlichen Sentinelnodes traten mit 13,4% in den Regionen aurikulär rechts und mit 6,7% in der Regio bucco-masseterico-parotidea links (Regio 6A) auf.

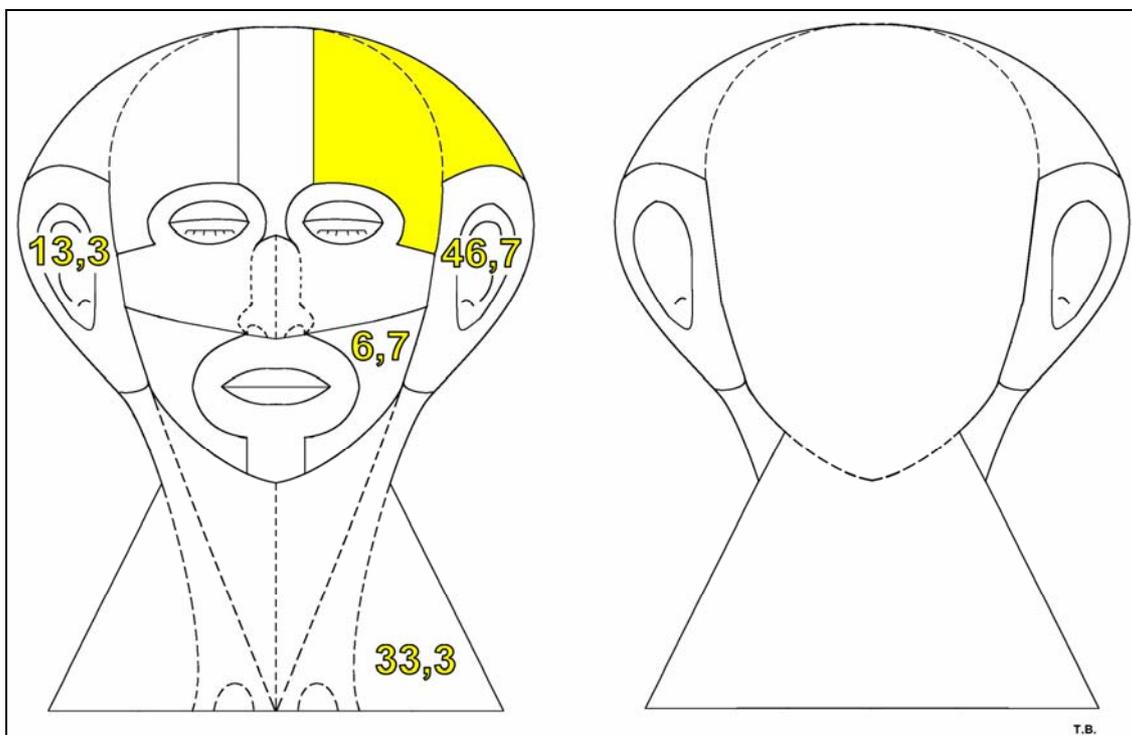


Abbildung 13 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio parietalis links (gelb).

Abbildung 14 beinhaltet die Tumorregion 2B (Regio parietalis rechts) mit ihren zugehörigen Sentinelnodes. Mit 53,8% und damit über der Hälfte aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical rechts (Regio 7B) auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die rechte Halsseite. Darauf folgte mit 23,1% aller zugehörigen Sentinelnodes der Bereich aurikulär rechts (Regio 4B) sowie mit 15,4% die Region cervical links (Regio 7A). Geringere Fallzahlen konnten dann noch mit 7,7% in der Regio occipitalis und cervicalis posterior (Regio 8) festgestellt werden.

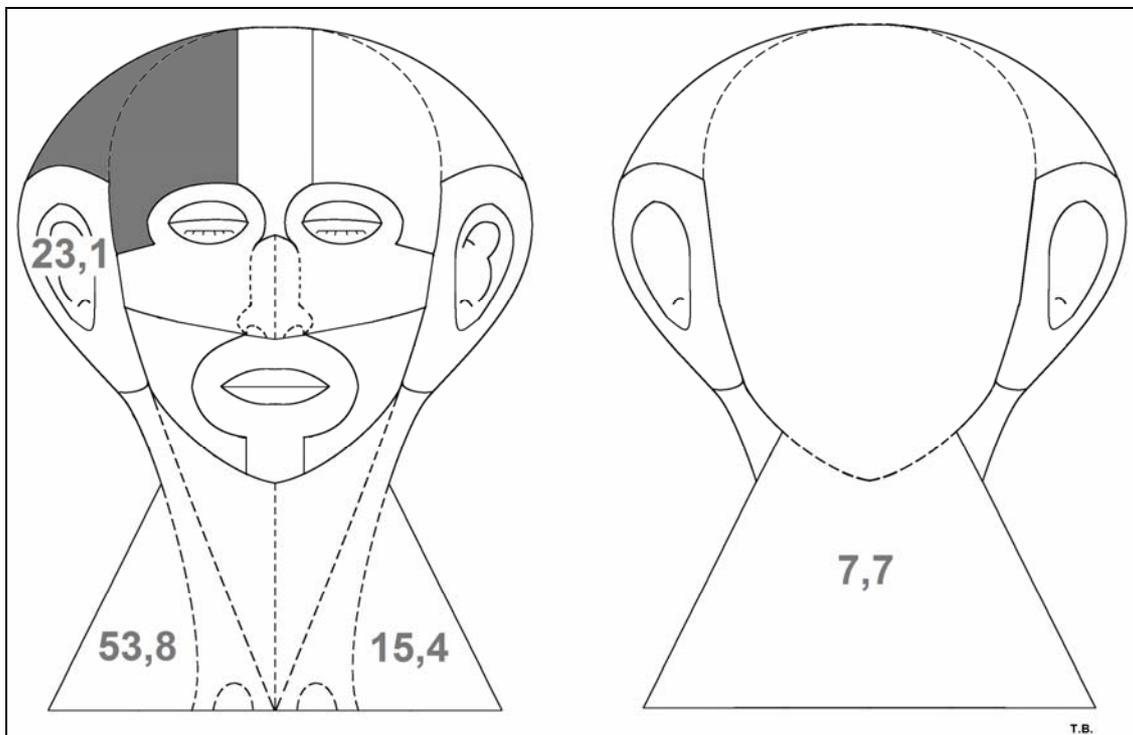


Abbildung 14 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio parietalis rechts (grau).

Abbildung 15 zeigt die Tumorregion 3 (Regio orbitalis, infraorbitalis, nasalis und zygomatica) und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes. Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier mit jeweils 33,3% cervical links (Regio 7A) und cervical rechts (Regio 7B). Damit sammelten sich die auftretenden Sentinellokalisationen zu jeweils einem Drittel in den beiden Halsseiten. Am zweithäufigsten traten die Sentinelnodes mit 13,3% aurikulär rechts (Regio 4B) und 13,3% in der Regio bucco-masseterico-parotidea rechts (Regio 6B) auf. Die restlichen Sentinelnodes waren mit 6,7% in der Regio bucco-masseterico-parotidea links zu finden.

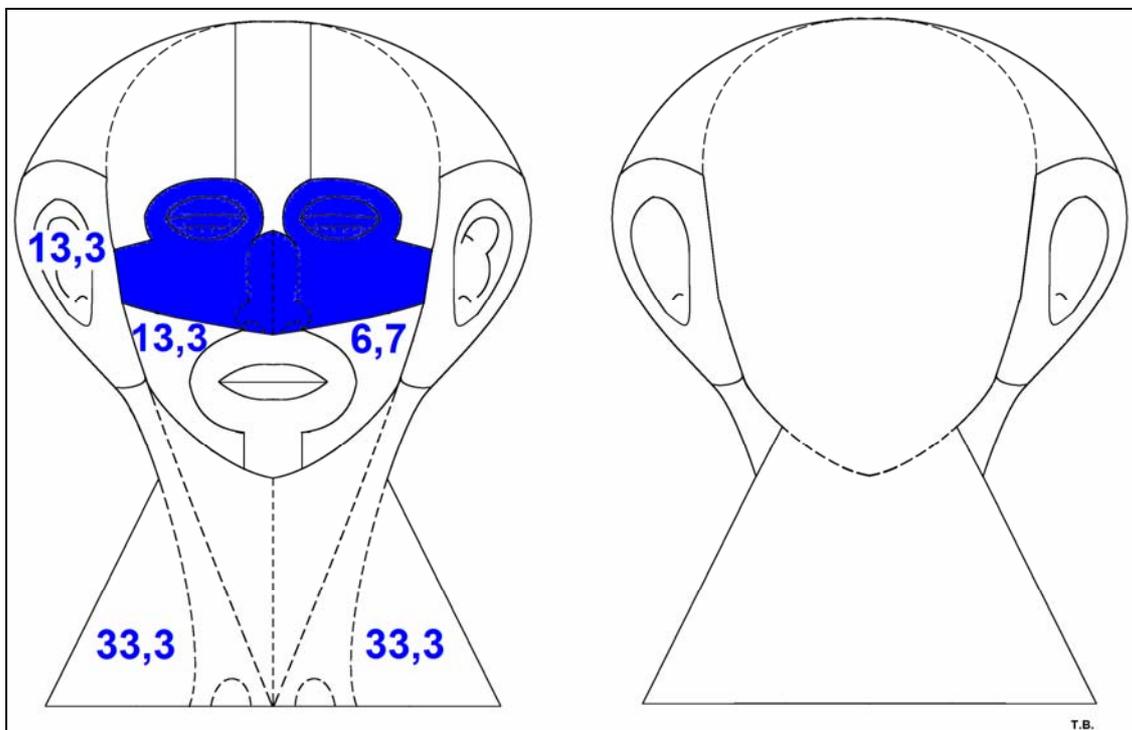


Abbildung 15 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio orbitalis, infraorbitalis, nasalis und zygomatica (blau).

Abbildung 16 beinhaltet die Tumorregion 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) mit ihren zugehörigen Sentinelnodes. Mit 72,2% und damit der überwiegenden Mehrheit aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervikal links (Regio 7A) auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die linke Halsseite. Der übrige Teil der zugehörigen Sentinelnodes verteilte sich mit 27,3% auf die aurikuläre Region links (Regio 4A).

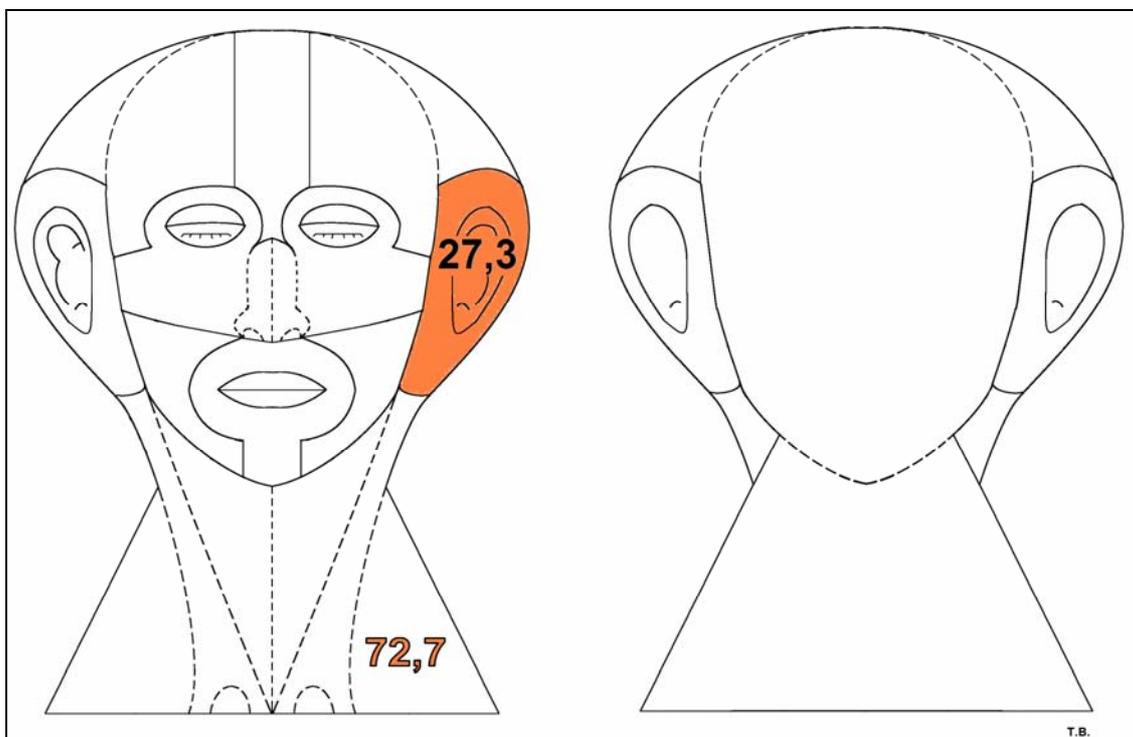


Abbildung 16 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio temporo-auricularis-mastoidea links (orange).

Abbildung 17 zeigt die Tumorregion 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts) und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes. Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier cervical rechts (Regio 7B) mit 52,6 % aller auftretenden Sentinelnodes. Am zweithäufigsten sammelten sich die Sentinelnodes mit 26,3% aurikulär in der Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts (Regio 4B). Die restlichen Sentinelnodes traten zum einen in der Regio bucco-masseterico-parotidea rechts (6B) mit 10,5 % und zum anderen in der Regio cervicalis rechts (Regio 7B) mit 5,3 % sowie in der Regio occipitalis und cervicalis posterior (Regio 8) mit 5,3 % auf.

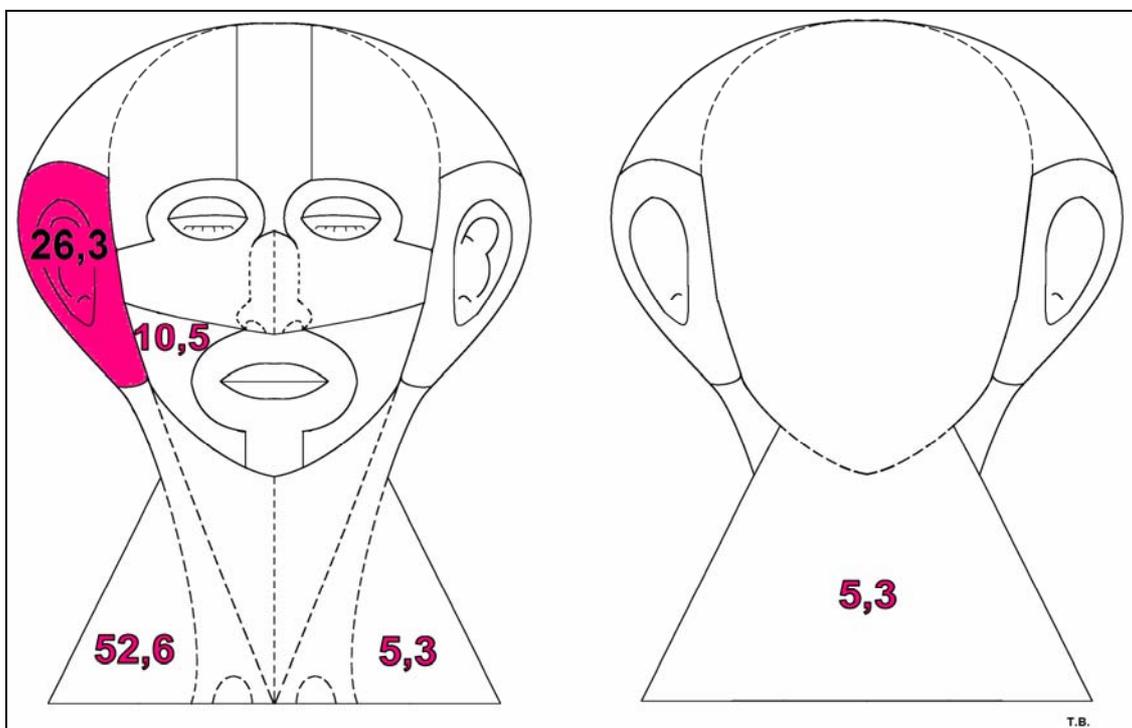


Abbildung 17 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts (pink).

Abbildung 18 beinhaltet die Tumorerregion 5 (Regio oralis-mentalis) mit ihren zugehörigen Sentinelnodes. Mit 53,8% und damit über der Hälfte aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical rechts (Regio 7B) auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die rechte Halsseite. Alle anderen Sentinelnodes verteilten sich mit jeweils 15,4 % auf die drei Regionen cervical links (Regio 7A), die Regio bucco-maseterico-parotidea links (Regio 6A) und die Regio bucco-maseterico-parotidea rechts (Regio 6B).

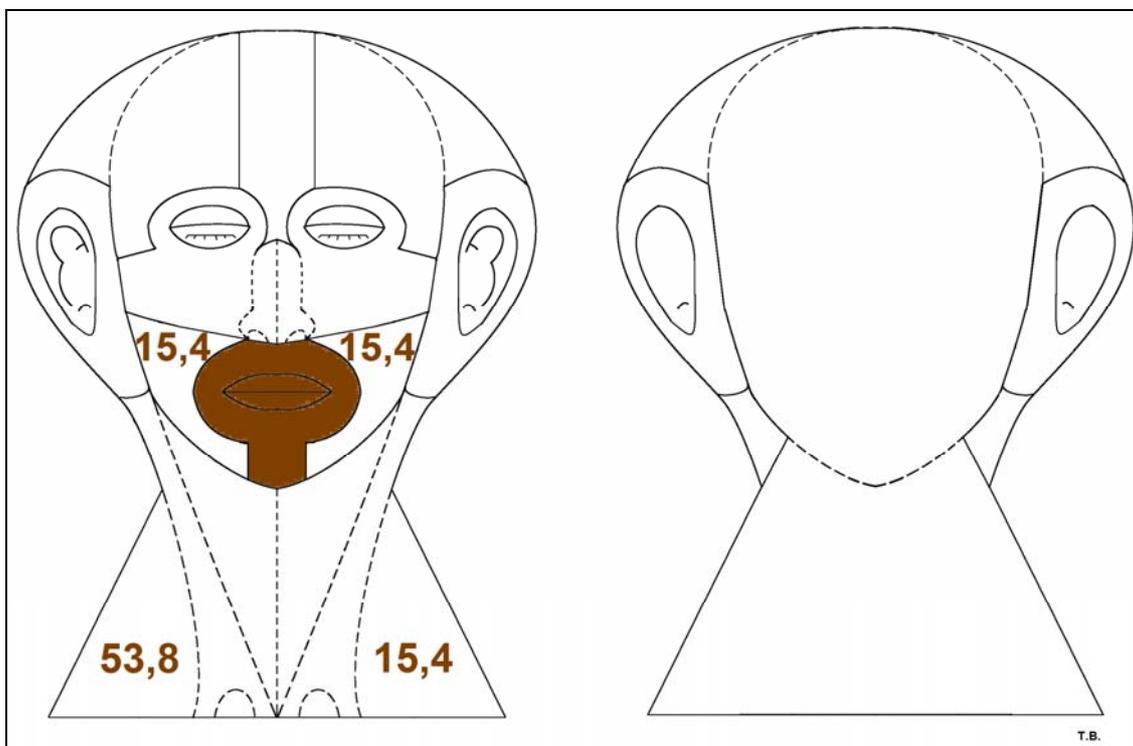


Abbildung 18 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio oralis-mentalis (braun).

Abbildung 19 zeigt die Tumorregion 6A (Regio bucco-masseterico-parotidea links) und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes. Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier cervical links (Regio 7A) mit 55,6 % aller auftretenden Sentinelnodes. Am zweithäufigsten sammelten sich die Sentinelnodes mit 27,8% aurikulär in der Regio temporo-auricularis-mastoidea links (Regio 4A). Die restlichen Sentinelnodes traten zum einen in der Regio bucco-masseterico-parotidea links (6A) mit 11,1 % und zum anderen in der Regio cervicalis rechts (Regio 7B) mit 5,6 % auf.

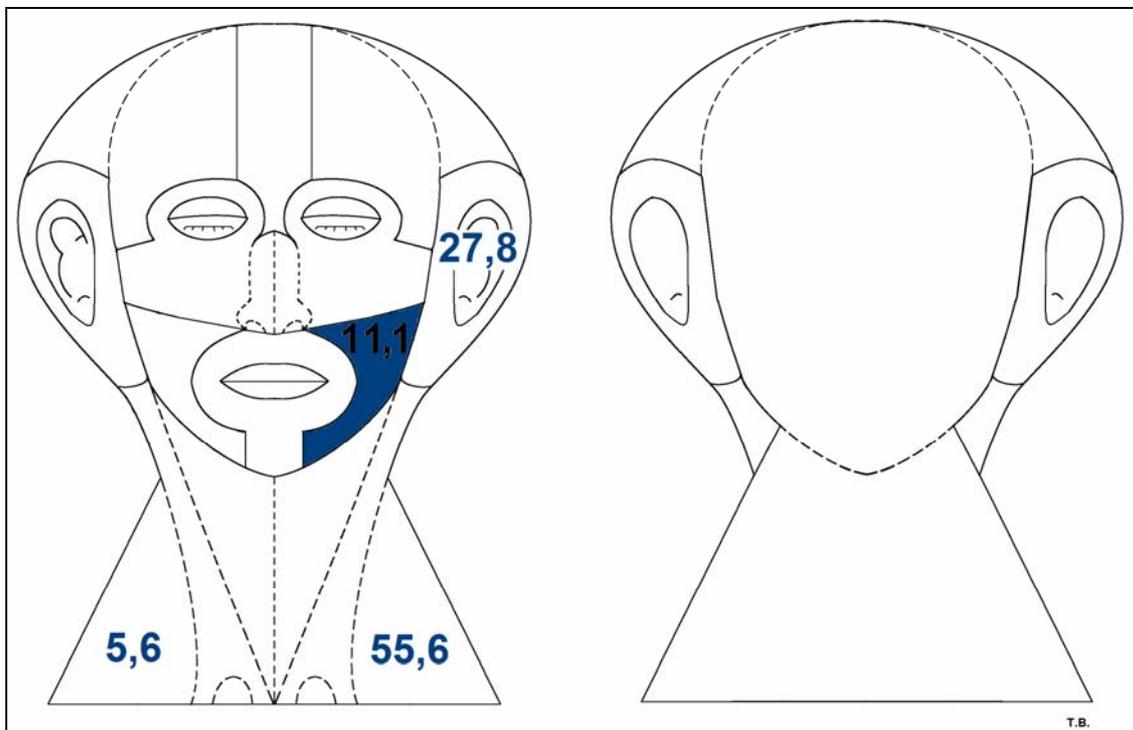


Abbildung 19 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio bucco-masseterico-parotidea links (dunkelblau).

Abbildung 20 beinhaltet die Tumorerregion 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts) mit ihren zugehörigen Sentinelnodes. Mit 60% und damit drei Fünftel aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical rechts (Regio 7B) auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die rechte Halsseite. Alle anderen Sentinelnodes fanden sich mit jeweils 20% in der Regio bucco-masseterico-parotidea rechts (Regio 6B) und aurikulär in der Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts (Regio 4B).

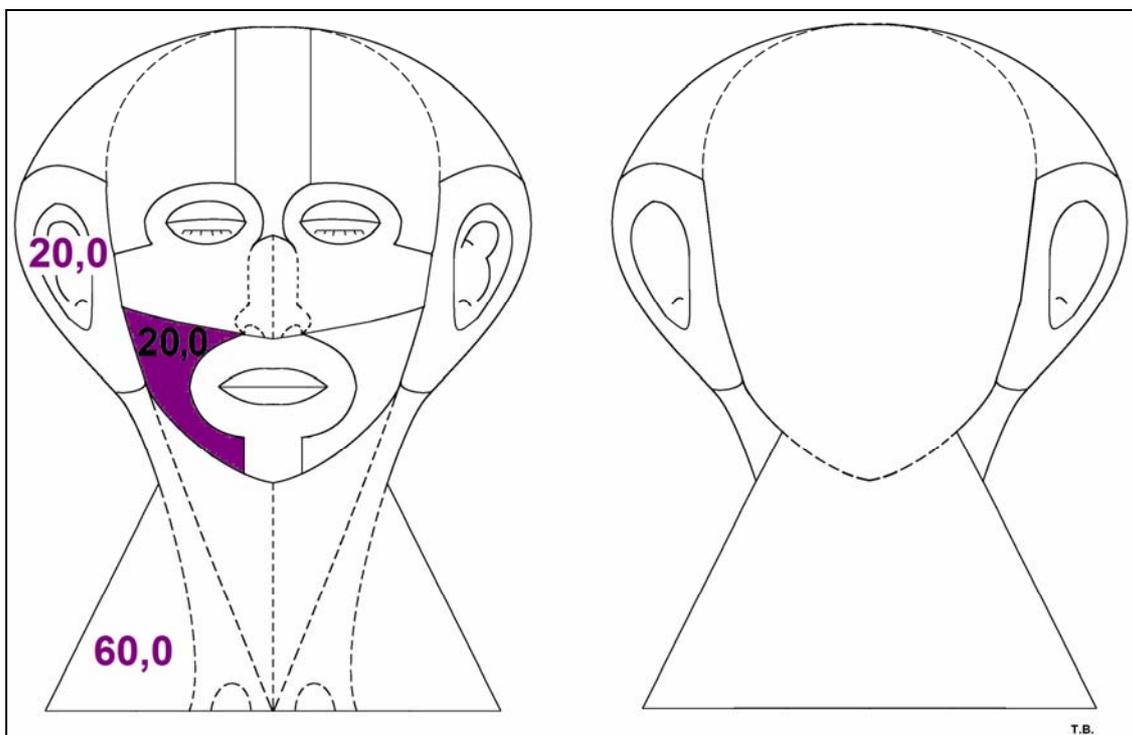


Abbildung 20 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio bucco-masseterico-parotidea rechts (violett).

Abbildung 21 zeigt die Tumorregion 7 (Regio cervicalis) und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes. Die Mehrheit der cervikalen Tumorfälle befand sich mit einem Anteil von 78% auf der rechten gegenüber 22% auf der linken Cervikalseite. Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier cervical rechts (Regio 7B) mit 81,8 % aller auftretenden Sentinelnodes. Am zweithäufigsten sammelten sich die Sentinelnodes mit 18,2% cervical links (Regio 7A). Es herrschte innerhalb der Cervikalseiten mit 89% eine klare Tendenz zum ipsilateralen Sentinelnodeauftreten.

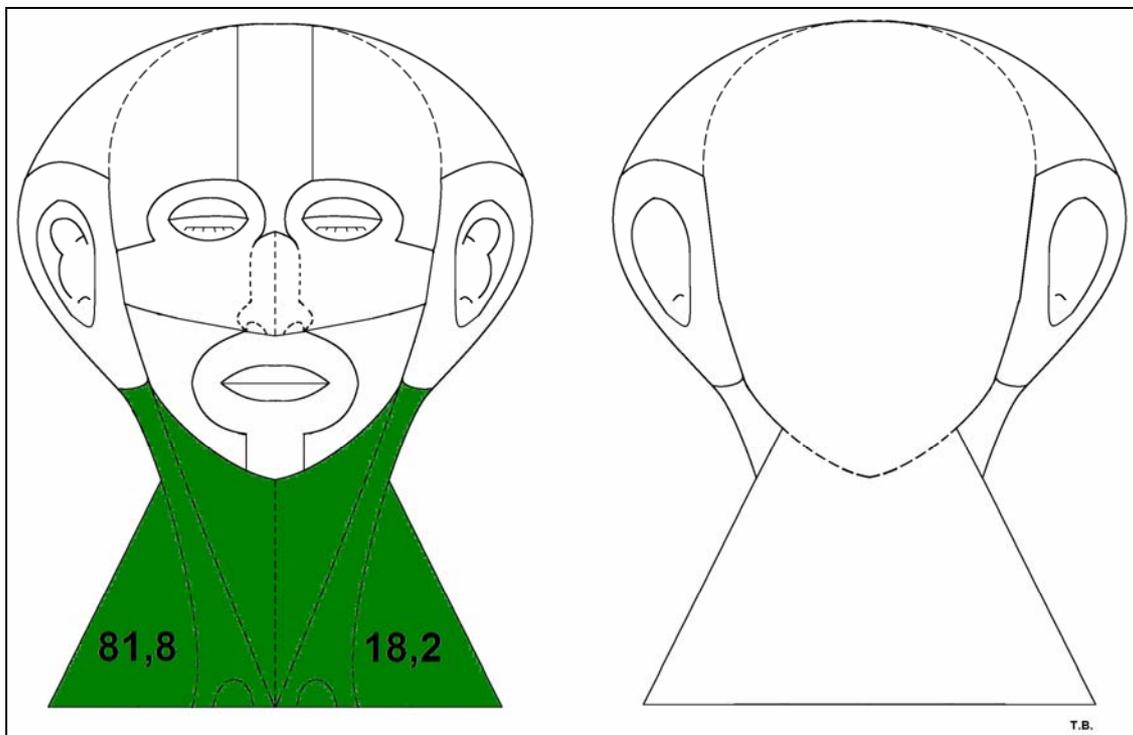


Abbildung 21 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorregion Regio cervicalis (grün).

Abbildung 22 beinhaltet die Tumorroregion 8 (Regio occipitalis und cervicalis posterior) mit ihren zugehörigen Sentinelnodes.

Mit 36,8% und damit mehr als einem Drittel aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical links (Regio 7A) auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die linke Halsseite. 21,1% der Sentinelnodes traten sowohl cervical rechts (Regio 7B) als auch in der Regio occipitalis und cervicalis posterior (Regio 8) auf. Die übrigen zugehörigen Sentinelnodes wurden in den beiden Gebieten Regio temporo-auricularis-mastoidea links (Regio 4A) und Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts (Regio 4B) gefunden und zwar jeweils zu 10,5%.

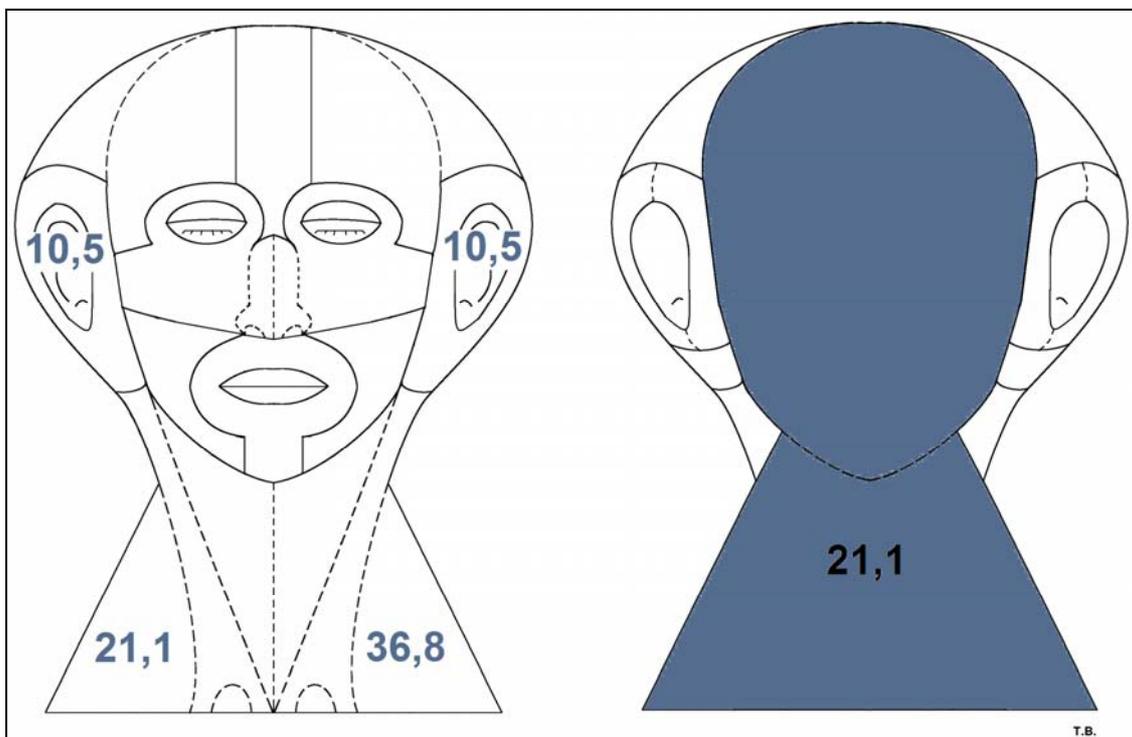


Abbildung 22 Graphik der prozentualen Sentinelnodeverteilung in Abhängigkeit zur Primärtumorroregion Regio occipitalis und cervicalis posterior (hellblau).

### 3.2.3 Sentinelverteilung nach ipsi-, kontralateralem und medialem Auftreten

Ein weiterer Aspekt der Fragestellung war das ipsilaterale, kontralaterale beziehungsweise mediale Auftreten der in Bezug zu ihren Tumorlokalisationen. Die folgende Abbildung 23 zeigt diese Verteilung bei allen Sentinelnodes der drei Tumorarten Malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom und Merkelzellkarzinom in Prozentangaben. Die x-Achse stellt die Tumorgesichtsseite und die y-Achse die Sentinelgesichtsseite dar. Die Gesichtsseitencodierungen sind als Gesichtsmitte (Code 0 = Rot), linke Gesichtsseite (Code A = Grün) und rechte Gesichtsseite (Code B = Blau) dargestellt.

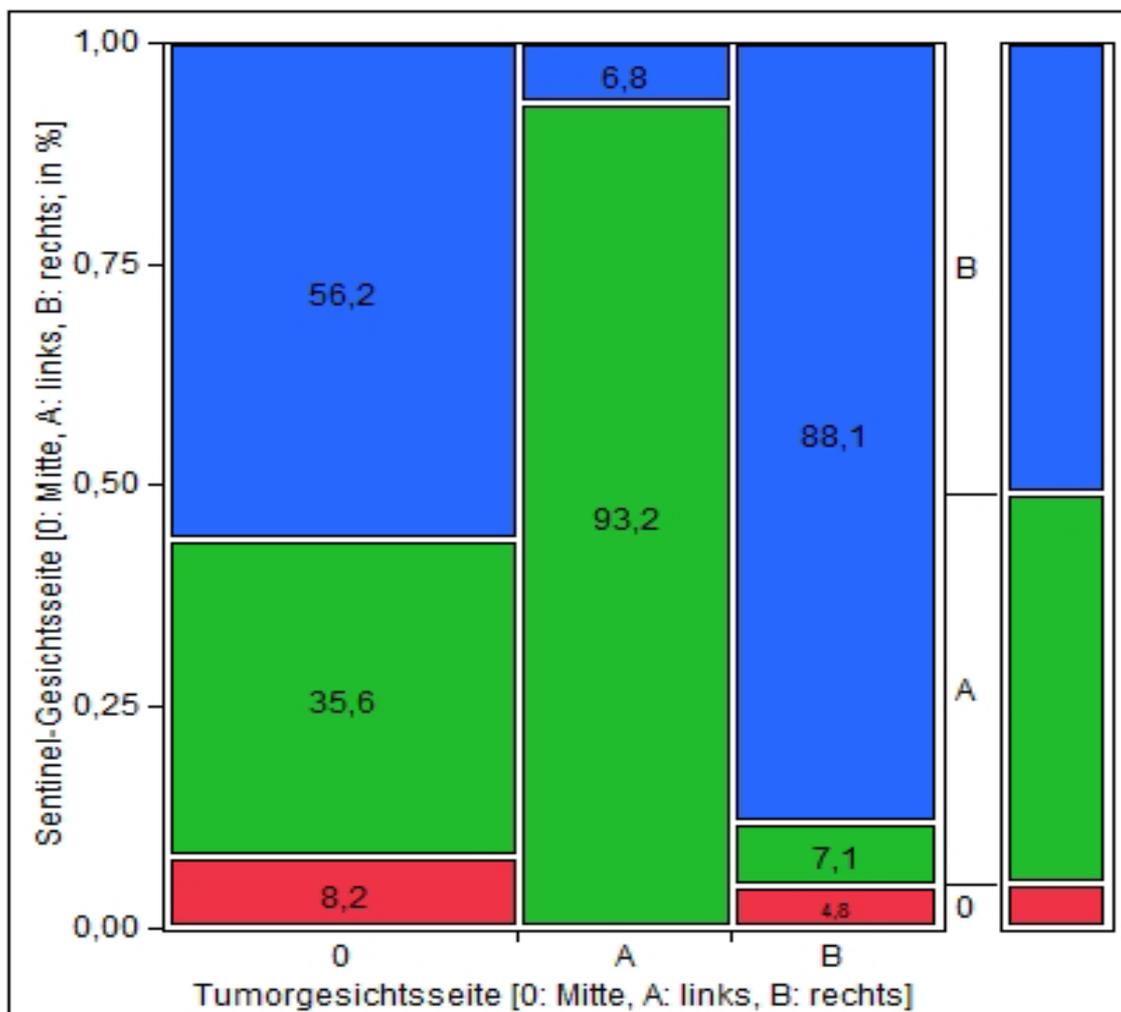


Abbildung 23 Ipsi-, kontralaterale und mediane Sentinelnodeverteilung.

Aus der Abbildung ist zu erkennen, dass bei den mittig aufgetretenen Tumoren, die zugehörigen Sentinelnodes zu 56,2 % auf der rechten Gesichtsseite, zu 35,6 % auf der linken Gesichtsseite und zu 8,2 % mittig auftraten. Die Mehrheit der mittig aufgetretenen Tumoren hatte also die rechte Gesichtsseite als lymphatisches Abstromgebiet. Bei den auf der linken Gesichtsseite aufgetretenen Tumoren befanden sich die zugehörigen Sentinelnodes zu 93,2% auf der linken Gesichtsseite und zu 6,8 % auf der rechten Gesichtsseite. Die überwiegende Mehrheit der links aufgetretenen Tumoren hatte also auf der linken Gesichtsseite und damit ipsilateral ihr lymphatisches Abstromgebiet. Bei den auf der rechten Gesichtsseite aufgetretenen Tumoren befanden sich die zugehörigen Sentinelnodes zu 4,8 % mittig, zu 7,1 % auf der linken Gesichtsseite und zu 88,1 % auf der rechten Gesichtsseite. Die überwiegende Mehrheit der rechts aufgetretenen Tumoren hatte also ebenfalls auf der rechten Gesichtsseite und damit ipsilateral ihr lymphatisches Abstromgebiet. Der p-Wert dieser statistischen Auswertung war  $<0,0001$  und das Ergebnis damit signifikant.

### 3.3 Statistische Darstellung nach Malignomarten

Im folgenden Kapitel werden die drei Tumorarten Malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom und Merkelzellkarzinom einzeln betrachtet und mit ihren zugehörigen Sentinelnodes dargestellt. Das statistische Schema fasst die Regionen des Detailschemas anhand der Abbildung 6 aus Kapitel 2 „Patientengut und Untersuchungsmethoden“ zusammen.

#### 3.3.1 Maligne Melanome

Bei den Fällen der Malignen Melanome in Tumorregion 1 (Regio frontalis) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 33,3% traten die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7B (Regio cervicalis rechts) auf. Danach folgten mit jeweils 20% die Region 7A (Regio cervicalis links) und 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts). Mit jeweils 13,3% kam es noch zu

Sentinellokalisationen in der Region 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) und der Region 8 (Regio occipitalis und cervicalis posterior).

Die Fälle der Malignen Melanome in Tumorregion 2A (Regio parietalis links) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisationen: Mit jeweils 44,4% traten die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) und der Region 7A (Regio cervicalis links) auf. Mit 11,1 % kam es noch zu Sentinellokalisationen in der Region 6A (Regio bucco-maseterico-parotidea links).

Bei den Fällen der Malignen Melanome in Tumorregion 2B (Regio parietalis rechts) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 50% traten die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7B (Regio cervicalis rechts) auf. Danach folgten mit jeweils 25% die Region 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts) und mit 16,7% die Region 7A (Regio cervicalis links). Mit 8,3% kam es noch zu Sentinellokalisationen in der Region 8 (Regio occipitalis und cervicalis posterior).

Die Fälle der Malignen Melanome in Tumorregion 3 (Regio orbitalis, infraorbitalis, nasalis und zygomatica) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisationen: Mit jeweils 35,7% traten die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7A (Regio cervicalis links) und der Region 7B (Regio cervicalis rechts) auf. Mit 14,3 % kam es noch zu Sentinellokalisationen in der Region 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts) und zu jeweils 7,1% in den Regionen 6A und 6B (Regio bucco-maseterico-parotidea links und rechts).

Bei den Fällen der Malignen Melanome in Tumorregion 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 77,8% waren die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7A (Regio cervicalis links) zu finden. Die übrigen 22,2% fanden sich in der Region 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links).

Die Fälle der Malignen Melanome in Tumorregion 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisationen: Mit jeweils 58,8% waren die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7B (Regio cervicalis rechts) vertreten. Mit 29,4 % kam es noch zu Sentinellokalisationen in der Region 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea

rechts) und zu jeweils 5,9% in der Region 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts) und der Region 8 (Regio occipitalis und cervicalis posterior).

Bei den Fällen der Malignen Melanome in Tumorregion 5 (Regio oralis-mentalis) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 50% traten die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7B (Regio cervicalis rechts) auf. Die übrigen Sentinelnodes verteilten sich zu jeweils 25% auf die Region 7A (Regio cervicalis links und 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts).

Die Fälle der Malignen Melanome in Tumorregion 6A (Regio bucco-masseterico-parotidea links) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisierungen: Mit jeweils 56,3% waren die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7A (Regio cervicalis links) zu finden. Mit 31,3 % kam es noch zu Sentinellokalisierungen in der Region 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) und zu 12,5% in der Region 6A (Regio bucco-masseterico-parotidea links).

Bei den Fällen der Malignen Melanome in Tumorregion 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 62,5% waren die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7B (Regio cervicalis rechts) vorhanden. Die übrigen Sentinelnodes verteilten sich mit 25% auf die Region 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts) und 12,5% auf die Region 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts).

Die Fälle der Malignen Melanome in Tumorregion 7 (Regio cervicalis) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisierungen: Mit jeweils 81,8% waren die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7B (Regio cervicalis rechts). Mit 18,2 % kam es zu Sentinellokalisierungen in der Region 7A (Regio cervicalis links).

Bei den Fällen der Malignen Melanome in Tumorregion 8 (Regio occipitalis und cervicalis posterior) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 46,7% waren die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7A (Regio cervicalis links) zu finden. Die übrigen Sentinelnodes verteilten sich mit jeweils 26,7% auf die Region 7B (Regio cervicalis rechts) und die Region 8 (Regio occipitalis und cervicalis posterior).

Der p-Wert dieser statistischen Auswertung war  $<0,0001$  und das Ergebnis damit signifikant.

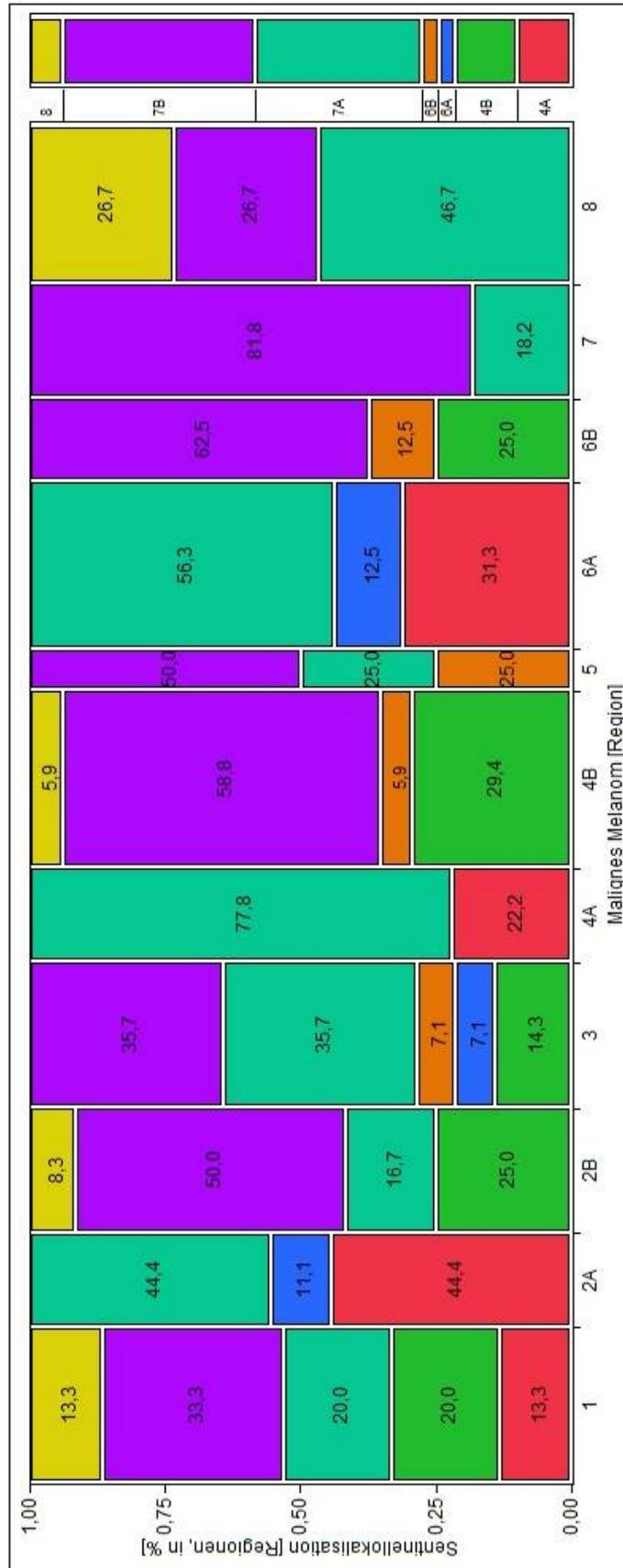


Abbildung 24 Prozentuale Sentinelnodeverteilung beim Malignen Melanom

### 3.3.2 Plattenepithelkarzinome

Bei den Fällen der Plattenepithelkarzinome in Tumorregion 2A (Regio parietalis links) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 60% traten die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) auf. Die restlichen 40 % der Sentinelnodes waren in der Region 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) zu finden.

Die Fälle der Plattenepithelkarzinome in Tumorregion 2B (Regio parietalis rechts) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisierungen: 100 % und damit alle aufgefundenen Sentinelnodes befanden sich in der Region 7B (Regio cervicalis rechts).

Bei den Fällen der Plattenepithelkarzinome in Tumorregion 3 (Regio orbitalis, infraorbitalis, nasalis und zygomatica) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 100% traten die Sentinelnodes in der Region 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts) auf.

Die Fälle der Plattenepithelkarzinome in Tumorregion 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisierungen: Mit jeweils 50 % verteilten sich die aufgefundenen Sentinelnodes auf die Region 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea links) und die Region 7A (Regio cervicalis links).

Bei den Fällen der Plattenepithelkarzinome in Tumorregion 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit jeweils 50 % verteilten sich die aufgefundenen Sentinelnodes auf die Region 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts) und die Region 7A (Regio cervicalis links).

Die Fälle der Plattenepithelkarzinome in Tumorregion 5 (Regio oralis-mentalis) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisierungen: Mit 55,6% traten die Sentinelnodes mehrheitlich in der Region 7B (Regio cervicalis rechts) auf. Mit 22,2 % kam es zu Sentinellokalisierungen in der Region 6A (Regio bucco-masseterico-parotidea links) und mit jeweils 11,1% in der Region 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts) und 7A (Regio cervicalis links).

Bei den Fällen der Plattenepithelkarzinome in Tumorregion 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt

auf: Mit jeweils 50 % verteilten sich die aufgefundenen Sentinelnodes auf die Region 6B (Regio bucco-masseterico-parotidea rechts) und die Region 7B (Regio cervicalis rechts).

Die Fälle der Plattenepithelkarzinome in Tumorregion 8 (Regio occipitalis und cervicalis posterior) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisationen: Zu jeweils 50 % traten die Sentinelnodes in der Region 4A (Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts) und 4B (Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts) auf.

Der p-Wert dieser statistischen Auswertung war 0,1196 und das Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl (n=22) damit nicht signifikant.

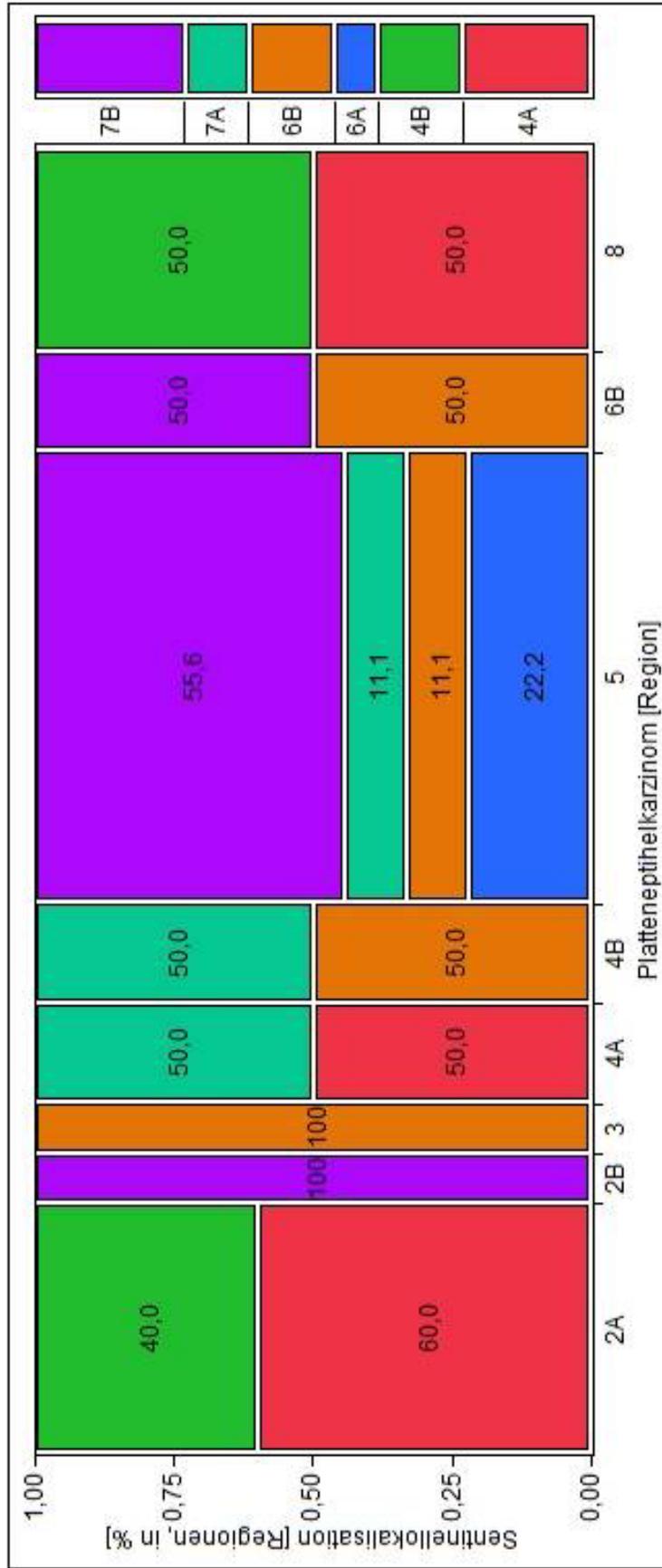


Abbildung 25 Prozentuale SentinelNodeverteilung beim Plattenepithelkarzinom

### 3.3.3 Merkelzellkarzinome

Bei den Fällen der Merkelzellkarzinome in Tumorregion 2A (Regio parietalis links) traten die zugehörigen Sentinelnodes wie folgt auf: Mit 100% traten die Sentinelnodes alle in der Region 7A (Regio cervicalis links) auf.

Die Fälle der Merkelzellkarzinome in Tumorregion 6A (Regio bucco-masseterico-parotidea links) hatten folgende zugehörige Sentinellokalisationen: Zu jeweils 50% aller Fälle befanden sich die aufgefundenen Sentinelnodes in der Region 7A (Regio cervicalis links) und der Region 7B (Regio cervicalis rechts).

Der p-Wert dieser statistischen Auswertung war 0,3865 und das Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) damit nicht signifikant.

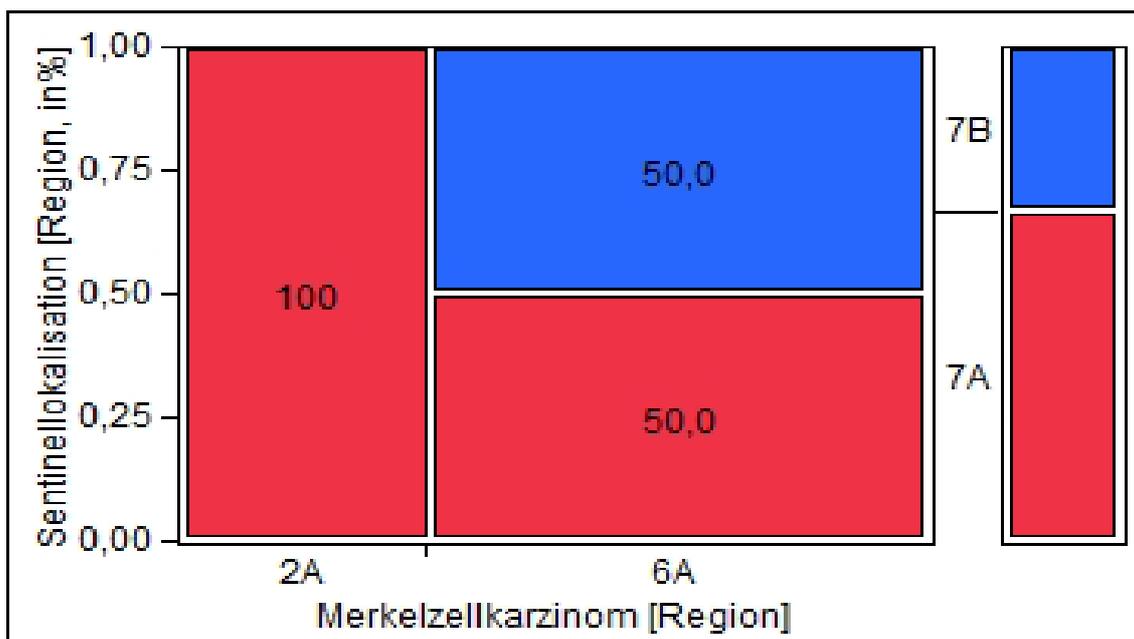


Abbildung 26 Prozentuale Sentinelnodeverteilung beim Merkelzellkarzinom

### 3.4 Zusammenhang zwischen Sentinelbefall und Metastasierung

Ein weiterer Unterpunkt der Untersuchung war der Zusammenhang zwischen Sentinelnodebefall und Metastasierung bei allen untersuchten Tumorfällen. Der positive Sentinelnode als der von Tumorzellen befallene Schildwächterlymphknoten sollte in Verbindung zur etwaigen Fernmetastasierung im Gesamtorganismus gebracht werden.

Das Ergebnis war bei positivem, also befallenem, Sentinelnode eine Fernmetastasierung von 85% der Gesamtfälle und 15% der ausbleibenden Metastasierung. Bei negativem, also nicht befallenem, Sentinelnode ergab sich in 79,9% der Gesamtfälle keine Fernmetastasierung und nur in zu 20,3% Fernmetastasen im Gesamtorganismus.

Der p-Wert dieser statistischen Auswertung war  $<0,0001$  und das Ergebnis damit signifikant.

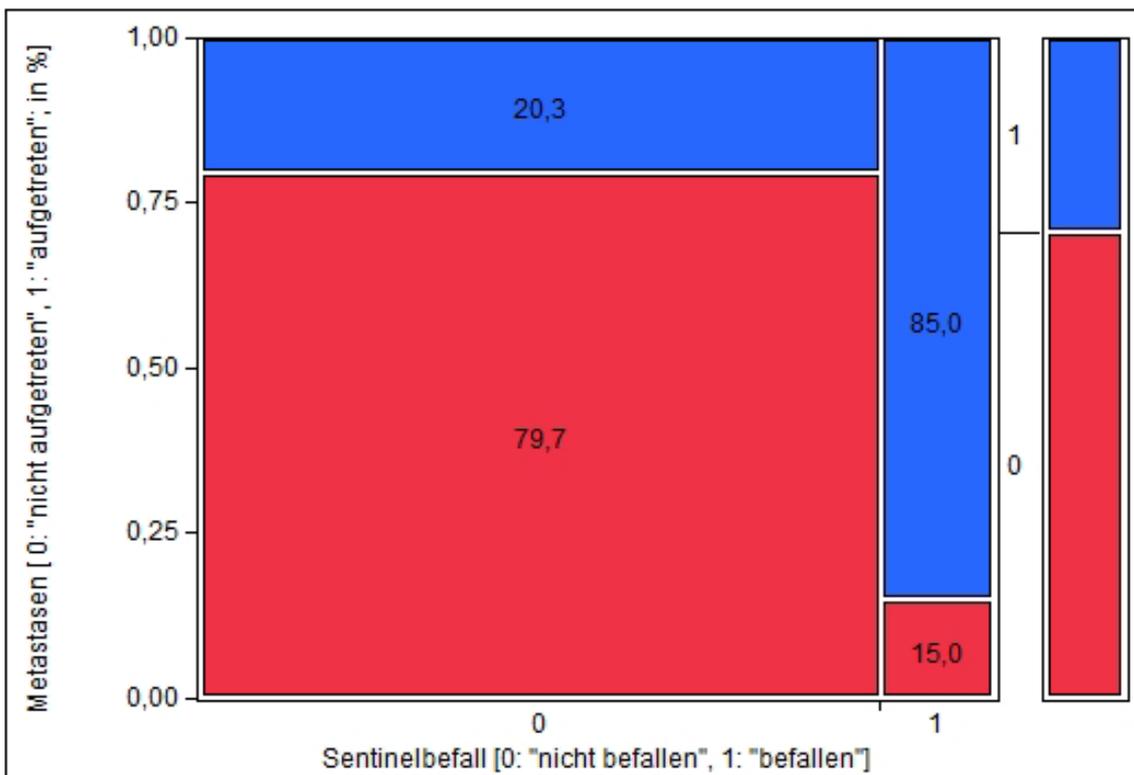
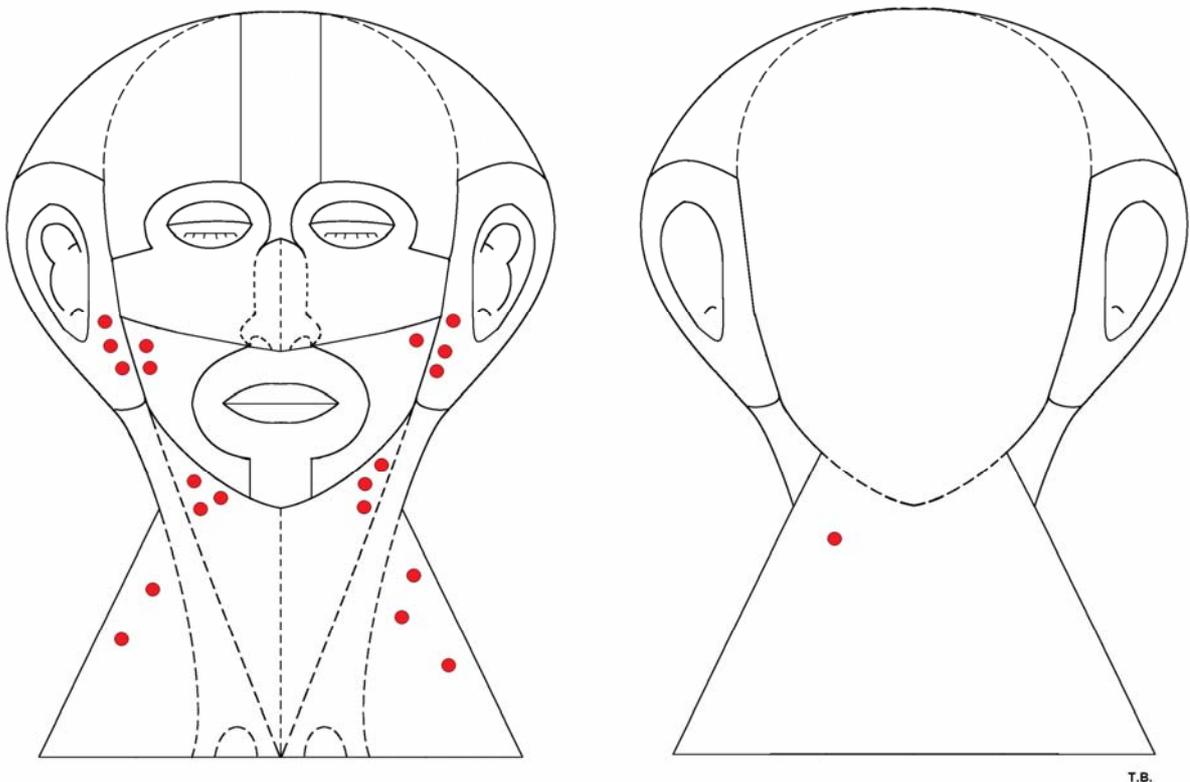


Abbildung 27 Prozentualer Zusammenhang zwischen Sentinelbefall und Metastasierung

Die von Tumorzellen befallenen Sentinelnodes sind in Abbildung 28 in einer eigenen Graphik dokumentiert. Es zeigte sich bei ihrem Auftreten eine fast vollständig symmetrische Verteilung auf die linke und rechte Gesichtsseite innerhalb der Regio temporo-auricularis-mastoidea, der Regio bucco-masseterico-parotidea und der Regio cervicalis. In 48% dieser Fälle handelte es sich bei diesen Sentinelnodes um ein ipsilaterales Auftreten in Bezug zu ihrem Primärtumor, 43% stammten von mittig lokalisierten Primärtumoren und 9% traten kontralateral zu ihrem Primärtumor auf.



T.B.

Abbildung 28 Darstellung der befallenen Schildwächterlymphknoten

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Fragestellung

Der Lymphknotenstatus stellt einen der wichtigsten Prognosefaktoren bei Malignen Melanomen, Plattenepithelkarzinomen und Merkelzellkarzinomen dar. Die Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) ist eine minimalinvasive Methode, die ein exaktes nodales Staging ermöglicht. Hierdurch kann die mit hoher Morbidität einhergehende elektive Lymphknotendissektion (ELND) verhindert werden, die zuvor zur Früherkennung subklinischer, okkulten Lymphknotenmetastasen angewandt wurde.

Die Fragestellung dieser Untersuchung bezog sich in diesem Zusammenhang auf eine mögliche typische Häufung der Sentinellokalisationen in Abhängigkeit der jeweiligen Primärtumorklassifikation im Kopf-Halsbereich. Dieses mögliche Auftreten eines lymphatischen „Mappings“ könnte auf Gesetzmäßigkeiten schließen lassen, die eine erhebliche Erleichterung beim nodalen Staging und ein exakteres chirurgisches Management zur Folge haben könnten.

Ein weiterer Unterpunkt der Untersuchung war der Zusammenhang zwischen Sentinelbefall und Metastasierung bei allen untersuchten Tumorfällen. Der positive Sentinel, als der von Tumorzellen befallene Schildwächterlymphknoten, sollte in Verbindung zur etwaigen Fernmetastasierung im Gesamtorganismus gebracht werden. Die weiterführende Frage nach einem zusätzlichen therapeutischen Effekt der Wächterlymphknotenbiopsie wird derzeit kontrovers diskutiert und bislang durchgeführte Studien konnten kein einheitliches Ergebnis erzielen (12,30).

### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.2.1 Statistische Darstellung aller Tumorarten

Die Verteilung aller Sentinellokalisationen der drei Tumorarten Malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom und Merkelzellkarzinom erstreckte sich im

Wesentlichen auf sieben Regionen. Diese waren die Aurikulärregion links und rechts, die Parotisregion links und rechts, die Cervikalregion links und rechts und die Occipital- und posteriore Cervikalregion. Am häufigsten mit 34% aller Fälle traten die Sentinelnodes cervikal links auf, gefolgt von 28% cervikal rechts. Der Hals war also mit 64% insgesamt und damit über zwei Drittel der Fälle das Hauptlokalisationsgebiet der Sentinelnodes im Kopf-Hals-Gebiet. Darauf folgte mit jeweils 12% zu gleichen Teilen die Aurikulärregion links beziehungsweise rechts. 5% der Sentinelnodes konnten in der rechten Parotisregion und ebenfalls 5% der Sentinelnodes in der Occipital- und posterioren Cervikalregion lokalisiert werden. Lediglich 4% aller Sentinelnodes befanden sich in der Parotisregion links. Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen Beobachtung eines mehrheitlichen Lymphabflusses aus der Kopf-Hals-Region direkt in die fünf Halslevel (36,53). In Abhängigkeit der jeweiligen Primärtumorlokalisation finden sich auch hier im Aurikularbereich und der Parotisgegend häufige Sentinelnode-Funde und damit erstdrainierende Lymphknotenbasins.

Für jede Tumorregion im Kopf-Halsbereich wurde in einzelnen Graphiken die statistische Verteilung der zugehörigen Sentinelnodes gezeigt, wobei die Abhängigkeit der entsprechenden Tumor- und Sentinellokalisationen durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test mit  $p < 0.0001$  als signifikant belegt werden konnte.

Für die Tumoren der Regio frontalis konnte folgendes Sentinelaufreten beobachtet werden:

Mit 33,3% und damit einem Drittel aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervikal rechts auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die rechte Halsseite. Darauf folgte mit 20% aller zugehörigen Sentinelnodes der Bereich cervikal links und mit ebenfalls 20% der Bereich aurikulär rechts. Danach schloss sich die Region aurikulär links mit 13,3% an und mit ebenfalls 13,3% die Regio occipitalis und cervicalis posterior.

Einige traditionelle Lymphabstromhypothesen sehen in der Parotisregion das Hauptabstromgebiet der Regio frontalis als Primärtumorregion (10,16,37). Frühere Untersuchungen über das Auftreten von Sentinelnodes aus dieser Primärtumorregion beschreiben aber ebenso ein Hauptabstromgebiet in die

Cervikalregion, gefolgt von der Parotisregion (36). Es finden sich aber auch gleichwertige Erwartungen an ein Drainageauftreten von der Regio frontalis in die Parotis- und Cervikalgegend, insbesondere die Jugularisregion (25,57). O'BRIEN et al. finden 22% der Sentinelnodes postaurikulär und beschreiben die Kopf-Halsregion als besonders schwierigen Bereich für die SLNB aufgrund der kleinen und schwer detektierbaren Lymphknoten sowie der hohen Vernetzung von Lymphgefäßen. Bei Untersuchungen durch UREN et al. finden sich die meisten Sentinelnodes cervical und ein häufiges Auftreten des Lymphabflusses nach postaurikulär (55). Diese Lymphdrainage vom Stirnbereich direkt in die Halsgegend bestärkte die Theorie, dass häufig eine Umgehung der Parotis-, Präaurikulär-, Postaurikulär- und Occipitallymphknoten stattfindet und der Sentinelnode nicht einfach der nächstgelegendste Lymphknoten ist. Bei weiteren Betrachtungen zeigte sich, dass es auch zur Lymphdrainage von unteren zu oberen Halsregionen beziehungsweise zur Occipitalregion kommen kann. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass die Kopf-Halsregion nicht nur schwer vorhersehbare Drainagewege aufweist, sondern auch von Patient zu Patient individuell unterschiedliche Abflussmuster bestehen. UREN et al. forderten daher ein individuelles Detektionsvorgehen und mehr Untersuchungen (54).

Für die Tumoren der Regio Parietalis links und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes ergab sich folgendes Bild: Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier aurikulär links mit 46,7% aller auftretenden Sentinelnodes. Am zweithäufigsten sammelten sich die Sentinelnodes mit 33,3% cervical links. Die restlichen Sentinelnodes traten mit 13,4% in den Regionen aurikulär rechts und mit 6,7% in der Regio bucco-masseterico-parotidea links auf. Traditionelle Lymphabstromhypothesen sehen auch neben der Parotisregion und der Halsregion im Gebiet des Level II die postaurikulären Lymphknoten als Hauptdrainageregion für das Primärtumorgebiet Parietalregion (15,36). Zuvor war man noch von einer Drainage aus dieser Region lediglich in die Parotis- und Cervikallymphknoten ausgegangen (24,25,37). THOMPSON et al. fanden in einer Untersuchung heraus, dass es auch bei einem Fünftel der Tumorfälle zu kontralateraler Lymphdrainage

kommen kann. Es konnte sogar ein direkter Lymphabfluss von der Kopfhaut-Scheitelregion in die supraklavikuläre Region beobachtet werden unter kompletter Umgehung der Parotis-, Postaurikulär-, Occipital-, und sämtlicher vorgelagerter Cervikallymphknoten (53).

Für die Tumoren der Regio Parietalis rechts konnte folgendes Sentinelaufreten beobachtet werden: Mit 53,8% und damit über der Hälfte aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical rechts auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die rechte Halsseite. Darauf folgte mit 23,1% aller zugehörigen Sentinelnodes der Bereich aurikulär rechts sowie mit 15,4% die Region cervical links. Geringere Fallzahlen konnten dann noch mit 7,7% in der Regio occipitalis und cervicalis posterior festgestellt werden. CIVANTOS et al. beschreiben für die Regio parietalis rechts Sentinelfunde im Bereich der Parotis rechts (10). Das entspricht den traditionellen Lymphabstromhypothesen, wonach die Parotis und die Cervikallymphknoten den Hauptdrainageort der Regio parietalis darstellen (24,25,37). VAUTERIN et al. ist allerdings zu entnehmen, dass der anteriore Anteil der Parietalregion von präaurikulären Lymphbahnen drainiert wird, die ihren Weg über die Parotisregion nach cervical nehmen, während der posteriore Anteil der Parietalregion von postaurikulären Lymphbahnen auf direkterem Weg nach cervical drainiert wird (57). Demnach wäre eine Erklärung für den hier gefundenen direkten Hauptabfluss nach cervical die posteriore Lage der Primärtumoren in der Parietalregion.



Abbildung 28      *Illustration der Lymphdrainage im Kopf-Halsbereich nach VAUTERIN et al. in Anlehnung an JACKSON et al. (22,57).*

Für die Tumoren der Regio orbitalis, infraorbitalis, nasalis und zygomatica und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes ergab sich folgendes Bild:

Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier mit jeweils 33,3% cervical links und cervical rechts. Damit sammelten sich die auftretenden Sentinellokalisationen zu jeweils einem Drittel in den beiden Halsseiten. Am zweithäufigsten traten die Sentinelnodes mit 13,3% aurikulär rechts und mit 13,3% in der Regio bucco-masseterico-parotidea rechts auf. Die restlichen Sentinelnodes waren mit 6,7% in der Regio bucco-masseterico-parotidea links zu finden.

Die Regio orbitalis, nasalis und zygomatica als Primärtumorregion ist für Maligne Melanome und Plattenepithelkarzinome für ein Metastasierungsmuster bekannt, das sich im parotidealen und retropharyngealen sowie cervikalen Bereich der Level I-III ansiedeln lässt. Bei Merkelzellkarzinomen dominieren dagegen die cervikalen Metastasen. Die Sentinellymphknotenfunde zu dieser Region korrelieren in der Literatur zumeist mit diesem initialen Metastasierungsmuster der Tumoren (10,25,36,57). SHPITZER et al. definieren in ihrer Sentineluntersuchung beim Malignen Melanom die Orbita- und Nasalregion als zum Gesamtgesicht zugehöriges Primärtumorgebiet und finden 58% der Sentinelnodes cervikal ipsilateral, 33% parotideal und 9% cervikal kontralateral (47). OLLILA et al. beschreiben in ihrer Untersuchung mit entsprechender Primärtumorgebietsdefinition einen Hauptteil der Sentinelnodes in der Parotis (37). Es finden sich in der Literatur aber auch Funde präaurikulär (2,13). WILSON et al. haben in ihrer Untersuchung speziell das Sentinelaufreten von Tumoren der Orbitalregion betrachtet und kommen, wenn auch bei geringer Fallzahl, zu dem Fund von 80% präaurikulär und 20% submandibulär (62). Eine Erklärung für die, in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich cervikal auftretenden Sentinelnodes könnte die zentrale Lage der Primärtumoren innerhalb der beschriebenen Region gewesen sein. Dadurch wäre eine vor allem über bukkal stattfindende Lymphdrainage nach cervikal unter Umgehung der Parotiden wahrscheinlich.

Für die Tumoren der Regio temporo-auricularis-mastoidea links konnte folgendes Sentinelaufreten beobachtet werden:

Mit 72,2% und damit der überwiegenden Mehrheit aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervikal links auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die linke Halsseite. Der übrige Teil der zugehörigen Sentinelnodes verteilte sich mit 27,3% auf die aurikuläre Region links.

Diese Primärtumorregion umfasst ein Gebiet, welches sich zwischen zwei koronar gedachten und prä- und postaurikulär verlaufenden Linien befindet und in vertikaler Richtung von der Temporalregion bis zum Mastoid verläuft. Von Tumoren, die in diesem Gebiet liegen, ging man traditioneller Weise immer von

einer Metastasierung in Lymphknoten in das Lymphareal der Parotis und der Cervikalregion der Level I-V aus. Dies findet sich in der Literatur in vielen Quellen bestätigt (10,15,25,57). FINCHER et al. und POCKAJ et al. beschreiben ein hohes Sentinelaufkommen von im Ohrbereich ansässigen Primärtumoren im Bereich der Parotis (16) (41). Bei O'BRIEN et al. sammeln sich immerhin in 22% der Fälle die Sentinelnodes unmittelbar im präaurikulären Bereich (36). SHPITZER et al. widmeten sich in ihrer Studie im Jahr 2007 explizit dem Sentinelaufreten von Malignen Melanomen mit Primärsitz an der Ohrhelix. Sie fanden in 87% der Fälle ein Sentinelaufreten im cervikalen Level II, dem oberen Jugularisbereich (46). Kontralaterale Lymphdrainage wird in der Literatur äußerst selten erwähnt (47). Insgesamt lässt sich ein Metastasierungspotential dieser Tumoren schlussfolgern, das präbeziehungsweise postaurikulär, parotideal und vor allem in anterioren beziehungsweise posterioren cervikalen Lymphknotenketten und zumeist ipsilateral auftreten kann.

Für die Tumoren der Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes ergab sich folgendes Bild: Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier cervical rechts mit 52,6% aller auftretenden Sentinelnodes. Am zweithäufigsten sammelten sich die Sentinelnodes mit 26,3% aurikulär in der Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts. Die restlichen Sentinelnodes traten zum einen in der Regio buccomasseterico-parotidea rechts mit 10,5% und zum anderen in der Regio cervicalis rechts mit 5,3% sowie in der Regio occipitalis und cervicalis posterior mit 5,3% auf. In der Literatur wird nur selten ausdrücklich zwischen der Regio auricularis links und rechts unterschieden, wenn die Metastasierung beziehungsweise das Sentinelnode-Aufkommen ausgehend von dieser Primärtumorregion betrachtet wird. CIVANTOS et al. finden unter der explizit als rechte Ohrseite bezeichneten Primärtumorregion Sentinelnodes im Bereich der Parotis sowie der Halslevel I, II und IV (10). Zumeist wird die Regio auricularis jedoch unabhängig der jeweiligen Kopfseite als Einheit betrachtet. Entsprechend der linken gilt also für die rechte Kopfseite im Ohrbereich traditionell ein Lymphabfluss in die Parotisregion und die Halsgend der Level

I-V (15,25,57). Es überwiegt eine ipsilaterale Lymphdrainage nach cervical und kontralaterales Sentinelaufreten bildet die Ausnahmeerscheinung.

Für die Tumoren der Regio oralis-mentalis konnte folgendes Sentinelaufreten beobachtet werden: Mit 53,8% und damit über der Hälfte aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical rechts auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die rechte Halsseite. Alle anderen Sentinelnodes verteilten sich mit jeweils 15,4% auf die drei Regionen cervical links, die Regio bucco-masseterico-parotidea links und die Regio bucco-masseterico-parotidea rechts. Die Regio oralis als Primärtumorregion findet auch in den meisten Untersuchungen ihren direkten Lymphabfluss und damit ihr Sentinelaufreten und erste Metastasierungsstation ipsilateral cervical in der Jugularisregion des Level II (10,20,35,51,61). GALLEGOS-HERNANDEZ et al. fanden im Jahr 2005 in einer Studie über Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle 81% der Sentinelnodes ebendort. Das Auftreten wurde mehrheitlich ipsilateral beobachtet und in nur 10% der Fälle außerhalb des Gebiets im Level IV und in 4% bilateral (18). Bei JEONG et al. finden sich sogar 95% Prozent der Sentinelnodes im Halslevel II, gefolgt von Level III und I, wobei alle Sentinelnodes ipsilateral zum Primärtumor auftraten (23). Im Jahr 2007 beschrieben STOECKLI et al. in einer Studie über Mundhöhlenkarzinome exakt 69% der auftretenden Sentinelnodes als ipsilateral in Level II auftretend, gefolgt von Level III, I und IV derselben Körperseite und lediglich Einzelfälle kontralateral in Level I und III. Sie konnten weiter beobachten, dass Mundhöhlenkarzinome im Allgemeinen ihren Lymphabfluss primär in die Halslevel II und III hatten, während speziell die Zungenkarzinome die Level II und III bevorzugten (siehe ebendort Abbildung 29) (48). Ein Jahr später, in 2008, konnten diese Ergebnisse an der Fukushima Medical University School of Medicine, Japan, durch MATSUZUKA et al. mit einer Sentineltrefferquote von über 60% im Halslevel II ipsilateral erneut bestätigt und die Sentinelnode-Technik durch nachfolgende histologische Untersuchungen als äußerst effektiv in der Vorhersage des Metastasierungsmusters der Tumoren valuiert werden (27). Nicht selten wird das Gebiet der Regio oralis auch von einigen Autoren dem Gesamtgesichtsfeld zugeschlagen. Dort überwiegt dann ebenso ein ipsilateral

cervicales Sentinelaufreten vor parotidealen und bis zu 8% kontralateral cervicalen Funden (47). Der vom Mundboden ausgehende Lymphdrainageweg wurde von MUKHERJI et al. als zweigeteilt erklärt. Danach drainiert ein anteriorer Komplex den vorderen Teil des Mundbodens und der Glandula sublingualis direkt in die Lymphknoten des Halslevels I, während ein posteriorer Komplex die hinteren zwei Drittel des Mundbodens in die ipsilateral gelegenen Lymphknoten des Level II drainieren. Dennoch wurde eine signifikante Überkreuzung der Lymphkapillaren beobachtet, die zu einem Bypass der Level II-Knoten und einer direkten Drainage in das Level III führen können. Dies bedeutet eine vom Mundboden ausgehende potentiell mögliche bilaterale Metastasierung in die Halsregion, was besondere Aufmerksamkeit bei der Sentinelnode-Biopsie im Bezug auf beide Halsseiten erfordert (33).

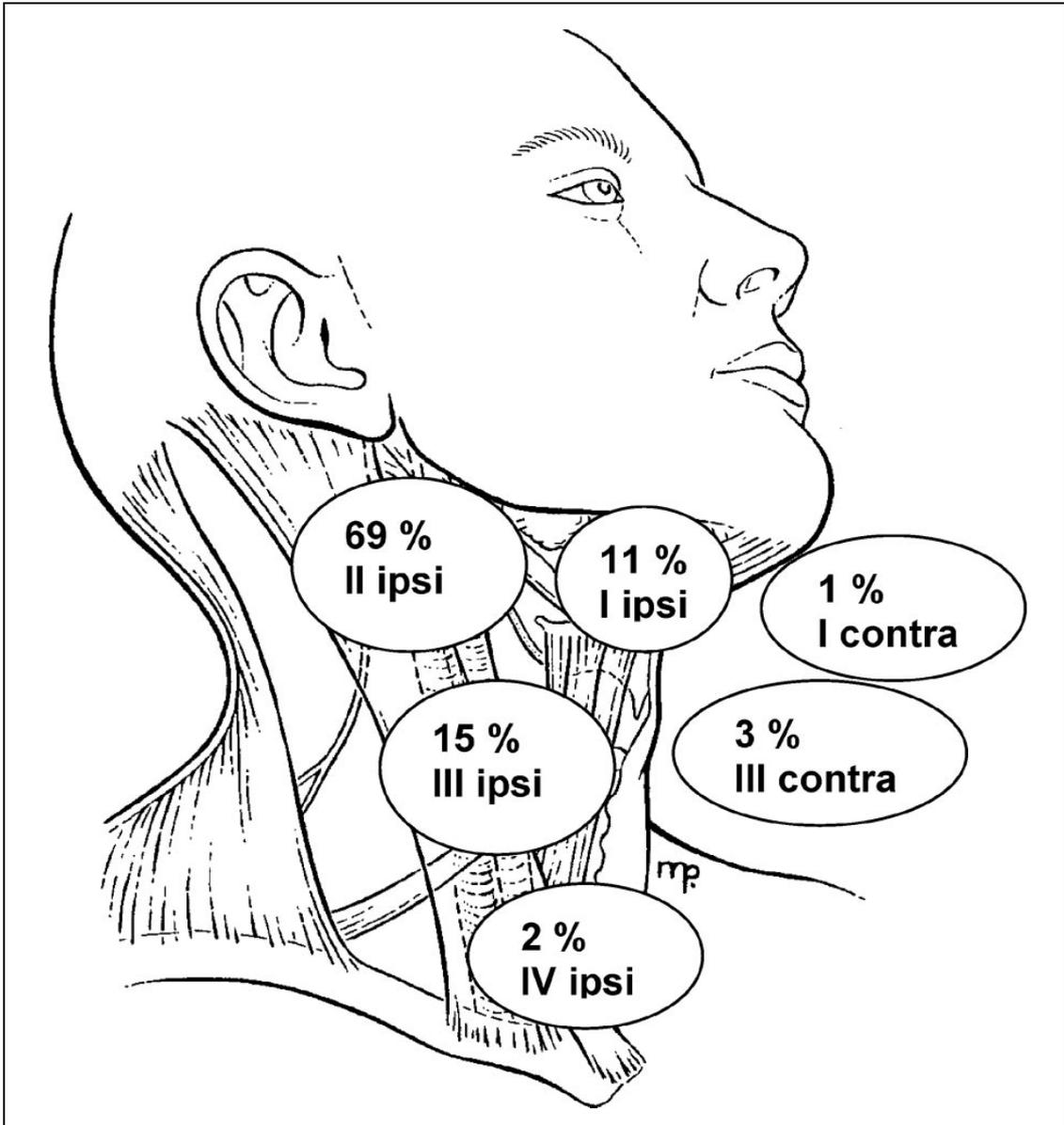


Abbildung 29 Illustration nach STOECKLI et al.: Lymphatisches Drainagemuster von den dort untersuchten Mundhöhlenkarzinomen (48).

Für die Tumoren der Regio bucco-masseterico-parotidea links und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes ergab sich folgendes Bild:

Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier cervical links mit 55,6% aller auftretenden Sentinelnodes. Am zweithäufigsten sammelten sich die Sentinelnodes mit 27,8% aurikulär in der Regio temporo-auricularis-mastoidea links. Die restlichen Sentinelnodes traten zum einen in der Regio bucco-

masseterico-parotidea links mit 11,1% und zum anderen in der Regio cervicalis rechts mit 5,6% auf. Die Regio bucco-masseterico-parotidea als Primärtumorregion wird in ihrem direkten Lymphabfluss im Allgemeinen als lokal parotideal sowie anschliessend ipsilateral cervical, im Bereich des Level II, angesiedelt (10,25). Dieses entsprechende Sentinelauftreten erwarteten ebenso EICHER et al., als sie 2002 ihre Untersuchung zur topographischen Kartierung der Sentinelnodes von Malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich durchführten. Hier kam es aber sogar auch zu Sentinelnodefinden im Bereich des Halslevel IV (15). Genauso konnten Sentinelnodes von Malignen Melanomen im Level I festgestellt werden (21). Beim Auftreten der Sentinelnodes direkt in der Parotisgend konnten diese durch FINCHER et al. in zwei Untergruppen unterteilt werden. Zum einen diejenigen, welche entweder adhären der Parotis auflagen oder sich oberflächlich in sie einlagerten und zum anderen diejenigen, welche tief in das Drüsengewebe eingebettet waren (16). Noch in den 1980er Jahren war man nur von der Parotis oberflächlich aufgelagerten Lymphknoten ausgegangen (28).

Für die Tumoren der Regio bucco-masseterico-parotidea rechts konnte folgendes Sentinelauftreten beobachtet werden:

Mit 60% und damit drei Fünftel aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical rechts auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die rechte Halsseite. Alle anderen Sentinelnodes fanden sich mit jeweils 20% in der Regio bucco-masseterico-parotidea rechts und aurikulär in der Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts. Wenn Autoren die beiden bucco-parotidealen Regionen der linken und rechten Kopfseite vergleichen, werden meist keine vollkommen divergierenden Beobachtungen gemacht. Auch auf der rechten Kopfseite herrscht eine klare Tendenz zu Sentinelnode-Ansammlungen im ipsilateralen Parotis- und Cervikalbereich, speziell hier im Halslevel II (2,3,10). In der Einteilung der Primärtumoren bei LEONG et al. fallen die Malignen Melanome dieser Region in das Gesamtgebiet des Gesichtes und erreichen 37% unerwartete Ergebnisse für das Sentinelnode-Auftreten, unter anderem auch kontralaterale Funde (25). Speziell bei Sentinelauftreten im Parotissbereich konnte die Technik der Sentinelnode-Biopsie in Untersuchungen

von PICON et al. zu einem exakten Lokalisieren der Schildwächterlymphknoten führen (39). Erst dadurch war es möglich, den Nervus facialis chirurgisch bestmöglich zu schonen.

Für die Tumoren der Regio cervicalis und ihre abhängig aufgetretenen Sentinelnodes ergab sich folgendes Bild: Das Hauptabstromgebiet dieser Tumorregion war hier cervical rechts mit 81,8% aller auftretenden Sentinelnodes. Am zweithäufigsten sammelten sich die Sentinelnodes mit 18,2% cervical links. Dieses lokale Sentinelaufreten innerhalb der Primärtumorregion Regio cervicalis findet sich auch in den meisten Literaturquellen bestätigt (2,10,26,33,34,57). Abhängig von der jeweiligen genauen Primärtumorlokalisation traten die Sentinelnodes zumeist auch innerhalb dieses Halslevels auf (36,60). Es sind aber auch Berichte von bilateraler und kontralateraler Lymphdrainage von bis zu 13% der Fälle zu finden (47). UREN et al. fanden allerdings auch neben häufig kontralateral auftretender Lymphdrainage das Phänomen, dass Primärtumoren der Halsbasis ihre Sentinelnodes im oberen Cervikal- und Occipitalbereich hatten (55). Diese Funde bestärkten die These, dass es durchaus zu einer Umgehung von Lymphknoten kommen kann und der Schildwächterlymphknoten nicht zwangsläufig der zum Primärtumor nächstgelegene Lymphknoten sein muss. Beim Versuch einer exakten Sentinelnode-Navigation für Ösophaguskarzinome stießen unter anderem auch TAKEUCHI et al. auf massive Probleme (50). Gerade im Halsbereich zeigt sich diese Schwierigkeit einer exakten Sentinellokalisation. Mit einer Lymphknotendichte von über 300 cervicalen Lymphknoten und einer geringen räumlichen Distanz zwischen Injektionsort und erstdrainierenden Lymphknotenstationen ergeben sich wesentlich höhere Anforderungen. Ebenso kann ein Primärtumor in Abhängigkeit von seiner Lokalisation in zwei benachbarte Lymphabflussgebiete drainieren und daher mehrere erstdrainierende Lymphknoten besitzen.

Für die Tumoren der Regio occipitalis und cervicalis posterior konnte folgendes Sentinelaufreten beobachtet werden: Mit 36,8% und damit mehr als einem Drittel aller Tumorfälle aus dieser Region traten die zugehörigen Sentinelnodes cervical links auf. Das Hauptabstromgebiet war damit die linke Halsseite. 21,1%

der Sentinelnodes traten sowohl cervical rechts als auch in der Regio occipitalis und cervicalis posterior auf. Die übrigen zugehörigen Sentinelnodes wurden in den beiden Gebieten Regio temporo-auricularis-mastoidea links und Regio temporo-auricularis-mastoidea rechts gefunden und zwar jeweils zu 10,5%. Primärtumore dieser Gruppe, die sich hinter einer gedachten postaurikulär verlaufenden koronaren Linie befinden, metastasieren laut gesammelter Erfahrungswerte hauptsächlich in okzipital lokalisierte Lymphknoten sowie in die Cervikalregionen II-V (3,15,21,36). Dieses Bild konnte auch von den vorliegenden Untersuchungsergebnissen gewonnen werden. Vereinzelte Nachweise von Lymphknotenmetastasen im Bereich der Region I sind allerdings genauso bekannt wie gelegentliches Sentinelauftreten im Parotisbereich (25,57). Bei CIVANTOS et al. finden sich dazu auch Sentinelnodes im Bereich der rechten Achselregion (10).

#### 4.2.2 Sentinelverteilung nach ipsi-, kontralateralem und mittigem Auftreten

Aus den Untersuchungsergebnissen ist zu erkennen, dass bei den mittig aufgetretenen Tumoren, die zugehörigen Sentinelnodes zu 56,2% auf der rechten Gesichtsseite, zu 35,6% auf der linken Gesichtsseite und zu 8,2% mittig auftraten. Die Mehrheit der mittig aufgetretenen Tumoren hatte also die rechte Gesichtsseite als lymphatisches Abstromgebiet. Bei den auf der linken Gesichtsseite aufgetretenen Tumoren befanden sich die zugehörigen Sentinelnodes zu 93,2% auf der linken Gesichtsseite und zu 6,8% auf der rechten Gesichtsseite. Die überwiegende Mehrheit der links aufgetretenen Tumoren hatte also auf der linken Gesichtsseite und damit ipsilateral ihr lymphatisches Abstromgebiet. Bei den auf der rechten Gesichtsseite aufgetretenen Tumoren befanden sich die zugehörigen Sentinelnodes zu 4,8% mittig, zu 7,1% auf der linken Gesichtsseite und zu 88,1% auf der rechten Gesichtsseite. Die überwiegende Mehrheit der rechts aufgetretenen Tumoren hatte also ebenfalls auf der rechten Gesichtsseite und damit ipsilateral ihr lymphatisches Abstromgebiet. Diese Ergebnisse mit der deutlich ipsilateral dominierenden Lymphdrainage entsprechen den bisherigen Beobachtungen

und Erwartungen. Prinzipiell war der zugehörige Sentinel im gleichseitigen und nahegelegenen Lymphknotenbassin zu finden. Bei JEONG et al. waren dies in ihrer Untersuchung von Sentinelnodes der Mundhöhlenkarzinome sogar 100% (23). Dennoch gab es auch die Fälle der bi- und kontralateralen Sentinelverteilung in jeweils über 5% der Fälle. SHPITZER et al. beschrieben bereits in ihren Untersuchungen 7% kontralaterale und 11% bilaterale Lymphdrainage im Kopf-Hals-Bereich (47). Hier zeigt sich die individuelle Variabilität des Lymphflusses in einem hochvernetzten Lymphgebiet mit starkem Auftreten von vielen, eng benachbarten Lymphknoten. Feste anatomisch abgeleitete Grundprinzipien eines berechenbaren Sentinelnodeaufkommens scheinen hier verworfen werden zu müssen.

#### 4.2.3 Statistische Darstellung nach Malignomarten

Es wurden die drei Tumorarten Malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom und Merkelzellkarzinom ebenso einzeln betrachtet und mit ihren zugehörigen Sentinelnodes dargestellt. Die Malignen Melanome mit dem grössten Anteil der Tumorfälle (n=119) lieferten mit einem p-Wert<0,0001 ein statistisch signifikantes Ergebnis. Aufgrund der nahezu identischen Ergebnisse wie bei allen drei Tumorarten zusammen wird für diesen Unterpunkt auf die Diskussion der Gesamtergebnisse unter Kapitel 4.2.1 verwiesen.

Die Ergebnisse für die Plattenepithelkarzinome allein betrachtet waren mit einem p-Wert von 0,1196 und aufgrund der geringen Fallzahl (n=22) nicht signifikant.

Die Ergebnisse für die Merkelzellkarzinome für sich genommen waren mit einem p-Wert von 0,3865 aufgrund der geringen Fallzahl (n=2) ebenso nicht signifikant.

Daher war eine statistisch signifikante Einzeldarstellung für die Plattenepithelkarzinome und Merkelzellkarzinome nicht möglich.

#### 4.2.4 Zusammenhang zwischen Sentinelbefall und Metastasierung

Ein weiterer Unterpunkt der Untersuchung war der Zusammenhang zwischen Sentinelnodebefall und Metastasierung bei allen untersuchten Tumorfällen. Der positive Sentinelnode als der von Tumorzellen befallene Schildwächterlymphknoten sollte in Verbindung zur etwaigen Fernmetastasierung im Gesamtorganismus gebracht werden. Die befallenen Sentinelnodes waren in den Gebieten der Regio temporo-auricularis-mastoidea, der Regio bucco-masseterico-parotidea und der Regio cervicalis zu finden. Dabei verteilten sich die befallenen Sentinelnodes mit 48% ipsilateral und 9% kontralateral, während 43% von zentral gelegenen Primärtumoren stammten. Das Ergebnis war bei positivem, also befallenem, Sentinelnode eine Fernmetastasierung von 85% der Gesamtfälle und 15% der ausbleibenden Metastasierung. Bei negativem, also nicht befallenem, Sentinelnode gab es zu 79,9% der Gesamtfälle keine Fernmetastasierung und nur zu 20,3% Fernmetastasen im Gesamtorganismus. Diese gewonnenen Informationen spiegeln ein häufig in der Literatur beschriebenes Bild wieder. Der metastatische Befall des Sentinelnode lässt Rückschlüsse auf möglicherweise vorhandene Metastasierungen im Gesamtorganismus zu. Entscheidend für eine jeweilige Metastasierung ist das Stadium des betreffenden Primärtumors. Speziell bei Malignen Melanomen betrifft dies den Melanomtyp und die Eindringtiefe und bei Plattenepithelkarzinomen die T- und N-Kategorie. Da das Auftreten von Fernmetastasen ohne vorherige lymphogene Metastasierung vor allem bei Plattenepithelkarzinomen zur Ausnahme gehört, leistet hier die Sentinelnode-Biopsie möglicherweise nicht nur wertvolle Dienste in der Frühdiagnostik, sondern auch als therapeutischer Effekt. In ihrer Untersuchung über die Therapiemöglichkeiten der Sentinelnode-Biopsie bei Melanomen im Frühstadium beschrieben MORTON et al. bereits den signifikanten therapeutischen Nutzen einer sentinelnodebasierten Metastasenentfernung (31). Neuere Studien lieferten bereits weitere Ansätze, dass eine Sentinelnode-Biopsie bei Melanompatien einen prognostischen Vorteil gegenüber einer reinen Nachkontrollüberwachung bieten könnten (12,30,63). Diese Frage wird weiterhin eine Herausforderung für zukünftige Untersuchungen darstellen.

#### 4.3 Schlussfolgerungen

- 1.) Die Sentinelodelokalisationen zeigten im Gesamtbild aller drei Tumorarten eine typische Häufung in Abhängigkeit zu ihrer jeweiligen Primärtumorlokalisierung. Das am häufigsten vorherrschende lymphatische Hauptabstromgebiet war die Regio cervicalis rechts. Die Untersuchung der jeweiligen Gesichtsseitenverteilung der Sentinelnodes ergab ein überwiegend ipsilaterales Auftreten in Bezug zum Primärtumor. Somit schließen sich diese Ergebnisse jenen in der Literatur gewonnenen Erkenntnissen einer direkten ipsilateral-cervikalen Lymphdrainage an, die häufig an den Parotiden vorbei erfolgt.
- 2.) Die Sentinelodelokalisationen zeigten bei den Malignen Melanomen eine typische Häufung in Abhängigkeit zu ihrer jeweiligen Primärtumorlokalisierung, die dem Gesamtbild aller drei Tumorarten sehr ähnlich war, mit Ausnahme einer Primärtumorregion. Diese war die Primärtumorregion Regio parietalis links mit einem gleichstarken Sentinelnode-Auftreten in der Regio auricularis und Regio cervicalis links. Die Fälle der Plattenepithelkarzinome und Merkelzellkarzinome erwiesen sich alleine betrachtet nicht als signifikant darstellbar.
- 3.) Alle von Tumorzellen befallenen Sentinelnodes wurden im Bereich der Regio temporo-auricularis-mastoidea, der Regio bucco-masseterico-parotidea und der Regio cervicalis entnommen. Der Zusammenhang zwischen Sentinelnode-Befall und Metastasierung bei allen untersuchten Tumorfällen ergab eine deutliche Korrelation zwischen nichtbefallenem Sentinelnode und dem Fehlen von Fernmetastasen sowie umgekehrt dem Vorliegen von befallenem Sentinelnode und dem Auftreten von Fernmetastasen im Gesamtorganismus wie es auch in den meisten bekannten Untersuchungen beschrieben wird.
- 4.) Der Therapeutische Effekt der Sentinelnode-Biopsie leitet damit zu einer neuen Fragestellung über, die in weiteren Untersuchungen noch geklärt werden muss.

## 5. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden 143 Patientenfälle des Tumorregisterarchivs der Hautklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen mit der Diagnose eines Malignen Melanoms (n=119), eines Plattenepithelkarzinoms (n=22) oder eines Merkelzellkarzinoms (n=2) im Kopf-Hals-Bereich und einer zwischen 1998 und 2005 erfolgten Sentinelnode-Biopsie untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Abhängigkeit der Sentinelnode-lokalisierung von der Lokalisation des Primärtumors untersucht werden. Des Weiteren sollte untersucht werden, inwieweit bei einem initial tumorfreien Sentinelnode später dennoch Metastasen auftraten. Der Kopf-Hals-Bereich wurde in 11 Regionen unterteilt, um Primärtumor- und Sentinelodelokalisationen graphisch darzustellen. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe einer Kontingenzanalyse und sie wurden mit den jeweiligen p-Werten auf Signifikanz überprüft. Die Ergebnisse wurden sowohl in Mosaikplots als auch in Schemata der Kopf-Hals-Region graphisch dargestellt. Es zeigte sich für das Gesamtbild aller drei Tumorarten, dass in den einzelnen Kopf-Hals-Regionen der Sentinelnode mit Mehrheitsanteilen von 33,3% bis 72,7% im ipsilateralen Cervikalbereich auftrat. Bei Tumoren der Regio parietalis links fanden sich hingegen die meisten Sentinelnodes im ipsilateralen Aurikularbereich mit 46,7%. Die Malignen Melanome allein betrachtet zeigten ein nahezu identisches Bild, wobei hier von der Primärtumorregion Regio parietalis links der ipsilaterale Sentinelnodeanteil aurikulär und cervikal mit jeweils 44,4% gleich groß war. Alle von Tumorzellen befallenen Sentinelnodes wurden im Bereich der Regio temporo-auricularis-mastoidea, der Regio bucco-masseterico-parotidea und der Regio cervicalis entnommen. Bei Tumorbefall des Sentinelnodes lagen in 85% der Fälle bereits Fernmetastasen vor. Bei tumorfreiem Sentinelnode fanden sich in 20% der Fälle Metastasen. Diese Ergebnisse liefern eine weitere Bestätigung der häufig beobachteten direkten Lymphdrainage vom Kopf-Hals-Bereich in die Level der Cervikalregion. Dabei steht diese Untersuchung in Zusammenhang mit ähnlichen Ansätzen, die einem besseren Verständnis des lymphatischen

Abflusses im Kopf-Halsbereich und der Suche eines „Sentinelmappings“ dienen, das Gesetzmäßigkeiten offenbart, die zu einer erheblichen Erleichterung beim nodalen Staging und einem exakteren chirurgischen Management führen könnten. Der metastatische Befall des Sentinelnode lässt demnach Rückschlüsse auf möglicherweise vorhandene Metastasierungen im Gesamtorganismus zu ohne bei Nichtbefall diese komplett auszuschließen. Die darauf aufbauende Frage eines therapeutischen Effekts der Sentinelnode-Biopsie wird momentan kontrovers diskutiert und bleibt Aufgabe zukünftiger Untersuchungen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, Berman CG, Jared K, Messina J, Lyman G, Glass F, Fenske N, Reintgen DS. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 223: 217-24, 1996.
2. Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Kuhn J, Gadd M, Weaver DL. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 135-40, 1998.
3. Blum A, Schmid-Wendtner MH, Mauss-Kiefer V, Eberle JY, Kuchelmeister C, Il-Muller D. Ultrasound mapping of lymph node and subcutaneous metastases in patients with cutaneous melanoma: results of a prospective multicenter study. *Dermatology* 212: 47-52, 2006.
4. Braithwaite I.R. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg* 11, 7-26. 1923.  
Ref Type: Magazine Article
5. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 9: 713-20, 2008.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 5.Aufl. ed. Berlin,Heidelberg: Springer Verlag, 2005.
7. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-66, 1977.
8. Cammilleri S, Lussato D, Guelfucci B, Lief F, Bellot V, Chrestian M, Zanaret M, Blanc JL, Mundler O. Ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically NO check for patients with head and neck squamous cell carcinoma; a prospective study (preliminary results). *Bull Cancer* 91: E1-E4, 2004.
9. Carson KF, Wen DR, Li PX, Lana AM, Bailly C, Morton DL, Cochran AJ. Nodal nevi and cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* 20: 834-40, 1996.
10. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 112: 1-15, 2006.

11. Covarelli P, Tomassini GM, Simonetti S, Messina S, Cini C, Petrina A, Noya G. The single-photon emission computed tomography/computed tomography: a new procedure to perform the sentinel node biopsy in patients with head and neck melanoma. *Melanoma Res* 17: 323-8, 2007.
12. Dessureault S, Soong SJ, Ross MI, Thompson JF, Kirkwood JM, Gershenwald JE, Coit DG, McMasters KM, Balch CM, Reintgen D. Improved staging of node-negative patients with intermediate to thick melanomas (>1 mm) with the use of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 8: 766-70, 2001.
13. Duker I, Starz H, Bachter D, Balda BR. Prognostic and therapeutic implications of sentinel lymphonectomy and S-staging in Merkel cell carcinoma. *Dermatology* 202: 225-9, 2001.
14. Duprat JP, Silva DC, Coimbra FJ, Lima IA, Lima EN, Almeida OM, Brechtbuhl ER, Landman G, Scramim AP, Neves RI. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: analysis of 240 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 115: 1944-51, 2005.
15. Eicher SA, Clayman GL, Myers JN, Gillenwater AM. A prospective study of intraoperative lymphatic mapping for head and neck cutaneous melanoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 241-6, 2002.
16. Fincher TR, O'Brien JC, McCarty TM, Fisher TL, Preskitt JT, Lieberman ZH, Stephens JF, Kuhn JA. Patterns of drainage and recurrence following sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 844-8, 2004.
17. Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie* 2. Aufl. 2004. 2.Aufl. ed. Fischer Verlag, 2004.
18. Gallegos-Hernandez JF, Hernandez-Hernandez DM, Flores-Diaz R, Sierra-Santiesteban I, Pichardo-Romero P, rias-Ceballos H, Minauro-Munoz G, varado-Cabrero I. The number of sentinel nodes identified as prognostic factor in oral epidermoid cancer. *Oral Oncol* 41: 947-52, 2005.
19. Gould E, Winship TH, Philbin P, Kerr H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 13: 77-8, 1960.
20. Hoft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech N, Kampen WU, Janig U, Laudien M, Gottschlich S, Ambrosch P. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 91: 124-8, 2004.
21. Ishihara T, Nakamura A, Kageshita T, Ono T. Sentinel lymph nodes study in 30 cases of melanoma. *J Dermatol* 28: 347-52, 2001.
22. Jackson GL, Ballantyne AJ. Role of parotidectomy for skin cancer of the head and neck. *Am J Surg* 142: 464-9, 1981.

23. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Cho DY, Chung MK, Min JY, Ko YH, Kim BT. Sentinel lymph node radiolocalization with <sup>99m</sup>Tc filtered tin colloid in clinically node-negative squamous cell carcinomas of the oral cavity. *J Korean Med Sci* 21: 865-70, 2006.
24. Kelley MC, Ollila DW, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma. *Semin Surg Oncol* 14: 283-90, 1998.
25. 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. *Arch Dermatol* 135: 1472-6, 1999.
26. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29: 1446-9, 1972.
27. Matsuzuka T, Kano M, Ogawa H, Miura T, Tada Y, Matsui T, Yokoyama S, Suzuki Y, Suzuki M, Omori K. Sentinel node mapping for node positive oral cancer: potential to predict multiple metastasis. *Laryngoscope* 118: 646-9, 2008.
28. McKean ME, Lee K, McGregor IA. The distribution of lymph nodes in and around the parotid gland: an anatomical study. *Br J Plast Surg* 38: 1-5, 1985.
29. Meyer CM, Lecklitner ML, Logic JR, Balch CE, Bessey PQ, Tauxe WN. Technetium-99m sulfur-colloid cutaneous lymphoscintigraphy in the management of truncal melanoma. *Radiology* 131: 205-9, 1979.
30. Mohrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H. Is sentinel lymph node biopsy of therapeutic relevance for melanoma? *Dermatology* 209: 5-13, 2004.
31. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H, Wanek LA, Glass E, Foshag LJ, Hsueh EC, Bilchik AJ, Elashoff D, Elashoff R. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 238: 538-49, 2003.
32. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 11: 1751-6, 1993.
33. Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. *Head Neck* 23: 995-1005, 2001.

34. Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Hatakeyama K, Muto T. Clinical implications of cervical lymph node metastasis patterns in thoracic esophageal cancer. *Ann Surg* 220: 775-81, 1994.
35. Nithya C, Pandey M, Naik B, Ahamed IM. Patterns of cervical metastasis from carcinoma of the oral tongue. *World J Surg Oncol* 1: 10, 2003.
36. 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. *Am J Surg* 170: 461-6, 1995.
37. Ollila DW, Foshag LJ, Essner R, Stern SL, Morton DL. Parotid region lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 6: 150-4, 1999.
38. 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. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 285-91, 2002.
39. Picon AI, Coit DG, Shaha AR, Brady MS, Boyle JO, Singh BB, Wong RJ, Busam KJ, Shah JP, Kraus DH. Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Head and Neck Melanoma: Mapping the Parotid Gland. *Ann Surg Oncol* 2006.
40. Pitman KT, Johnson JT, Edington H, Barnes EL, Day R, Wagner RL, Myers EN. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 790-3, 1998.
41. Pockaj BA, Jaroszewski DE, DiCaudo DJ, Hentz JG, Buchel EW, Gray RJ, Markovic SN, Bite U. Changing surgical therapy for melanoma of the external ear. *Ann Surg Oncol* 10: 689-96, 2003.
42. Rassner G. *Dermatologie - Lehrbuch und Atlas*. VIII ed. München: Elsevier Verlag, 2007.
43. Sappey MPC. *Anatomie. physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques consideres chez l'homme et les vertebres*. 1874. Paris, Adrien Delahaye.  
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
44. Sayegh E, Brooks T, Sacher E, Busch F. Lymphangiography of the retroperitoneal lymph nodes through the inguinal route. *J Urol* 95: 102-7, 1966.
45. 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. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 61-5, 2003.

46. Shpitzer T, Gutman H, Barnea Y, Steinmetz A, Guttman D, Ad-El D, Schneebaum S, Lerman H, Lievshitz G, Gur E. Sentinel node-guided evaluation of drainage patterns for melanoma of the helix of the ear. *Melanoma Res* 17: 365-9, 2007.
47. Shpitzer T, Segal K, Schachter J, Hardoff R, Guttman D, Ulanovski D, Feinmesser R, Gutman H. Sentinel node guided surgery for melanoma in the head and neck region. *Melanoma Res* 14: 283-7, 2004.
48. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 117: 1539-51, 2007.
49. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, Wittekind C, Soutar DS. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 12: 919-24, 2005.
50. Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 56: 393-6, 2008.
51. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, Bradford CR, Terrell JE, Teknos TN, Heard EM, Wolf GT, Chepeha DB. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 970-4, 2001.
52. Thompson JF, Niewind P, Uren RF, Bosch CM, Howman-Giles R, Vrouenraets BC. Single-dose isotope injection for both preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative sentinel lymph node identification in melanoma patients. *Melanoma Res* 7: 500-6, 1997.
53. Thompson JF, Uren RF. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 6: 877-85, 2005.
54. Uren RF. Lymphatic drainage of the skin. *Ann Surg Oncol* 11: 179S-85S, 2004.
55. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 44: 570-82, 2003.
56. van dP, I, Valdes Olmos RA, Kroon BB, Wouters MW, van den Brekel MW, Vogel WV, Hoefnagel CA, Nieweg OE. The Yield of SPECT/CT for Anatomical Lymphatic Mapping in Patients with Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009.
57. Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 28: 785-91, 2006.

58. Virchow R. pyaemia and leucocytosis. Lecture IX, 211-229. 1971. New York, Dover Publications. Cellular pathology as based upon physiology and pathological history.  
Ref Type: Report
59. Wang X, Heller R, VanVoorhis N, Cruse CW, Glass F, Fenske N, Berman C, Leo-Messina J, Rappaport D, Wells K, . Detection of submicroscopic lymph node metastases with polymerase chain reaction in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 220: 768-74, 1994.
60. Werner JA, Dunne AA, Davis RK. Intraoperative lymphatic mapping in cases of midline squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 125: 403-8, 2005.
61. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Brandt D, Kulkens C, Folz BJ, Moll R, Lippert BM. [The sentinel node concept in head and neck squamous cell carcinoma--a critical analysis in 100 patients]. *Laryngorhinootologie* 81: 31-9, 2002.
62. Wilson MW, Fleming JC, Fleming RM, Haik BG. Sentinel node biopsy for orbital and ocular adnexal tumors. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 17: 338-44, 2001.
63. Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald JE, Leong SP, Reintgen DS, Gutman H, Sabel MS, Carlson GW, McMasters KM, Tyler DS, Goydos JS, Eggermont AM, Nieweg OE, Cosimi AB, Riker AI, Coit G. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 13: 809-16, 2006.

## Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. Helmut Breuninger bedanke ich mich für die freundliche Überlassung des Themas und die Beratung während der Erstellung der Arbeit.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. Jörg Wehner-Caroli für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Dissertation.

Herrn Professor Dr. Klaus Dietz, Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen, danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Für die ständige Unterstützung bei technischen Problemen aller Art danke ich herzlich Herrn Dr. Oliver Hennies. Des Weiteren gebührt mein Dank allen Mitarbeitern der Universitäts-Hautklinik Tübingen für ihre Hilfsbereitschaft während der Anfertigung dieser Arbeit.

## Lebenslauf

Geburtsdatum: 24. März 1980

Geburtsort: Waiblingen

Schulbildung: Grundschule:  
1987 - 1991 Urbanschule, Korb  
Gymnasium:  
1991 - 2000 Staufer-Gymnasium, Waiblingen  
27.6.2000 Abitur

Studium: 2000 - 2007 Studium der Zahnheilkunde,  
Eberhard Karls Universität, Tübingen  
21.11.2007 Zahnärztliche Prüfung  
11.12.2007 Approbation als Zahnarzt,  
Eberhard Karls Universität, Tübingen

Zahnärztliche Tätigkeit: 1.3.2008 Vorbereitungsassistent  
in der Zahnärztlichen  
Gemeinschaftspraxis Dres. Rieger,  
Reutlingen  
1.2.2010 Weiterbildungsassistent  
für Oralchirurgie in der  
oralchirurgischen Praxis  
Dr. Schubert und Dr. Thummerer,  
Freising  
16.9.2010 Weiterbildungsassistent  
für Oralchirurgie im  
Universitätsklinikum Düsseldorf,  
Klinik für Kiefer- und Plastische  
Gesichtschirurgie,  
Prof. Dr. Dr. Norbert Kübler