

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
(komm. Direktor Priv.-Doz. Dr. Lützen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Vergleich der Wertigkeit der Single Photon Emissions
Computertomographie/Computertomographie gegenüber der
konventionellen planaren Szintigraphie bei der Detektion von
Wächterlymphknoten bei Patienten mit Malignem Melanom**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
SIMON PETER DIERCK
aus Kiel

Kiel, 2021

1. Berichterstatter: PD Dr. Ulf Lützen, Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bilddiagnostik und Therapie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Frank-André Siebert, Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2021

Zum Druck genehmigt: 2 Kiel, den 01.10.2021

Prüfer: Prof. Dr. Jürgen Dunst, Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)

Vorsitzender der Prüfungskommission: Dr. Jürgen Schultze

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis..... | IV |
| Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1. Malignes Melanom..... | 1 |
| 1.2 Vorsorge und Diagnostik..... | 3 |
| 1.2.1 Vorsorge-Screening | 3 |
| 1.2.2 Procedere bei Verdacht auf eine maligne Hautneoplasie | 3 |
| 1.3 Wächterlymphknotenszintigraphie und –Exzision | 5 |
| 1.3.1 Durchführung der Untersuchung | 8 |
| 1.4 Physikalische Grundlagen / Technologien..... | 9 |
| 1.4.1 Szintillationskristall und Gammakamera (Anger-Kamera) | 10 |
| 1.4.2 SPECT/CT | 12 |
| 1.4.3 Halbleitertechnologie..... | 12 |
| 1.4.4 Kollimatoren..... | 15 |
| 1.4.5 Halbleiter versus Szintillationskristall..... | 16 |
| 2. Material und Methoden..... | 18 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 18 |
| 2.1.1 Einschlusskriterien..... | 18 |
| 2.1.2 Ausschlusskriterien..... | 18 |
| 2.2 verwendete Kamerasysteme..... | 19 |
| 2.2.1 Siemens ECAM, Siemens Symbia T und Siemens Intevo 6 | 19 |
| 2.2.2 CrystalCam (Crystal Photonics) | 20 |
| 2.3 Ablauf der Untersuchung innerhalb der Studie | 23 |
| 2.4 Auswertung, Statistik und Testverfahren..... | 33 |
| 3. Ergebnisse | 34 |
| 3.1 Studienpopulation | 34 |
| 3.2 szintigraphisch detektierte radioaktiv markierte Lymphknoten | 35 |
| 3.3 Vierfeldertafeln der Befunde mir der CrystalCam und der planaren Szintigraphie..... | 42 |
| 3.4 Ergebnisse der Sensitivitätsmessungen und der Untersuchung der Auflösung der CrystalCam durch Messungen am Phantom..... | 43 |
| 4. Diskussion | 46 |

| | |
|------------------------------|----|
| 5. Zusammenfassung | 58 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 60 |
| 7. Danksagungen..... | 69 |
| 8. Anhang..... | 70 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: schematische Darstellung des Konzeptes des Wächterlymphknotens | 6 |
| Abbildung 2: Aufbau eines Szintillationsdetektors mit Photomultiplier | 11 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung des Halbleiter-Prinzips | 14 |
| Abbildung 4: SPECT/CT- Kameras: Siemens Symbia T (links) und Siemens Intevo 6 (rechts) | 20 |
| Abbildung 5: portable Handkamera CrystalCam (Crystal Photonics, Berlin) | 20 |
| Abbildung 6: Jaszczak-Phantom | 22 |
| Abbildung 7: Skizze des Versuchsaufbaus | 22 |
| Abbildung 8: Tracerapplikation | 23 |
| Abbildung 9: dynamische Sequenzszintigraphie des Lymphabflusses bis 15min p.i. | 24 |
| Abbildung 10: Filzstiftmarkierung des SLN auf der Haut mithilfe eines Kobaltstiftes | 25 |
| Abbildung 11: Planare Szintigraphie in zwei Ebenen (links: Aufnahme von ventral; rechts: Aufnahme von rechts lateral) eines rechts axillären Lymphabflusses | 26 |
| Abbildung 12: SPECT/CT eines rechts axillären Lymphabflusses des gleichen Patienten wie in Abb. 11 | 27 |
| Abbildung 13: Planare Szintigraphie in zwei Ebenen (links: Aufnahme von ventral; rechts: Aufnahme von rechts lateral) eines rechts axillären Lymphabflusses bei einem Patienten mit einem MM der rechtsseitigen abdominellen Rumpfwand | 28 |
| Abbildung 14: Planare Szintigraphie in zwei Ebenen (links: Aufnahme von rechts lateral; rechts: Aufnahme von ventral) eines links inguinalen Lymphabflusses desselben Patienten wie in Abb. 13. | 28 |
| Abbildung 15: SPECT/CT eines rechts axillären Lymphabflusses bei einem Patienten mit einem MM der rechtsseitigen abdominellen Rumpfwand (gleicher Patienten wie in Abb. 13 und 14) | 29 |
| Abbildung 16: SPECT/CT eines links inguinalen Lymphabflusses bei einem Patienten mit einem MM der rechtsseitigen abdominellen Rumpfwand (gleicher Patienten wie in Abb. 13, 14 und 15) | 30 |
| Abbildung 17: Aufnahme der Injektionsstelle nach intradermaler Gabe von 76 MBq Tc99m- Nanocoll in vier Depots durch die CrystalCam | 31 |
| Abbildung 18: Detektion eines links axillären Lymphknotens durch die CrystalCam | 31 |
| Abbildung 19: Dual-Nuklid Einstellung mit Signalen des Kobaltstifts und der Tc-99m- Anreicherung durch den radioaktiv markierten Lymphknoten links axillär | 32 |
| Abbildung 20: Dual-Nuklid Messung am Phantom mit separaten I-123- und Tc-99m-gefüllten Sphären | 44 |
| Abbildung 21: Dual-Nuklid Messung am Phantom mit gemischter Füllung einer Sphäre mit I- 123- und Tc-99m | 45 |
| Abbildung 22: SPECT/CT des Thorax im Rahmen der SLN-Diagnostik mit Darstellung der CT im Lungenfenster | 51 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) | 2 |
| Tabelle 2: Sieben-Punkte Checkliste..... | 3 |
| Tabelle 3: Einteilung der Patienten mit einem MM hinsichtlich des Tumorstadium (T) vor der SLN-Diagnostik mit der Zuordnung der Ergebnisse der SLN-Biopsie | 34 |
| Tabelle 4: Einteilung der Patienten mit einem MM hinsichtlich der AJCC-Klassifikation nach der SLN-Diagnostik | 35 |
| Tabelle 5: Verteilung der Radionuklidanreicherungen im Bezug auf die Lokalisation des MM je nach Untersuchungstechnik. | 36 |
| Tabelle 6: detaillierte Aufschlüsselung der Auswertung der SLN-Bildgebungen mittels SPECT/CT, planare Szintigraphie und CrystalCam..... | 37 |
| Tabelle 7: Differenz der erfassten LK (SLN) im Vergleich der untersuchten Verfahren..... | 39 |
| Tabelle 8: Verteilung aller mittels planarer Szintigraphie und SPECT/CT detektierten Lymphknoten..... | 40 |
| Tabelle 9: Verteilung der mittels planarer Szintigraphie und SPECT/CT detektierten SLN.... | 41 |
| Tabelle 10: Vierfeldertafel der Messergebnisse von CrystalCam und Gammakamera bezogen auf die Gesamtheit der detektierten Lymphknoten (SLN und nachgeschaltete LK) 42 | |
| Tabelle 11: Vierfeldertafel der Messergebnisse von CrystalCam und Gammakamera bezogen auf alle detektierten SLN..... | 42 |
| Tabelle 12: Sensitivitätsmessung am Phantom in unterschiedlichen Entfernungen inkl. Korrektur nach dem Abstands-Quadrat-Gesetz | 43 |
| Tabelle 13: Datensammlung aller Patienten | 70 |

Abkürzungsverzeichnis

MM = malignes Melanom

UV = Ultraviolett

mm = Millimeter

ZNS = zentrales Nervensystem

CT = Computertomographie

PET = Positronenemissionstomographie

SLN = Wächterlymphknoten (Sentinel lymph node)

SLNE = Wächterlymphknoten-Exzision

SPECT = Single-Photon-Emissions-Computed Tomographie

LEHR = low energy, high resolution

LEHS = low energy, high sensitivity

FWHM = Full Width at Half Maximum

FOV = Sichtfeld (field-of-view)

LK = Lymphknoten

AJCC= American Joint Committee on Cancer

PMT= Photomultipliertube /-röhre

LDR= Lymphdrainageregion

1. Einleitung

1.1. Malignes Melanom

Das maligne Melanom (MM) ist ein maligner Tumor der Haut oder Schleimhäute, welcher von den Melanozyten ausgeht. Zu den maßgeblichen Risikofaktoren für die Entstehung eines MM zählen vor allem die UV-Exposition bei Menschen der Hauttypen I und II (nach Fitzpatrick), eine familiäre Prädisposition (autosomal-dominant mit unsteter Penetranz) (1) und frühkindliche Sonnenbrände (Erythema solare) (2).

Der wichtigste Faktor für die Entstehung von MM ist jedoch die Zahl der melanozytären Nävi, insbesondere die atypischen und die kongenitalen Formen (3). Diese werden in der Literatur zum Teil auch als Formen der Präkanzerose beschrieben (4).

Es werden verschiedene Subtypen des MM unterschieden, von denen das superfiziell spreitende Melanom das häufigste ist (weitere Subtypen: noduläres Melanom, Lentigo-maligna-Melanom und akrolentiginöses Melanom) (1). Dabei ist das vertikale Tumorstadium für eine frühzeitige, insbesondere lymphogene Metastasierung ausschlaggebend. Nur etwa 20 Prozent der MM metastasieren primär hämatogen (5). Somit hat sich auch für die AJCC-Klassifikation (die 2001 eingeführt worden ist, Tabelle 1) die Tumorausdehnung nach Breslow als wichtigstes Kriterium durchgesetzt. Darüber hinaus sind die Mitoserate und das Vorhandensein von Ulzerationen des Tumors mit einbezogen (6).

Hervorzuheben ist die stetig und rapide steigende Inzidenz des MM. Dabei lag in Deutschland im Jahr 2008 die durch das MM bedingte Todesrate bei 2500 Fällen und die Neuerkrankungsrate bei circa 17800 (7). Der Anstieg der Inzidenz ist mit 6,1 Prozent bei Männern und mit 2,8 Prozent bei Frauen deutlich zunehmend und lässt sich vermutlich durch den Wandel der Freizeitgewohnheiten, wie z.B. Urlaube mit starker Sonnenexposition, erklären. In den USA wurde im Jahr 2000 eine Lebenszeitprävalenz von 1:75 beschrieben. Global gesehen ist ein Nord-Süd-Gradient festzustellen mit höchsten Erkrankungsraten in Australien auf Grund eines hellen Hauttyps bei hoher UV-Exposition (5).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009)

| Stadium | Primärtumor (pT) | Regionäre Lymphknotenmetastasen (N) | Fernmetastasen (M) |
|---------|---|---|--------------------|
| 0 | In-situ Tumoren | keine | keine |
| IA | <1,0mm; keine Ulzerationen | keine | keine |
| IB | <1,0mm mit Ulzerationen oder Mitoserate/mm ² ≥ 1 | keine | keine |
| | 1,01-2,0mm; keine Ulzerationen | Keine | keine |
| IIA | 1,01-2,0mm; mit Ulzerationen | Keine | keine |
| | 2,01-4,0mm; keine Ulzerationen | Keine | keine |
| IIB | 2,01-4,0mm; mit Ulzerationen | Keine | keine |
| | >4,0mm; keine Ulzerationen | Keine | keine |
| IIC | >4,0mm; mit Ulzerationen | Keine | keine |
| IIIA | Jede Tumordicke; keine Ulzerationen | Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten | keine |
| IIIB | Jede Tumordicke; mit Ulzerationen | Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten | keine |
| | Jede Tumordicke; keine Ulzerationen | Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen | keine |
| | Jede Tumordicke; keine Ulzerationen | Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen | keine |
| IIIC | Jede Tumordicke; mit Ulzerationen | Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen | keine |
| | Jede Tumordicke; mit oder ohne Ulzerationen | Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen | keine |
| IV | | | Fernmetastasen |

Bei Männern tritt das MM hauptsächlich am Stamm (Rücken) und bei Frauen an der unteren Extremität auf. Der Altersgipfel dieser Erkrankung liegt zwischen dem fünften und dem sechsten Lebensjahrzent (1).

In Anbetracht dieser Entwicklung und der Tatsache, dass es zu einer drastischen Verschlechterung der Prognose des MM im Falle einer Fernmetastasierung von nur sechs bis sieben Monaten mittlerer Überlebensdauer kommt (5), wurde im Jahr 2008 in Deutschland ein gesetzliches Melanomscreening initiiert. Es hat sich gezeigt, dass auf Grund der gleichermaßen gestiegenen Achtsamkeit gegenüber potentiell bösartigen Hautveränderungen die Mortalität nicht im gleichen Maße wie die Morbidität des MM zunahm (8).

1.2 Vorsorge und Diagnostik

1.2.1 Vorsorge-Screening

Für die Screening-Untersuchung wird die visuelle Inspektion in Form einer Ganzkörperuntersuchung einschließlich der Dermatoskopie empfohlen (9).

Für die Beurteilung des suspekten Hautteils können verschiedene Kriterien herangezogen werden, die, wenn erfüllt, den positiv-prädiktiven Wert für eine maligne Neoplasie erhöhen. Dazu gehören etwa die ABCD-Regel (Asymmetrie, Begrenzung, Colorit, Durchmesser/Dynamik) und die Glasgow-Sieben-Punkte-Checkliste (2); (Tab.2). Zu den Merkmalen zählen makroskopisch eine Größe von über fünf Millimeter (mm), der Charakter des Unregelmäßigen, Chaotischen und die Aufhebung der präexistenten Textur der Haut (5). Die folgende Tabelle zeigt die Punkte für die Haupt- und Nebenkriterien, die addiert werden. Ab einem Score von drei Punkten sollte ein MM differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Tabelle 2: Sieben-Punkte Checkliste

| Hauptkriterien (jeweils 2 Punkte) | Nebenkriterien (jeweils 1 Punkt) |
|--|---|
| Atypisches Pigmentnetzwerk | Unregelmäßige Streifen |
| Blau-weißer Schleier | Unregelmäßige Pigmentierung |
| Atypische Gefäßstrukturen | Unregelmäßige Punkte/Globuli |
| | Regressionsstrukturen |

Quelle: Nach dem Original von Tran et al. aus dem Englischen (2)

1.2.2 Procedere bei Verdacht auf eine maligne Hautneoplasie

Bei suspektem Befund sollte eine Biopsie bzw. Exzision des Hautareals durchgeführt werden. Dabei werden die Sicherheitsabstände im Gesunden zum Tumor mittlerweile bewusst klein gehalten, da sich bei größeren Abständen kein besseres Ergebnis bei den Patienten gezeigt hat. Besonderes Interesse gilt der Vermeidung von Störungen des Lymphabflusses (2). Bei histologischem Nachweis eines MM werden die Resektionsränder nach erfolgtem Staging (siehe Tab. 1) jedoch in Abhängigkeit des Stadiums auf bis zu zwei Zentimeter im Gesunden erweitert.

Da das MM vorwiegend lymphogen metastasiert, kommen Satelliten-, In-Transit-, subkutane- und Lymphknotenmetastasen primär in Frage. Weiterhin besteht jedoch

auch das Risiko von Fernmetastasen. Dabei machen Lunge, Haut, Leber, ZNS, Nieren, Nebenniere und Knochen den Großteil der möglichen Lokalisationen aus (5). Eine R0-Resektion sollte immer das Ziel sein (10). Bei Hochrisikopatienten (ab Stadium IIb) wird für gewöhnlich eine Immuntherapie mit Interferon- α 2 durchgeführt. Sollte eine kurative Behandlung nicht möglich sein, stehen weitere, dann palliative, Therapiekonzepte wie die Radiatio, die Chemotherapie (insbesondere Dacarbazin), BRAF-Inhibitoren, Ipilimumab und PD1-AK zur Verfügung (5).

Die histopathologische Aufarbeitung dient der Beantwortung folgender Fragen:

- a) ob der Tumor maligne oder benigne ist,
- b) ob er R0 oder R1 reseziert wurde und
- c) um welchen Subtyp es sich handelt.

Dabei gilt es gleichzeitig, immer auch die Infiltrationstiefe festzustellen. Bei fehlender R0-Situation ist eine Nachresektion angeraten. Des Weiteren können auch immunhistochemische- und Serum-Untersuchungen auf bestimmte Tumormarker weitere Differenzierungen ermöglichen (HMB45, MelanA und das S100B-Protein). Die italienische Forschungsgruppe um Mocellin führte hierzu eine Metaanalyse von 22 Studien mit 3393 Patienten durch: Dabei zeigte S100 den größten prognostischen Aussagewert im Hinblick auf das Überleben der Patienten (11).

Zusätzlich zu der Resektion wird bei symptomatischen Patienten bis AJCC-Stadium IIb (2-4 mm Eindringtiefe mit Ulzeration bzw. >4 mm ohne Ulzeration) eine initiale Ausbreitungsdiagnostik mittels Computertomographie (CT) als sinnvoll erachtet. Bei asymptomatischen, klinisch unauffälligen Patienten ist hingegen die Rate falsch-positiver, aber auch falsch-negativer Befunde zu hoch (12). Die Sensitivität des Ganzkörper-CTs beträgt nach Angaben von Xing et al. nur etwa 61 Prozent (13).

Ab dem Stadium IIc (+III) wird nahegelegt, anstelle der CT eine kombinierte morphologisch-funktionelle Bildgebung mittels PET/CT mit ^{18}F -FDG (Fluordesoxyglucose) durchzuführen. Dieses hat bei dem in diesen Stadien erhöhten Risiko für stattgefundene (Makro-)Metastasierung eine größere Aussagekraft als die alleinige CT (13), da Tumorzellen durch ihre erhöhte Teilungsrate zunehmend Glucose metabolisieren. Mikrometastasen hingegen können auf Grund ihrer geringen Größe nicht sicher durch dieses Verfahren detektiert werden, so dass in früheren Stadien von einer PET/CT abgesehen werden sollte (13); (14); (S1-Leitlinie MM).

Neben der CT wird auch die Lymphknoten-Sonographie ab dem Stadium Ib (<1,0 mm Tumordicke mit Ulzeration oder Mitoserate $\geq 1/\text{mm}^2$ bzw. 1,01–2,0 mm Tumordicke, ohne Ulzeration) empfohlen. Bei dieser Untersuchung werden anhand bestimmter Kriterien (zirkulär statt elongiert, hyperechogene Anteile, Vergrößerung des Lymphknotens und fehlende hyperechogene Hilusregion) sowohl eine Sensitivität als auch eine Spezifität von über 80 Prozent bei geringen Untersuchungskosten und geringer Belastung für den Patienten erreicht (15). Sie ist zudem ein wichtiger Bestandteil der Nachsorge-Untersuchungen und vor allem für inguinale, axilläre und cervikale Lymphknotenstationen gut geeignet und damit von großer Bedeutung.

1.3 Wächterlymphknotenszintigraphie und –Exzision

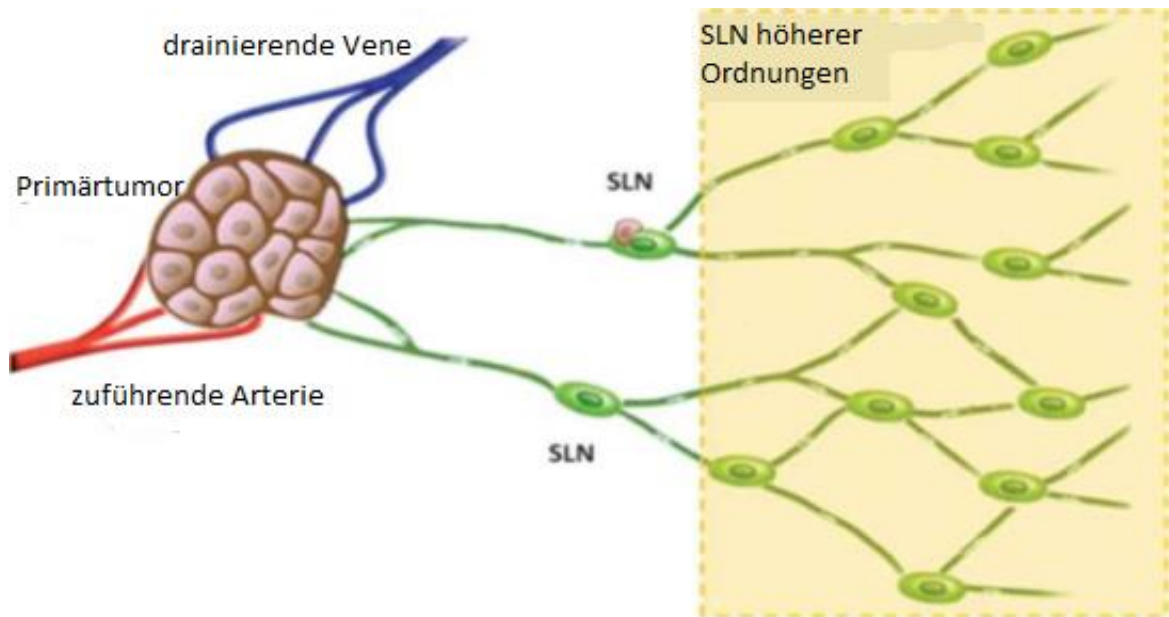
Definitionsgemäß ist der Wächterlymphknoten oder auch sentinel lymph node (SLN) „der erste Lymphknoten im Abflussgebiet der regionären Lymphknotenstation eines malignen Tumors“ (1); (Abb. 1). Die SLN-Szintigraphie und Exzision (SLNE) wird ab dem T2-Stadium ($\geq 1,0\text{mm}$ Tumordicke) empfohlen, insbesondere bei palpatorisch und sonographisch unauffälligen regionären Lymphknotenstationen. Die SLNE trägt bei dieser Untergruppe zu einem längeren krankheitsfreien Verlauf bei (16). Zu betonen ist dabei, dass das SLN-Verfahren zunächst ein minimalinvasives diagnostisches Verfahren im Rahmen des Stagings darstellt. Lediglich die möglicherweise daraus resultierende Lymphknotendisektion senkt die lokale Rezidivrate (17) und verbessert vermutlich auch das Gesamtüberleben (18).

Erstmalig wurde das Konzept des Wächterlymphknotens 1977 beim Peniskarzinom von Cabañas beschrieben (19). Die kalifornische Arbeitsgruppe um Morton wandte ebenfalls seit 1977 die Lymphszintigraphie an und verwendete radioaktiv markiertes, kolloidales Gold (Au-198), um den Lymphabfluss vom MM funktionell darzustellen. In den Folgejahren nutzte Morton diese Erkenntnis auch intraoperativ für eine selektive Resektion von SLN (20).

Seit 1986 findet die Lymphszintigraphie global klinische Anwendung. Das SLN-Verfahren wird regulär seit 1992 durchgeführt (21). Zuvor wurden Lymphknotenexzisionen bzw. Lymphknotendisektion im Rumpfbereich vereinfacht

nach dem Modell der lymphatischen Wasserscheiden durchgeführt. Dabei wird der Rumpf morphologisch in vier Quadranten mit ihrem jeweiligen extremitätennahen Drainagegebiet unterteilt. Auf Grund der Variabilität im Lymphabfluss ist dieses Prinzip jedoch veraltet (22) und von dem aktuellen Prinzip der funktionellen Darstellung des Lymphabflusses abgelöst worden. Die folgende Abbildung stellt das Konzept des SLN dar.

Abbildung 1: schematische Darstellung des Konzeptes des Wächterlymphknotens



Quelle: Abbildung nach dem Original von Tardelli et al. (23)

Dargestellt ist der Primärtumor, der über zuführende arterielle und ableitende venöse Gefäße versorgt wird. Weiterhin ist der lymphatische Abfluss mit den Wächterlymphknoten (SLN) samt stattgefundener Metastasierung (oberer SLN) und den nachgeschalteten Lymphknoten höherer Ordnungen abgebildet.

Trotz des routinemäßigen Einsatzes der SLNE dürfen die Risiken dieses minimalinvasiven Eingriffs nicht außer Acht gelassen werden. Diese sind jedoch im Vergleich zur klassischen Lymphadenektomie gering. Lucci et al. beschreiben in diesem Zusammenhang unter anderem Wundinfektionen (3%), Nervenläsionen (9%) und eine Reduktion der Lymphdrainage mit daraus resultierendem Lymphödem (6%) (24).

Analog zu den AJCC-Stadien steigt die Wahrscheinlichkeit der lymphogenen Metastasierung mit der Tumordicke an. Weitere prognostisch ungünstige Faktoren sind, wie oben genannt, Ulzerationen (25), eine gesteigerte Mitoserate, eine

Lymphangiosis carcinomatosa/ melanoblastomatosa (26) und ein junges Patientenalter (25).

Hingegen wird bei tumorfreiem Wächterlymphknotenbefund eine sehr geringe Rezidivrate beschrieben, die allerdings nach Berk mit der Lokalisation am Rumpf, Ulzerationen des Tumors und einem Stadium \geq T2 zunimmt (27).

Für die Durchführung der Wächterlymphknotenmarkierung und die Detektion des Wächterlymphknotens bei MM wird mittlerweile ein eindeutiger Standard beschrieben (23), der in den Leitlinien der beteiligten Fachgesellschaften (Dermatologie und Nuklearmedizin) sowohl national als auch international fest verankert ist. Empfohlen wird die intrakutane Injektion eines radioaktiven Tracers (z.B. Tc-99m-Nanocolloid) um den Tumor bzw. dessen Exzisionsnarbe mit nachfolgender dynamischer Lymphabflussszintigraphie in planarer Technik mit Hilfe einer stationären Gammakamera. Die fünf bis hundert Nanometer großen radioaktiv markierten Eiweißpartikel werden dabei mit der Lymphe vom Injektionsort abtransportiert. Der Großteil wird direkt vor Ort, peritumoral, von Histozyten aufgenommen (28). In den nachfolgenden Lymphknoten werden die radioaktiv markierten Nanokolloide von dem mononukleären Phagozytosesystem phagozytiert und retiniert, sodass eine Anreicherung stattfindet, die den Nachweis der Wächterlymphknoten erlaubt. Schicha et al. beschreiben, dass im Falle einer Infiltration des Lymphknotens durch Tumorzellen in der Frühphase dieses Prozesses eine erhöhte Nuklidaufnahme stattfindet, bei größeren Tumordinfiltrationen diese jedoch reduziert ist bzw. durch eine Verlegung des Lymphabflusses so sehr variiert, dass die Untersuchung zu einem falsch-negativen Befund führen kann (29).

Tc-99m eignet sich auf Grund seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften besonders gut für eine Vielzahl von diagnostischen Untersuchungen in der Nuklearmedizin, so auch für die Lymphszintigraphie. Im Gegensatz zu dem früher verwendeten Gold (Au-198; einem γ -Strahler mit einer HWZ von 2,7d, einer Energie von 0,41 MeV und einem β^- -Strahlenanteil von einem Prozent (28)) ist das Tc-99m ein reiner Gammastrahler mit einer Halbwertszeit von sechs Stunden. Es entsteht durch einen β^- -Zerfall von Mo-99 zu Tc-99m und kann einfach in einem Mo-99/ Tc-99m Nuklidgenerator gewonnen und zur Markierung der Nanokolloide verwendet werden. Der Photopeak von Tc-99m liegt bei 140 keV, wodurch es als niedrigenergetisches Radionuklid unter Anwendung entsprechender

Aufnahmesysteme zu einer besseren Auflösung als das höherenergetische Au-198 beiträgt. Dies resultiert unter anderem aus der geringeren Dicke der Septen der zu verwendenden Kollimatoren (siehe Kapitel „Kollimatoren“ (1.4.3; S.12)) (29).

1.3.1 Durchführung der Untersuchung

Nach radioaktiver Markierung der Wächterlymphknoten erfolgt initial die Anfertigung der oben genannten dynamischen Szintigraphien. Anschließend wird eine statische Aufnahme in mindestens zwei Ebenen ggf. mit Flächenquelle angefertigt, um Lokalisation und Tiefe der anreichernden Strukturen zum Ziel einer räumlichen Orientierung bestimmen zu können. Daraufhin erfolgt im nächsten Schritt eine Filzstiftmarkierung auf der Haut, die es dem Operateur ermöglichen soll, den schonendsten und sichersten Zugangsweg zu wählen.

Trotz einer ausgezeichneten Detektionsrate von bis zu 98 Prozent (20) sind mögliche Fehlerquellen dieses Verfahrens bekannt, die vor allem bei tumornahen Lymphknotenstationen, insbesondere im cervikalen Bereich, zu falsch-negativen Befunden führen können. In solchen Fällen ist es oft auf Grund von Überlagerungen der radioaktiven Signale in der planaren Bildgebung sehr schwer zu unterscheiden, ob es sich um den Injektionsort oder einen radioaktiv markierten Lymphknoten handelt, da am Ort der Injektion ein großer Teil des applizierten Radiopharmakons verbleibt. Naumann, Lützen et al. sowie Mar et al. empfehlen in ihren Arbeiten zur Wächterlymphknotendiagnostik bei Patienten mit einem Penis-Karzinom bzw. MM im Kopf-Hals-Bereich die Nutzung der SPECT/CT (30); (31).

Die Wächterlymphknotenszintigraphie kann als Ein- oder Zwei-Tages-Protokoll durchgeführt werden (32). Jedoch zeigt sich, sofern ein ausreichend großer zeitlicher Abstand zwischen Injektion und szintigraphischer Untersuchung liegt, keine Überlegenheit einer der beiden Protokolle. Erwähnenswert ist, dass gemäß der Halbwertszeit für das zwei-Tages-Protokoll höhere Aktivitäten des Radionuklids benötigt werden, um die Auffindbarkeit der SLN intraoperativ mittels Gammasonde auch beim zwei-Tages-Protokoll zu gewährleisten. Das Ein-Tages-Protokoll hingegen kann möglicherweise den Arbeitsfluss des OP-Personals einschränken, da die Patienten direkt vorab ihre Wächterlymphknotenszintigraphie erhalten und dies

im Einzelfall zu Zeitverzögerungen bei der präoperativen Durchführung der Lymphknotenmarkierung kommen kann.

Eine weitere weitläufig Anwendung findende Variante dieser Untersuchung ist die zusätzliche präoperative Injektion von Patentblau. Patentblau färbt die Lymphknoten an und ermöglicht dem Operateur die zusätzliche visuelle Detektion der SLN. Nach Kretschmer et al. in ihrer Arbeit zum MM steigt auf diese Weise die Sensitivität des Verfahrens (33).

Sowohl die US-amerikanische New Yorker Arbeitsgruppe um Spanknebel und Coit als auch Abrahamsen et al. aus Aarhus in Dänemark empfehlen, die entnommenen Lymphknoten histologisch in Feinschnittserien aufzuarbeiten und sowohl mit HE (Hämatoxylin-Eosin) als auch immunhistochemisch (HMB45, S100B und MelanA) zu färben (34); (35). Der intraoperative Schnellschnitt hat sich hingegen auf Grund seiner geringen Sensitivität von nur 59 Prozent als regelhafte und damit alleingültige Maßnahme nicht durchgesetzt (36).

1.4 Physikalische Grundlagen / Technologien

Die vorliegende Studie beschäftigt sich vorrangig mit dem Vergleich von zwei verschiedenen Formen der präoperativen Bildgebung, nämlich der planaren Szintigraphie und der SPECT/CT, wobei beide auf Szintillationskristalle als Detektoren für Gammastrahlung zurückgreifen. Frühere Studien zu diesem Thema legen nahe, dass die SPECT/CT die Rate falsch-positiver und falsch-negativer Befunde reduzieren könnte. Dabei ist auch zu differenzieren, für welche Lokalisation des MMs die SPECT/CT einen Vorteil bringt. Diese Aspekte galt es in der Studie zu untersuchen. Zudem wird ein Ausblick auf die Verwendung von Halbleitersystemen in Form der Handkamera CrystalCam (Crystal Photonics, Berlin) gegeben. Alle genannten Systeme bringen jeweils Vor- und Nachteile mit sich. Daher sind an dieser Stelle einige Grundkenntnisse darzulegen, um die Aspekte der Thematik umfänglich zu verstehen. Diese beziehen sich sowohl auf den Aufbau von Kollimatoren sowie auf die Funktionsweise des Szintillationskristalls von Gammakameras, der Single Photon Emissions

Computertomographie/Computertomographie (SPECT/CT) und die der Halbleitersysteme.

1.4.1 Szintillationskristall und Gammakamera (Anger-Kamera)

Für die Szintillationskristalle werden in der Regel Alkalihalogenkristalle (NaI) verwendet. Durch das Halogenid wird die Wahrscheinlichkeit, einen photoelektrischen Impuls zu erzeugen, erhöht. Zusätzlich sind die Kristalle mit geringen Mengen Thallium-Iodid dotiert (0,1% Anteil). Dieses verstärkt die Antwort auf einen Impuls. Es gilt: Je dicker ein Kristall, desto besser ist seine Effizienz und damit seine Sensitivität.

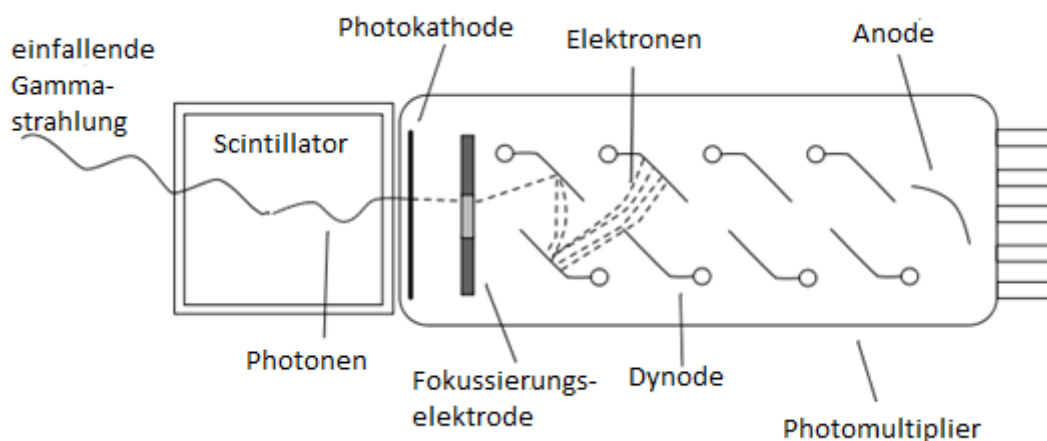
Auf Grund ihrer stark hygroskopischen Eigenschaft müssen die Kristalle vor Feuchtigkeit geschützt werden. Andernfalls würden sie verfärben und ein großer Teil des emittierten Lichts ginge verloren und die Photomultiplerröhre/ -tube (PMT) würde dann nicht erreicht werden.

Trifft γ -Strahlung auf den Kristall, werden einzelne Elektronen auf ein höheres Energieniveau angehoben, wobei die Anzahl dieser Elektronen dabei von der einfallenden Energie abhängig ist. Kurz darauf fallen die Elektronen auf ihr Ausgangsniveau zurück. Dabei werden Photonen freigesetzt: zwanzig bis dreißig pro keV (Photoeffekt). Diese wiederum treffen auf die nachgeschaltete Photokathode (Bialkali-Photokathode, entsprechend dem Emissionsspektrum des Kristalls) in der PMT. Nur bei passender Wellenlänge werden hierbei weitere Elektronen freigesetzt (anteilig etwa 10-30%). In der Folge werden sie durch eine Fokussierelektrode in Richtung der ersten Dynode (positiv geladen) beschleunigt. Letztere setzt daraufhin weitere drei bis vier Elektronen frei. Dieser Prozess findet bei insgesamt sechs bis vierzehn Dynoden statt. Zwischen den einzelnen Dynoden herrscht eine zunehmende Potentialdifferenz von bis zu 500V. So erreichen folglich für jedes Elektron 10^6 - 10^8 Elektronen die Anode. Der Impuls wird daraufhin in eine Spannung umgewandelt. Ein Vorverstärker und ein Verstärker steigern den elektrischen Impuls weiter um ein Tausendfaches. Dabei soll die Amplitude der resultierenden Spannung

proportional zu der ursprünglichen Energie der γ -Strahlung sein. Auf diese Weise kann ein sog. Puls-Höhen-Spektrum (Photopeak) erstellt werden.

Ein voreingestelltes Energiefenster definiert nur solche Impulse als relevant, die eine bestimmte Energie besitzen (z.B. bei Tc-99m: $140 \text{ keV} \pm 10\%$). Die einfallende Strahlung kann ein Elektron der äußersten Schale eines Atoms innerhalb des Detektorkristalls ($Z=32$) mit geringer Bindungsenergie in Form eines Compton-Effekts anregen. Es entsteht dabei ein freies Compton-Elektron und der Gammastrahl verliert einen Teil seiner Energie und wird in einem bestimmten Winkel abgelenkt. Dieser kann danach weitere solcher Compton-Effekte auslösen oder aber einen Photoeffekt bewirken. Letzterer findet statt, wenn niedrigenergetische Gammastrahlung bzw. solche, die durch Compton-Effekte abgeschwächt wurde, ein Elektron einer kernnahen Schale trifft. Die Energie wird auf das Elektron übertragen, infolgedessen es als Photoelektron das Atom verlässt. Daraufhin wird der hinterlassene Platz durch ein Elektron einer der äußeren Schale ersetzt. Die dabei frei werdende, überschüssige Energie wird in Form von Bremsstrahlung abgegeben. So spielen diverse Faktoren bei der Umwandlung von einfallender γ -Strahlung bis hin zum verstärkten elektrischen Impuls eine Rolle. Folglich müssen leichte Abweichungen von dem Photopeak akzeptiert werden. (37); (38)

Abbildung 2: Aufbau eines Szintillationsdetektors mit Photomultiplier



Quelle: <https://nuserv.uni-muenster.de/minipet/Bilder/Photomultipliertube.png>

Die einfallende Gammastrahlung setzt im Scintillator weitere Photonen frei, welche im Photomultiplier (PMT) vervielfacht werden. (ausführliche Erläuterung siehe Text oben)

1.4.2 SPECT/CT

Die meisten SPECT-fähigen Gammakameras nutzen zur Anfertigung von szintigraphischen Schnittbildern zwischen einem und drei Kameraköpfe, die einzeln auch für planare Aufnahme genutzt werden können (Anger-Kamera). Für die Tomographie rotieren sie um den Patienten mit geringem Abstand auf einer elliptischen Bahn. Dabei registrieren sie entweder kontinuierlich Informationen oder aber sie halten in bestimmten Winkelpositionen an, um Emissionsmessungen und Aufnahmen über einen definierten Zeitraum zu erstellen (step and shoot-Technik). Ein dreiköpfiges SPECT-System muss nur 120° um den Patienten rotieren, ein zweiköpfiges System hingegen 180° .

Eine CT-Schichtaufnahme gibt die Schwächung der Röntgenstrahlen über dem Querschnitt des Körpers des Patienten als Transmissionsmessung wieder. Eine SPECT-Aufnahme hingegen zeigt nach entsprechender Rekonstruktion die 3D-Verteilung des Radionuklids im Körper mittels Emissionsmessung. Da das menschliche Gewebe auch die Gammastrahlen abschwächt (teilweise absorbiert), sollte eine Schwächungskorrektur durchgeführt werden. Dies geschieht anhand einer Korrekturmatrix und in Abhängigkeit der Körpermaße und damit der Dichteverteilung innerhalb des Patienten, welche mittels des CT-Datensatzes ermittelt werden kann.

Die SPECT-Bilderstellung wird heute vornehmlich mit Hilfe einer algebraisch-iterativen Rekonstruktion anstatt der früher üblichen gefilterten Rückprojektion durchgeführt. Vorteile dabei sind eine bessere Unterdrückung des Bildrauschens und die Möglichkeit, auch nicht ganz vollständige Datensätze komplett zu rekonstruieren. Durch multiple Messungen aus unterschiedlichen Richtungen um den Körper des Patienten und der Summation von sich überschneidenden Bildstrukturen ist die Detektion und Lokalisation sogar geringer Mengen Radioaktivität möglich (hohe Sensitivität). Eine Interpolation ermöglicht es weiterhin, aus den Transversalschnitten auch koronare oder sagittale Bilder zu rekonstruieren.

1.4.3 Halbleitertechnologie

Halbleiter-Detektoren sind den aus der Vergangenheit bekannten und ehemals verwendeten Gasdetektoren ähnlich, gehören jedoch zur Gruppe der Festkörperdetektoren. Im Vergleich zu ihnen zeichnen sie sich durch eine höhere Dichte aus. Je höher die Dichte eines Detektors, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass einfallende γ -Strahlung Elektronen anregt. Zudem sind die Bindungsenergien der Elektronen an den Atomkern innerhalb eines Halbleiters geringer. Ein Halbleiter zeichnet sich im Besonderen durch folgende Eigenschaften aus: Signal und Energie verhalten sich linear zueinander; es wird eine hohe Energieauflösung gewährleistet. Die Detektoren sind im Verhältnis zu Szintillationskristallen deutlich kleiner; es wird pro 3,5 eV ein Ionenpaar/ Elektron-Loch-Paar freigesetzt, sodass sehr kurze Aufnahmezeiten ermöglicht werden.

Viele der üblichen Halbleitertechniken benötigen allerdings eine starke Kühlung (Germanium etwa -190°C). Zusätzlich sind die Anschaffungskosten erheblich. Der Einsatzbereich derartiger Halbleiterdetektoren beschränkt sich damit in der Regel auf kleine Detektoren. Mittlerweile finden jedoch auch beispielsweise Cadmium-Zink-Tellurid (CdZnTe) -Legierungen, wie auch bei der in dieser Studie verwendeten CrystalCam, Anwendung, die bei Raumtemperatur betrieben werden können.

Für die Funktionsweise eines Halbleiters sind die zwei gegenüberliegenden Regionen des Detektors von Bedeutung. Zum einen die p-Region (+), die mit einem Elektronenakzeptor (geringe Zahl an Valenzelektronen) dotiert wird und zum anderen die n-Region (-), die wiederum mit einem Elektronendonator (\geq fünf Valenzelektronen) dotiert ist. Dieser Aufbau führt dazu, dass Elektronen von der n-Region in Richtung der p-Region fließen und sich die Ladungsverhältnisse verschieben sowie ein Gleichgewichtszustand entsteht.

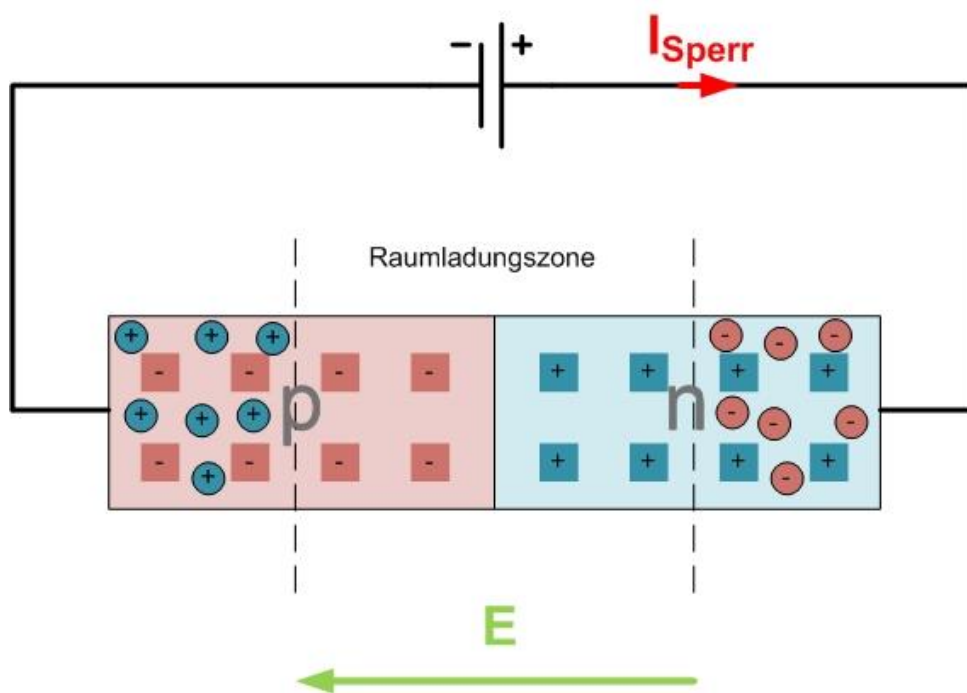
Zwischen den beiden Regionen liegt die Raumladungszone. Durch das Anlegen einer Gegen- bzw. Sperrspannung kann die Breite der Raumladungszone vergrößert und der Diffusionsstrom gestoppt werden. Wenn nun Gammastrahlung ein in der Raumladungszone befindliches Elektron anregt, wird dieses aus dem Valenzband in das Leitungsband gehoben und kann nun zur positiven Elektrode (n-Region) fließen. In der Folge entsteht dort, wo sich das Elektron befand, ein „positiv geladenes Loch“ (Defektelektron). Dieses Defektelektron wird durch ein anderes Elektron aus dem Valenzband gefüllt, so dass es sich seiner Ladung folgend in Richtung des negativen

Pols verlagert. Ein Strom entsteht, der an den Elektroden abgeleitet werden kann und damit das resultierende Signal darstellt.

Neben der Gammastrahlung kann auch die Temperatur ausschlaggebend für die Anhebung eines Elektrons der Raumladungszone in das Leitungsband sein. Dieser Fehler ist je nach verwendetem Halbleitermaterial unterschiedlich groß und erfordert in manchen Fällen eine Kühlung des Detektors (siehe oben). Weiterhin macht es eine tägliche Kalibrierung (Nulleffektmessung) nötig, um präzise Messwerte innerhalb der Untersuchung sicherzustellen.

Die Effizienz von Halbleitern ist vor allem für Partikelstrahlung und niedrigenergetische Gammastrahlung hoch. Für höherenergetische Strahlung, wie sie bei PET-Untersuchungen verwendet wird (511 keV), sind Halbleiter auf Grund ihrer verhältnismäßig zu kleinen Raumladungszone weniger geeignet (37); (38).

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Halbleiter-Prinzips



Quelle: <http://www.elektro-archiv.de/?artikel=Halbleiter>

An den Halbleiter-Detektor wird eine Spannung (I_{Sperr}) angelegt, sodass die Raumladungszone entsteht bzw. sie die gewünschte Breite annimmt. Die mit „n“ gekennzeichnete Region ist entsprechend n-dotiert, die Region „p“ p-dotiert.

1.4.4 Kollimatoren

Sowohl herkömmliche Kamerasysteme nach dem Anger-Prinzip (inkl. SPECT-fähige Gammakameras) als auch Halbleiterdetektoren wie beispielsweise die CrystalCam nutzen Kollimatoren. Diese sorgen dafür, dass der Ursprung eines Gammastrahls möglichst genau einem Punkt im später generierten Bild der Aufnahme räumlich zugeordnet werden kann und dienen damit der Ortsauflösung. Den Aufbau kann man sich bienenwabenartig vorstellen. Tausende von Kanälen sind spezifisch angeordnet. Diese Anordnung, genauso wie Dicke, Länge und Material (z.B. Blei oder Wolfram) dieser sogenannten Septen sind von dem Anwendungsgebiet und der verwendeten Strahlung abhängig. Photonen können nur dann den Kristall erreichen, wenn sie entlang der Längsachse der Kanäle oder aber mit nur geringer Winkelabweichungen – diese werden mit zunehmender Länge der Septen kleiner - zu der Längsachse verlaufen. Ansonsten werden die Photonen durch die Septen absorbiert. Dies ist deshalb so entscheidend, da eine Strahlenquelle in alle Richtungen Strahlung entsendet und das Bild ohne die Hilfe eines Kollimators unzureichend definiert und dadurch eine räumliche Zuordnung der emittierten Strahlung nicht möglich wäre.

Es gilt, dass der Anwender einen Kompromiss aus Sensitivität (counts/Bq) und der Auflösung eingehen muss. Je enger die Septen (geringere Lochgröße) beieinander liegen und je länger diese sind, desto mehr nimmt die Sensitivität auf Grund des kleineren Akzeptanzwinkels ab und desto besser wird das Auflösungsvermögen der Gammakamera. Dicke und Material sind vor allem bei höherenergetischer Strahlung relevant. Dabei ist die Dichte des Materials ausschlaggebend und bei Wolfram mit $19,3\text{g/cm}^3$ noch einmal höher als die von Blei mit $11,3\text{g/cm}^3$. Das heißt, dass nur bei ausreichender Dicke der Septen und entsprechendem Material eine Penetration der Septen vermieden werden kann. Dies ist unter anderem bei der Nutzung von I-131 als Radionuklid zu beachten, sodass in diesem Bereich sogenannte High Energy Kollimatoren zum Einsatz kommen müssen (37); (38).

Die CrystalCam verwendet mit dem LEHR (Low Energy High Resolution) und dem LEHS (Low Energy High Sensitivity) zwei Kollimatoren mit Wolframsepten. Auf Grund der höheren Dichte kann bei geringerer Septendicke im Vergleich zu Blei die gleiche Abschirmung gewährleistet werden. Dies ermöglicht, trotz des kleinen $4\times 4\text{cm}$ Field of Views (FOV) eine verhältnismäßig hohe Pixelzahl zu erreichen, ohne dass

die Sensitivität zu sehr eingeschränkt wird. Der LEHR-Kollimator verwendet dabei mit 22,58 mm deutlich längere Septen gegenüber den 11,15 mm bei dem LEHS-Kollimator, um zusätzlich die Auflösung zu verbessern.

1.4.5 Halbleiter versus Szintillationskristall

Im Rahmen dieser Studie wurde als zusätzlicher Ausblick in Bezug auf eine kleinere Subgruppe unserer Gesamtkohorte die CrystalCam (Halbleitertechnik) mit der klassischen planaren Szintigraphie der Gammakamera (Szintillationskristall) in Hinblick auf die präoperative Detektion von Wächterlymphknoten bei Patienten mit MM verglichen. Die Szintillationskristall-Technologie ist derzeit der verwendete Standard, jedoch wird an der Verwendung von Halbleitern in diesem Bereich schon länger geforscht. So haben die Japaner der Yokohama City University Abe und Takahashi schon 2003 eine CdZnTe-Kamera (eZ-SCOPE) entwickelt und eine technische Analyse mit Fokus auf deren räumliches Auflösungsvermögen, die Energieauflösung und ihre Sensitivität durchgeführt. Hervorzuheben sind dabei die Energieauflösung, die mit einer Halbwertsbreite (FWHM) von 8,6 Prozent angegeben wird (39) und die sehr gute Linearität zwischen Energie und entstehendem Signal, die die Vorteile dieser Technologie bestätigen. Bislang wurde häufig als Grund gegen die Verwendung von Halbleitern die erforderliche aufwendige Kühlung des Detektors auf die materialspezifische Temperatur genannt. Im Falle einer Überschreitung der Temperaturvorgabe käme es nämlich zu vermehrten Volumenströmen. Germaniumdetektoren zum Beispiel müssen, wie bereits oben beschrieben, auf -190°C gekühlt werden, um den strahlungsunabhängigen Strom zu minimieren (38).

Die für die SLN-Untersuchung wichtigen Eigenschaften der Energie- und räumlichen Auflösung sowie die Tatsache, dass Halbleiterdetektoren kleiner und leichter als Szintillationskristalle sind, machen die Halbleiterdetektoren für die klinische Anwendung jedoch sehr attraktiv. Voraussetzung ist dabei stets, dass die diagnostische Qualität und Sensitivität in der Auffindung von Wächterlymphknoten nicht sinken darf. Genau diesen Aspekt galt es als Ausblick durch eine Teilgruppenanalyse in dieser Arbeit zu untersuchen, so dass wir erstmals einen zusätzlichen, orientierenden Vergleich der Techniken mittels klassischer

Gammakamera mit Szintillationskristall gegenüber der CrystalCam mit Halbleitertechnologie auf Basis der Messergebnisse der SPECT/CT als anerkanntem Referenzstandard in der SLN-Diagnostik bei Patienten mit MM durchführten.

Hauptaspekt der Arbeit ist jedoch der Vergleich der Wertigkeit der SPECT/CT gegenüber der konventionellen, planaren Szintigraphie bei der Detektion von Wächterlymphknoten bei Patienten mit MM. Die CrystalCam stand als Leihgabe der Firma Crystal Photonics (Berlin, Deutschland) nur zeitlich beschränkt im Juni 2015 für Untersuchungszwecke zur Verfügung, so dass nicht alle Patienten der Gesamtkohorte mit diesem Verfahren zusätzlich untersucht werden konnten.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zwischen Juli 2014 und Juli 2015 39 Patienten, die an einem histologisch gesicherten MM erkrankt waren, untersucht und deren Daten im Rahmen der SLN-Prozedur gesammelt. Als single-center-Studie wurden die Daten am UKSH, Campus Kiel in der Klinik für Nuklearmedizin in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Dermatologie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde erhoben. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren sowohl die im Nachfolgenden aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als auch das ausführliche Aufklärungsgespräch durch den behandelnden Nuklearmediziner sowie die schriftliche Einwilligung des Patienten zu der Untersuchung.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Alter >20 Jahre
- diagnostiziertes, histologisch gesichertes MM (Dermatologie/ HNO) ab pT1A-Stadium
- bevorstehendes Wächterlymphknoten-Staging bei klinisch und sonographisch unauffälligen Voruntersuchungen
- Einverständniserklärung durch den Patienten

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft
- Zustand nach Voroperation im Drainagegebiet des Tumors
- fehlende Mobilität des Patienten
- bekannte Überempfindlichkeit auf Humanalbumin-Derivate
- bereits klinisch hochgradiger Verdacht auf eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung
- bereits mittels Bildgebung nachgewiesene Metastasierung

2.2 verwendete Kamerasysteme

2.2.1 Siemens ECAM, Siemens Symbia T und Siemens Intevo 6

Diese Geräte dienten zunächst der Anfertigung einer dynamischen Sequenzszintigraphie, gefolgt von planaren Aufnahmen. Mit Hilfe einer Kobalt-Flächenquelle wurde bei den planaren Aufnahmen ein indirektes Bodycontouring erstellt. Das dynamische Bild wurde mit einer 128x128 Pixel Matrix über maximal dreißig Minuten (5 Frames à 60s und 5 Frames à 5min) und die statischen Bilder jeweils mit einer 512x512 Pixel Matrix über fünf Minuten, Peak bei 140 keV und unter Zuhilfenahme eines LEHR-Kollimators, je Projektion akquiriert. Im Anschluss daran fand eine SPECT/CT-Untersuchung der relevanten Regionen mit der Doppelkopfhybridkamera statt. Die SPECT-Bildgebung erfolgte mit einer 128x128 Matrix und 90 Winkelaufnahmen über jeweils zwölf Sekunden pro Winkelschritt. Die Rekonstruktion der Daten erfolgte im Sinne einer iterativen Flash-3D-Rekonstruktion. Dies beinhaltet die Anwendung von acht Wiederholungsdurchläufen (Iterationen), 16 Teilmengen (Subsets) und einer acht Millimeter Gauß-Filterung.

Für die coregistrierte CT wurde die low-dose Variante gewählt (130 keV, Pitchfaktor 1,5, Schichtdicke 5mm, 2x4mm Kollimation).

Die Fusion der SPECT- und der CT-Daten ermöglicht über eine Schwächungskorrektur eine Korrektur der Emissionsdaten zur Verbesserung der funktionellen Bildgebung sowie zusätzlich die eindeutige anatomische Zuordnung der szintigraphischen Bilddaten. Es resultiert somit eine präzisere kombinierte funktionelle und morphologische Darstellung der tatsächlichen Lymphknoten, die das Radionuklid anreichern. Dies kann für die OP-Planung berücksichtigt werden. Alle erstellten Bilder wurden im DICOM-Format gesichert.

Abbildung 4: SPECT/CT- Kameras: Siemens Symbia T (links) und Siemens Intevo 6 (rechts)



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

2.2.2 CrystalCam (Crystal Photonics)

Für einen Teil der Patienten war es uns zusätzlich möglich, einen Vergleich zwischen der Handkamera CrystalCam und den planaren Szintigraphien sowie den SPECT/CT-Aufnahmen durchzuführen. Hierbei wurden jedoch lediglich acht Patienten im Juli 2015 mithilfe aller drei Verfahren untersucht. Die Aufnahme mit der Handkamera wurde direkt im Anschluss an die planaren Aufnahmen, jedoch vor der Anfertigung der SPECT/CT, bei den untersuchten Patienten durchgeführt.

Abbildung 5: portable Handkamera CrystalCam (Crystal Photonics, Berlin)



Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Crystal Photonics, Berlin

Die CrystalCam wurde innerhalb der Studie zur vergleichenden, unabhängigen Messung des Lymphabflusses verwendet. Sie basiert, im Gegensatz zur Siemens ECAM, der Siemens Symbia Intevo 6 und der Siemens Symbia T (Szintillationskristall-Detektoren), auf einer CdZnTe Halbleitertechnologie, bei einem Gewicht von ca. 800 Gramm. Die Dicke des Bildsensors beträgt fünf Millimeter, welcher eine Energie-Bandbreite von 40keV bis 250keV darstellen kann. Für höherenergetische Nuklide wie I-131 (364 keV) muss hingegen ein spezieller „high energy Modus“ verwendet werden. Die Bilder wurden mit jeweils 16x16 Pixel, einem Pixelabstand von 2,46 mm, Peak 140 keV, Energiefenster $\pm 7\%$ (Energieauflösung $< 7\%$ bei Tc-99m) und einem LEHS-Kollimator mit einer Aufnahmezeit von drei Sekunden erstellt. Sofern der Verdacht auf eine Überlagerung durch weitere anreichernde Bereiche oder die Injektionsstelle bestand, konnte auf einen LEHR-Kollimator gewechselt werden. Dabei beträgt das Field of View (FOV) 40x40 mm², und es kann die Funktion „CrystalClearView“ (Dual-Nuklid-Funktion bei Verwendung zweier Radionuklide, deren Energiefenster sich überschneiden) für etwa den Gebrauch eines Kobaltstiftes verwendet werden (Co-57; Photopeak 122 keV; Energiefenster ($\pm 7\%$) von 113,46 keV bis 130,54 keV. Tc-99m Photopeak 140 keV; Energiefenster ($\pm 7\%$) von 130,20 keV bis 149,80 keV). Auch hier werden die Bilder als Snapshots im DICOM-Format auf dem per USB-Schnittstelle verbundenen Laptop zur Bedienung der Handkamera gespeichert. Diese Bilder können daraufhin mit Hilfe der Region of Interest (ROI)-Technik, welche auch die Radionuklidanteile im Hinblick auf die Dual-Nuklid-Einstellung bestimmt, bearbeitet werden und es können Bildinhalte per Linealfunktion vermessen und weiter nachbearbeitet werden.

Es stellt sich dennoch die Frage, wie gut tatsächlich Sensitivität und Auflösung dieses Systems unter Verwendung der verschiedenen Kollimatoren ist. Um dieser Überlegung nachzugehen, erfolgte zunächst eine Untersuchung der Eigenschaften am Phantom-Modell. So können die Tiefe der zu detektierenden Lymphknoten, deren jeweils nötige Nuklidanreicherung für einen Nachweis mit der CrystalCam (Sensitivität) und die Auflösung zur Differenzierung zwischen zwei Quellen simuliert und bestimmt werden. Die Ergebnisse dieser Phantommessungen geben beispielsweise Aufschluss über die Fähigkeit der Kamera zur Detektion von einzelnen Lymphknoten in tiefer gelegenen Drainagezonen oder aber auch bei beispielsweise adipöseren Patienten. Diese Idee haben wir insofern berücksichtigt,

als dass wir eine Vorstudie durchgeführt haben, in der unter Standardbedingungen eben diese Eigenschaften der CrystalCam an einem Phantom untersucht wurden.

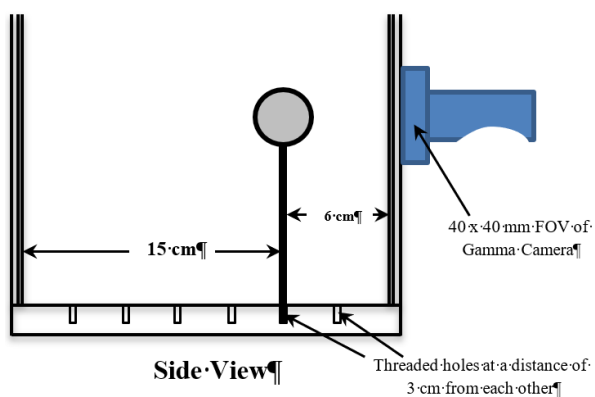
Innerhalb dieser Voruntersuchungen wurden Sensitivität, Auflösung und die Funktion CrystalClear View bei „Dual-Nuklid-Imaging“ (bei Verwendung zweier Radioisotope mit eng beieinander liegenden Energiespektren) der CrystalCam untersucht. Dafür verwendeten wir ein zylindrisches Jaszczak-Phantom, welches mit Wasser gefüllt wurde. Weiterhin wurden einzelne Sphären mit definierten Mengen an Radionuklid (Tc-99m) gefüllt und an bestimmten Positionen innerhalb des Phantoms positioniert.

Abbildung 6: Jaszczak-Phantom



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Abbildung 7: Skizze des Versuchsaufbaus



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

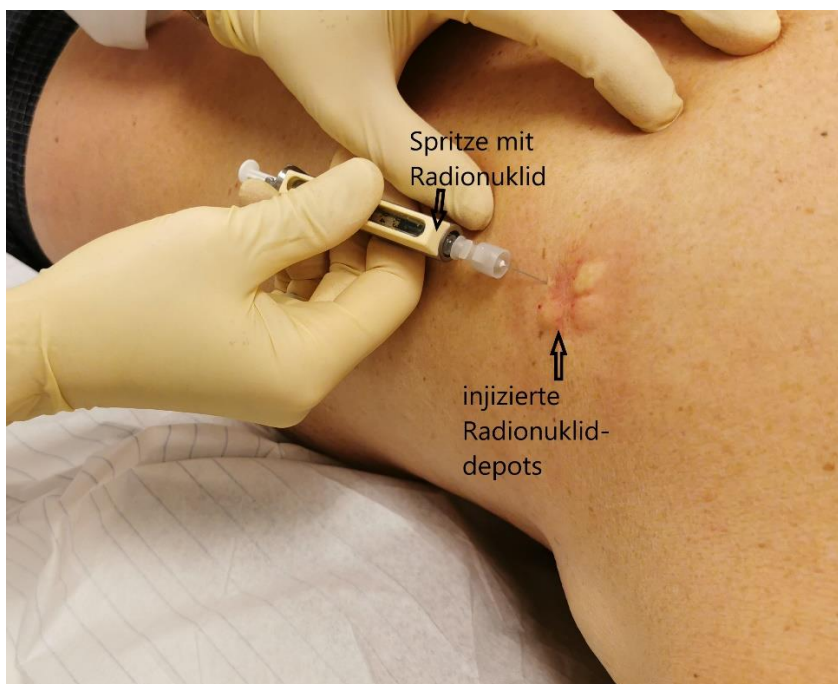
Die CrystalCam wurde in direktem Kontakt zu dem Phantom positioniert und so die Sphärenaktivität unter Verwendung verschiedener Sphärengrößen, unterschiedlicher Radionuklidaktivitäten und in variablen Tiefen gemessen.

2.3 Ablauf der Untersuchung innerhalb der Studie

Die teilnehmenden Patienten wurden im Vorfeld über den Ablauf der Studie informiert, aufgeklärt und das Einverständnis der Teilnehmer schriftlich eingeholt.

Den Patienten wurden am Tag der Operation zwischen 31 und 90 MBq Tc-99m-Nanocoll (Curium) peritumoral intradermal injiziert. Hierbei wurden den Patienten mittels einer 23G-Kanüle vier bis zwölf Depots appliziert. Bei bereits im Vorfeld der SLN-Prozedur operativ entfernten MM erfolgte die Tracerapplikation intradermal um die Narbe.

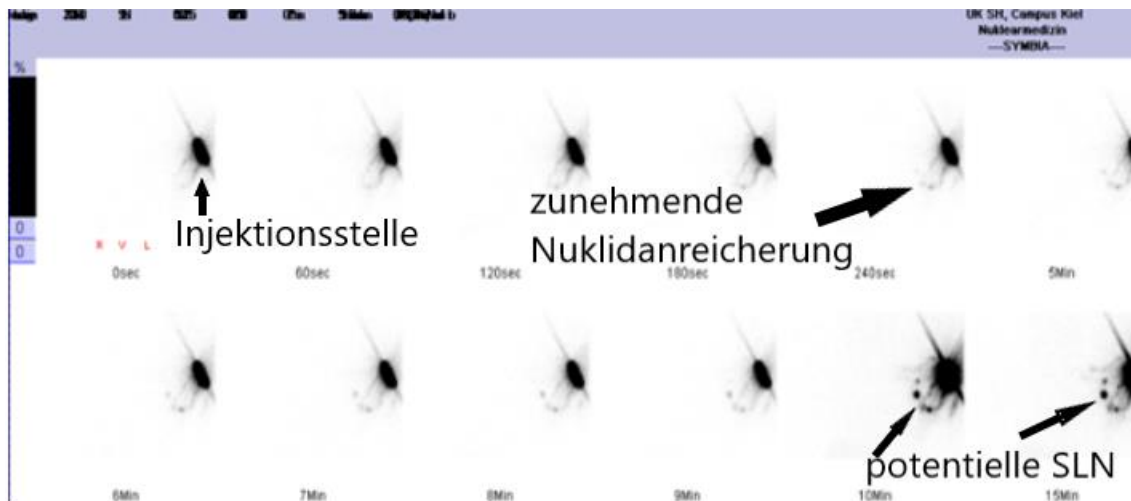
Abbildung 8: Tracerapplikation



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Der nachfolgende Lymphabfluss wurde jeweils direkt nach der Tracerinjektion in Form einer dynamischen Sequenzszintigraphie mittels Gammakamera (Siemens ECAM, Siemens Symbia T und Siemens Symbia Intevo 6) dargestellt, wobei die Injektionsstelle ggf. mit einer Bleiabschirmung abgedeckt wurde, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Abbildung 9: dynamische Sequenzszintigraphie des Lymphabflusses bis 15min p.i.

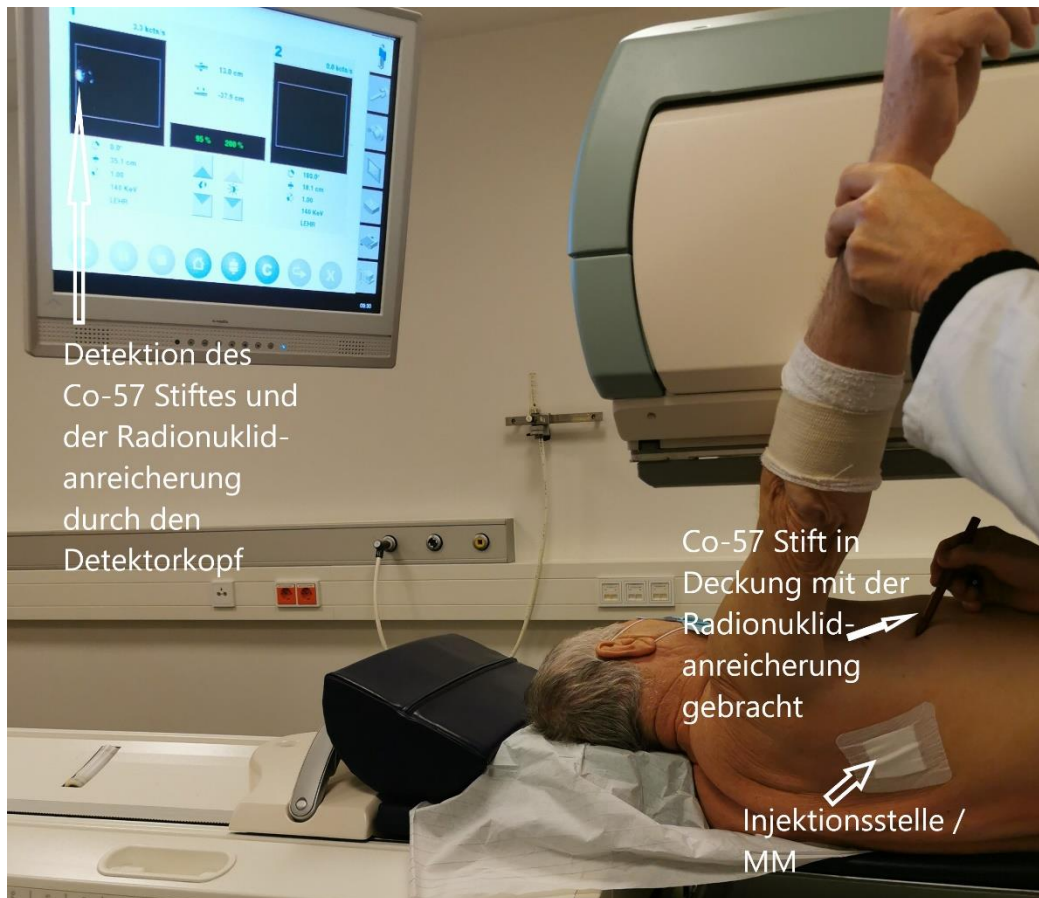


Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Die weitere SLN-Bildgebung erfolgte entsprechend der üblichen klinischen Vorgehensweise standardisiert in Form der planaren Aufnahmen ebenfalls mit der klassischen, stationären Gammakamera. Ab acht bis maximal 40 Minuten (durchschnittlich 23,4 min) nach Injektion des Radionuklids wurden statische Aufnahmen in zwei Ebenen (ventral/dorsal sowie seitlich) erstellt.

Anhand dieser Aufnahmen zeichnete der Nuklearmediziner auf der Haut der Patienten die Lokalisation der Nuklidanreicherungen und somit den vermuteten Ort der Wächterlymphknoten, mit einem Filzstift ein. Während der Patient auf der Gammakamera lag, wurde hierbei mit Hilfe eines Kobaltstifts in den planaren Projektionen das Signal der radioaktiv markierten Wächterlymphknoten jeweils mit dem Signal des Kobaltstifts in Deckung gebracht.

Abbildung 10: Filzstiftmarkierung des SLN auf der Haut mithilfe eines Kobaltstiftes



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

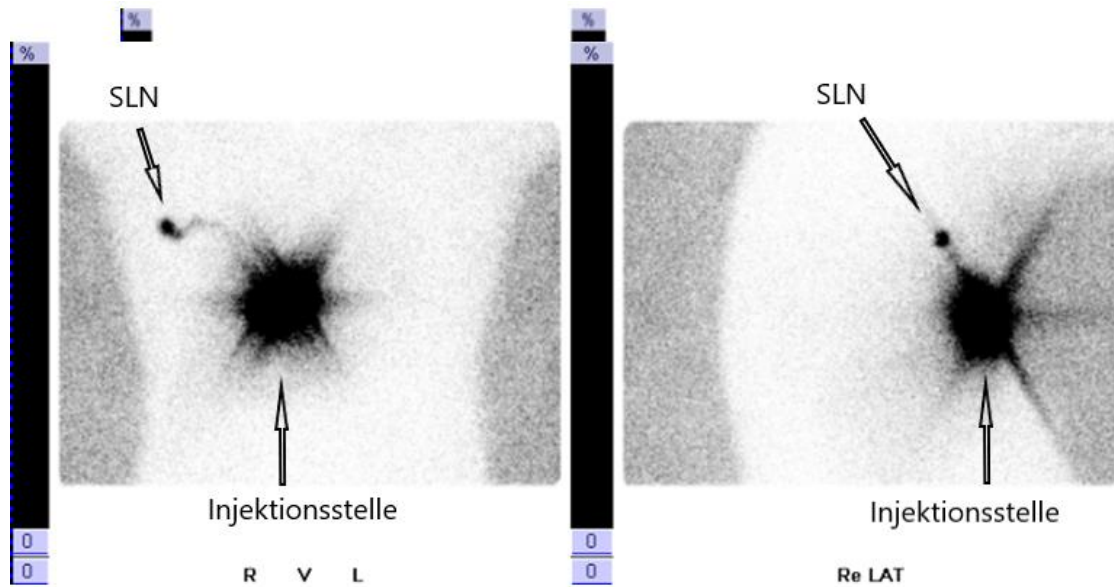
Im weiteren Verlauf sah das Prozedere kombinierte SPECT/CT-Aufnahmen mit der Siemens Symbia T oder Siemens Intevo 6 vor. Diese erfolgte ab 25 bis max. 60 min (durchschnittlich 39 min) p. i.. Sofern die zuvor eingezeichneten Kreuze im inguinalen oder cervikalen Bereich lagen, wurden sie zusätzlich mit einem röntgendichten Sticker (Beekley Spot®, Beekley Medical, Bristol, CT) versehen, der die Lokalisationen der kutanen Markierungen auch in den morphologischen Schichtaufnahmen sichtbar machte.

So war es den beiden Untersuchern in der abschließenden Auswertung der SPECT/CT-Aufnahmen möglich, zu bestimmen, ob es anatomische Korrelate und ob es noch weitere Nuklidanreicherungen gab.

Abschließend wurden die Patienten im Operationssaal sondengesteuert und anhand der Hautmarkierungen operiert und die entfernten Lymphknoten zum Zweck des Stagings histologisch aufgearbeitet.

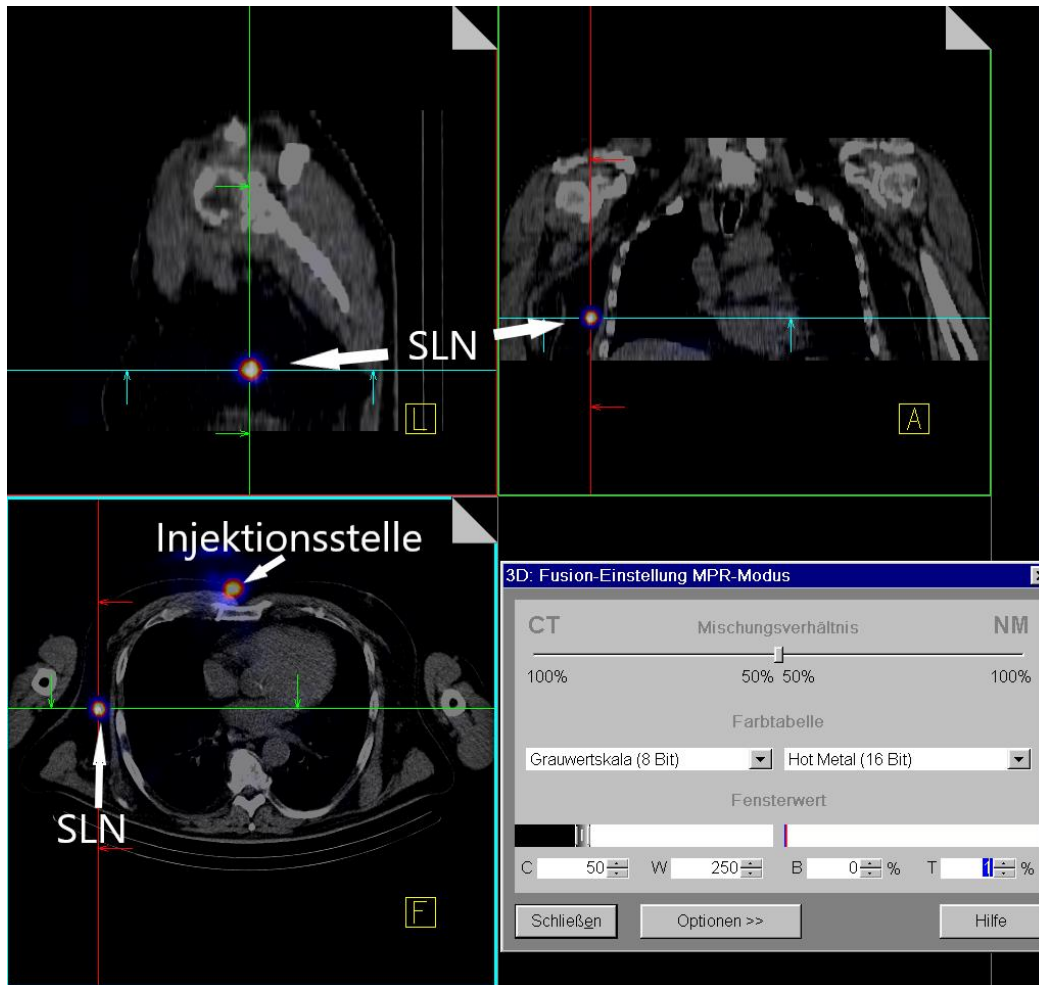
In den folgenden Abbildungen (11 und 12) ist sowohl eine konventionelle planare Szintigraphie als auch eine SPECT/CT mit einem zu erwartenden Lymphabfluss nach rechts axillär einschließlich Darstellung eines SLN bei einem Patienten mit einem MM im Bereich der rechten Brust abgebildet.

Abbildung 11: Planare Szintigraphie in zwei Ebenen (links: Aufnahme von ventral; rechts: Aufnahme von rechts lateral) eines rechts axillären Lymphabflusses



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

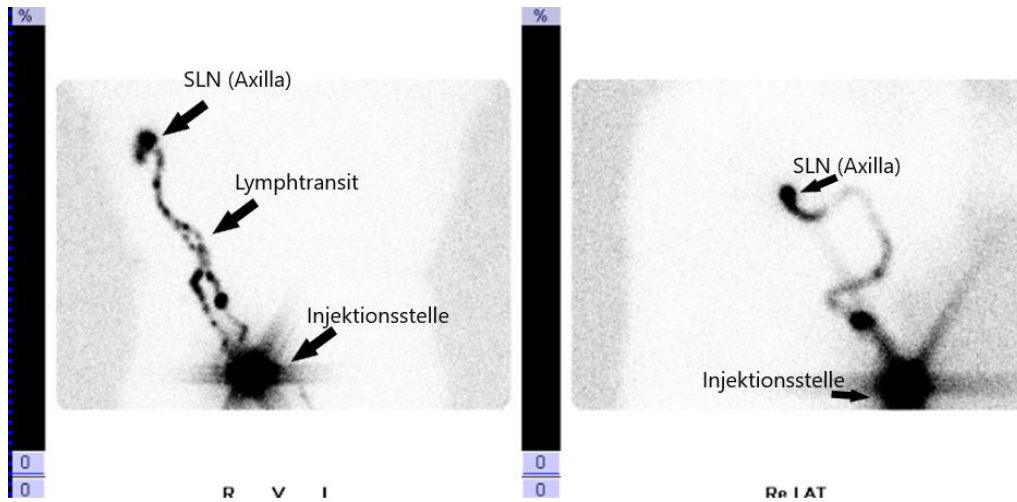
Abbildung 12: SPECT/CT eines rechts axillären Lymphabflusses des gleichen Patienten wie in Abb. 11



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

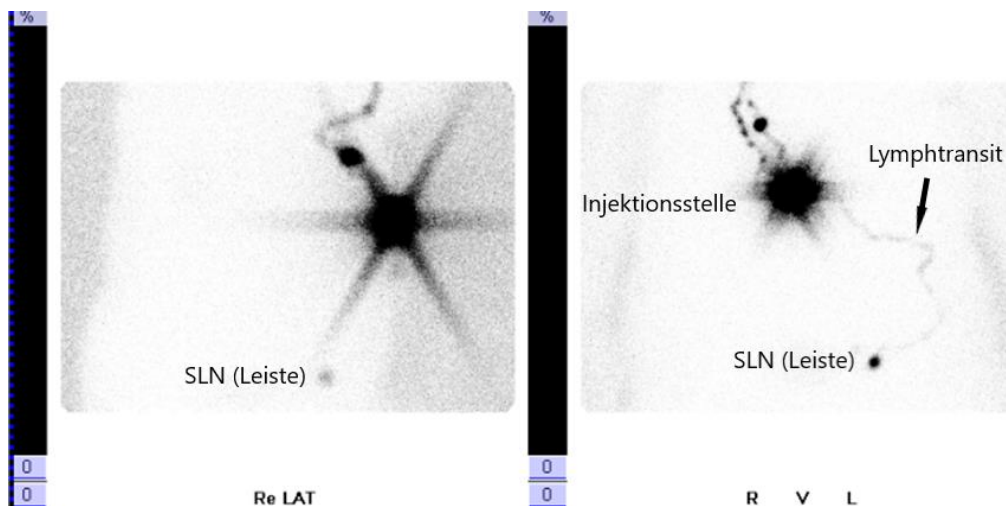
Die Abbildungen 13 bis 16 zeigen die planaren (13 und 14) und SPECT/CT-Aufnahmen (15 und 16) eines Patienten mit einem MM des Körperstammes, bei dem es zu einem unerwarteten und multilokulären Lymphabfluss mit mehreren SLN in unterschiedlichen Lymphdrainageregionen (LDR) gekommen ist.

Abbildung 13: Planare Szintigraphie in zwei Ebenen (links: Aufnahme von ventral; rechts: Aufnahme von rechts lateral) eines rechts axillären Lymphabflusses bei einem Patienten mit einem MM der rechtsseitigen abdominellen Rumpfwand



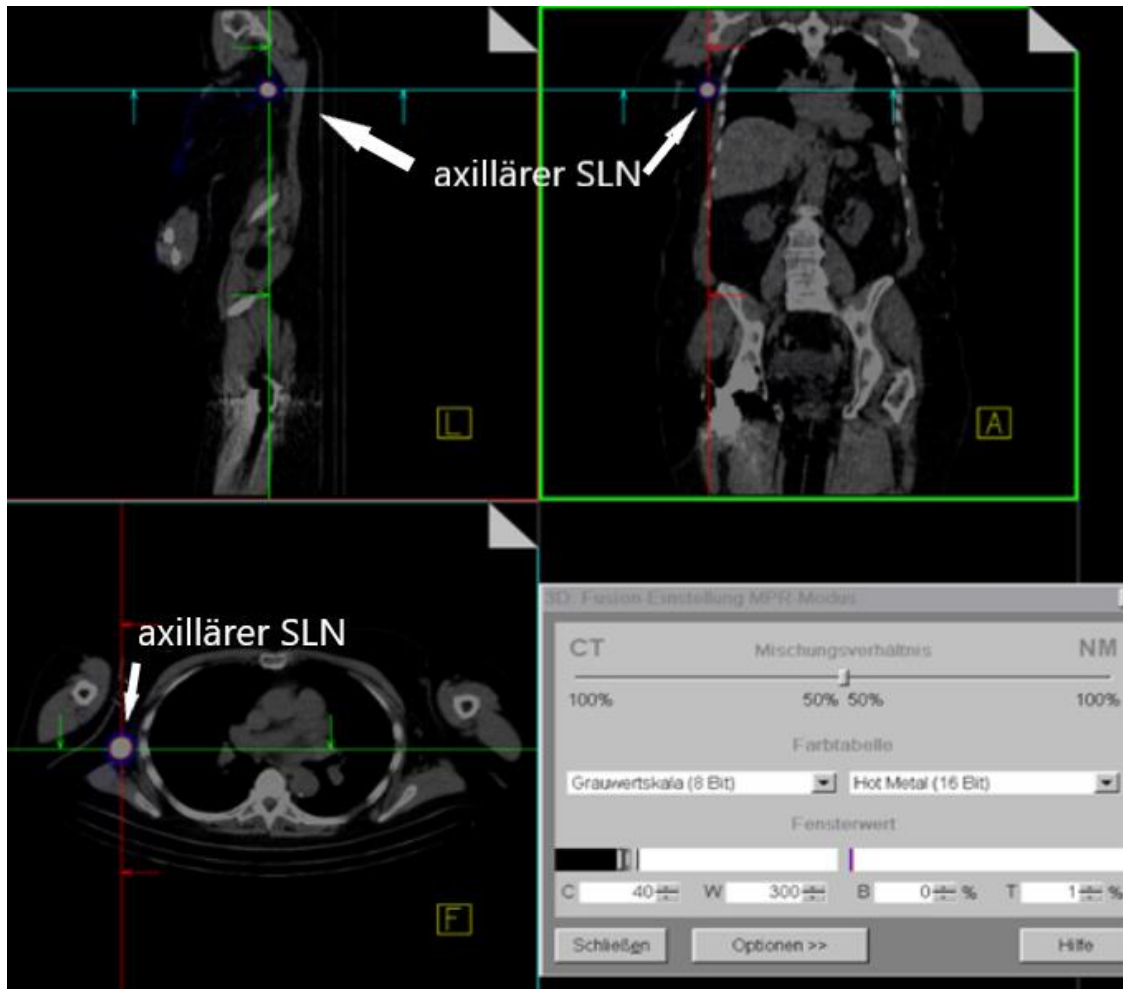
Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Abbildung 14: Planare Szintigraphie in zwei Ebenen (links: Aufnahme von rechts lateral; rechts: Aufnahme von ventral) eines links inguinalen Lymphabflusses desselben Patienten wie in Abb. 13.



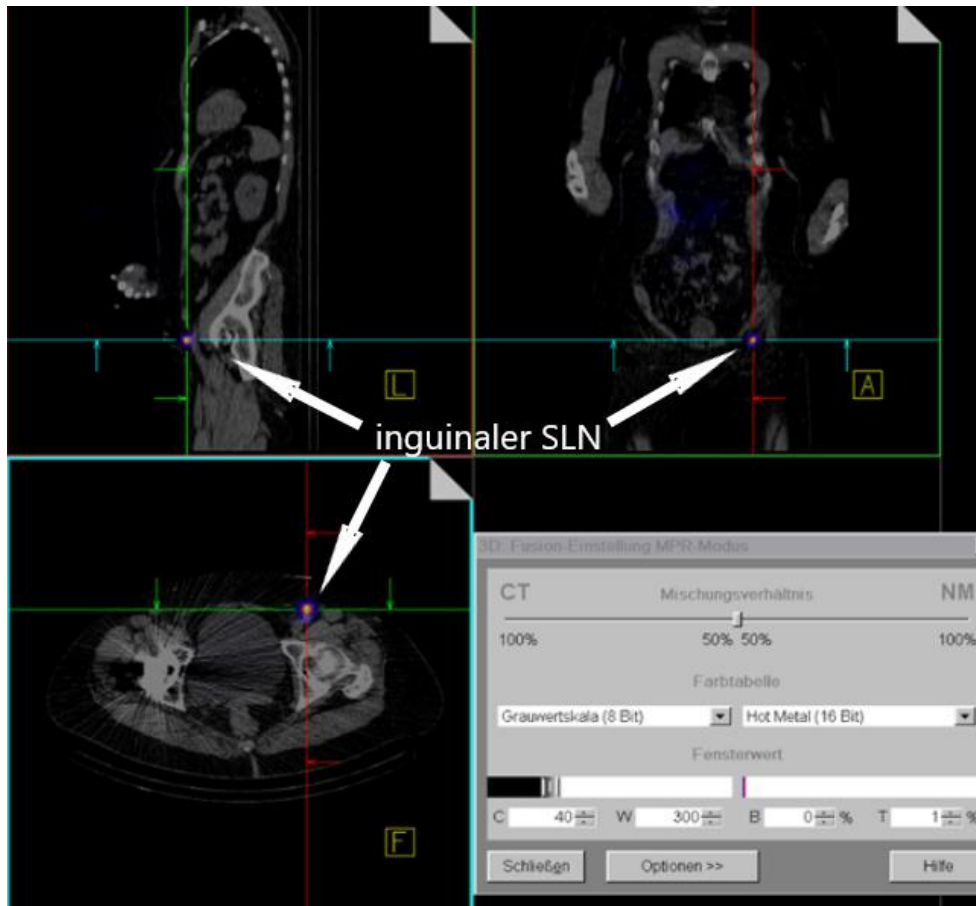
Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Abbildung 15: SPECT/CT eines rechts axillären Lymphabflusses bei einem Patienten mit einem MM der rechtsseitigen abdominellen Rumpfwand (gleicher Patienten wie in Abb. 13 und 14)



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Abbildung 16: SPECT/CT eines links inguinalen Lymphabflusses bei einem Patienten mit einem MM der rechtsseitigen abdominellen Rumpfwand (gleicher Patient wie in Abb. 13, 14 und 15)

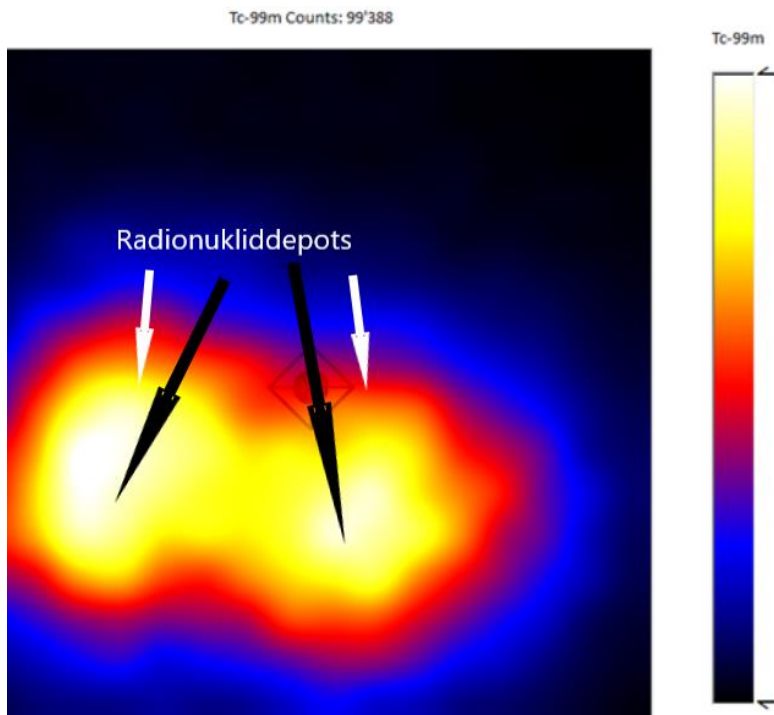


Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Für die acht Patienten umfassende Teilkohorte, welche zusätzlich mit der CrystalCam untersucht wurde, wurden die Hautmarkierungen nach den planaren Aufnahmen zunächst nicht mit einem Filzstift sondern mit einem UV-Marker vorgenommen. Dies geschah, um die nachfolgenden Messungen mit der CrystalCam durch einen zweiten Untersucher, der die zuvor angefertigten Aufnahmen nicht kannte, gänzlich unbeeinflusst zu lassen.

Die Abbildungen 17 bis 19 zeigen die Bilder der CrystalCam-Handkamera von einem Patienten mit einem MM im Bereich des linken Unterarmes bei dem es zu einem links axillären Lymphabfluss und Darstellung eines SLN in dieser Region gekommen ist.

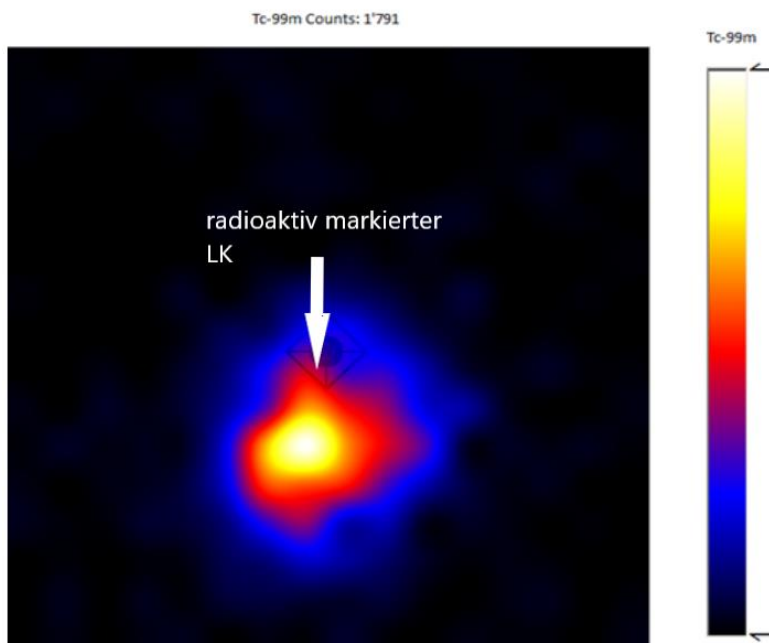
Abbildung 17: Aufnahme der Injektionsstelle nach intradermaler Gabe von 76 MBq Tc99m-Nanocoll in vier Depots durch die CrystalCam



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

LEHS-Kollimator, 3 sek. Aufnahmezeit, Tc-99m. Es zeigt sich die Injektionsstelle um die Exzisionsnarbe mit je zwei übereinanderliegenden Radionukliddepots.

Abbildung 18: Detektion eines links axillären Lymphknotens durch die CrystalCam

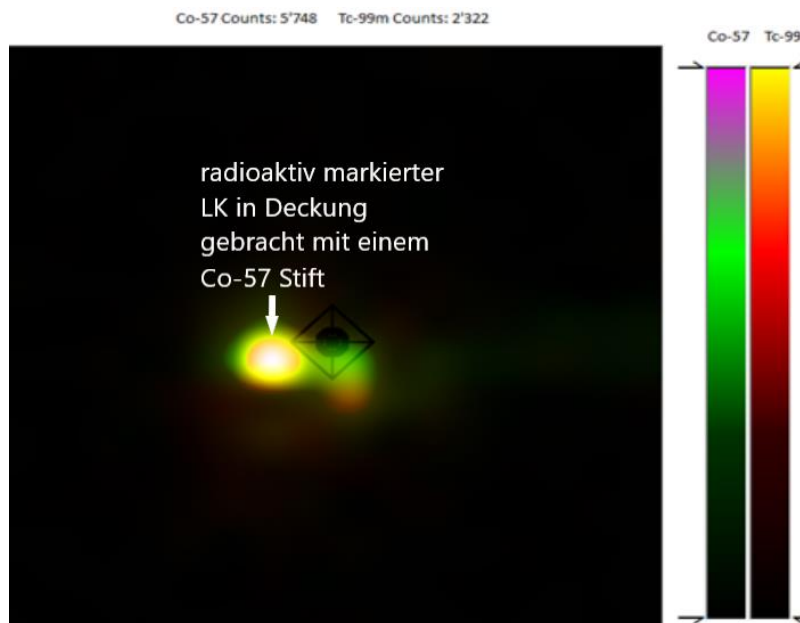


Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

LEHS-Kollimator, 3 sek. Aufnahmezeit, Tc-99m. Es zeigt sich zentral das Bild eines solitären, radioaktiv markierten Lymphknotens (gelbes Signal) mit 1791 counts per second (cps).

Auch bei der Untersuchung mit der CrystalCam wurde für die Anfertigung der Markierung auf der Haut ein Kobaltstift zu Hilfe genommen und mit der Dual-Nuklid-Einstellung (Abb. 19) zwischen den Signalen des radioaktiv markierten Lymphknotens und dem Kobaltstift unterschieden.

Abbildung 19: Dual-Nuklid Einstellung mit Signalen des Kobaltstifts und der Tc-99m-Anreicherung durch den radioaktiv markierten Lymphknoten links axillär



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

LEHS-Kollimator, 3 sek. Aufnahmezeit, Tc-99m/ Co-57. Es zeigt sich ein solitärer, radioaktiv markierter Lymphknoten (gelbes Signal) mit 2322 cps. Zusätzlich ist die Spitze des Kobaltstiftes (grünes Signal) mit 5748 cps in Deckung mit dem Lymphknoten gebracht worden, um diesen auf der Haut des Patienten präzise einzeichnen zu können. Die erhöhte Countzahl für die Aktivität des Lymphknotens ist a.e. den überlappenden Energiefenstern der verwendeten Radionuklide geschuldet.

Erst im Anschluss daran erfolgte für den Untersucher die Aufdeckung bzw. Visualisierung der vorherigen Markierungen des UV-Markers unter Zuhilfenahme einer UV-Lampe. Schließlich wurde die Einzeichnung der Markierungen mittels Filzstiftes auf der Haut in der üblichen Methode vorgenommen. Es resultierten durch die beiden zugrundeliegenden Techniken zur Detektion der Radionuklidanreicherungen, zwei verschiedenfarbige Markierungen auf der Haut der Patienten.

2.4 Auswertung, Statistik und Testverfahren

Die erhobenen Bilddaten der untersuchten Patienten mit einem MM wurden in zufälliger Reihenfolge anonymisiert von einem Facharzt für Nuklearmedizin und einem Doppelfacharzt für Radiologie und Nuklearmedizin im Konsens befundet. So konnten im Rahmen der Hauptstudie die planaren Szintigraphien und die SPECT/CT-Aufnahmen sowie zusätzlich die Aufnahmen der CrystalCam im Rahmen der Substudie jeweils unabhängig voneinander befundet und die Computertomographien auf mögliche Nebenbefunde untersucht werden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Statistics 27 (IBM, NY, USA). Die erhobenen Daten wurden hierzu in eine entsprechende Tabelle überführt, aus der anschließend eine Kontingenztabelle mit den zu vergleichenden Gruppen SPECT/CT und planare Szintigraphie im Hinblick auf die Anzahl aller detektierten radioaktiv markierten Lymphknoten (SLN und nachgeschaltete Lymphknoten) und den detektierten tatsächlichen SLN gebildet wurde.

Der Test auf Unabhängigkeit zwischen den Gruppen wurde auf Grund der zugrundeliegenden Fallzahl und der Verteilung der Daten mit dem nichtparametrischen exakten Test nach Fisher durchgeführt.

Um einen potentiellen Unterschied in der Anzahl der jeweils detektierten Lymphknoten zwischen den Gruppen SPECT/CT und planare Szintigraphie zu ermitteln, wurde aus den oben genannten Gründen zudem der ebenfalls nichtparametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Stichproben angewendet.

Für alle statistischen Auswertungen wurde zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In die Studie wurden insgesamt 39 Patienten mit MM verschiedener histologischer Subtypen in unterschiedlichen Körperregionen eingeschlossen. Die Altersspanne der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der SLN-Diagnostik reichte von 22 bis 81 Jahre (mittleres Alter: 62.1 Jahre). Das Kollektiv umfasste 24 (61,5%) männliche und 15 (38,5%) weibliche Patienten. Tabelle 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der MM in Bezug auf das Tumorstadium sowie die dazu gehörigen Ergebnisse der histopathologischen Aufarbeitungen der SLN.

Tabelle 3: Einteilung der Patienten mit einem MM hinsichtlich des Tumorstadium (T) vor der SLN-Diagnostik mit der Zuordnung der Ergebnisse der SLN-Biopsie

| Tumorstadium (T) | Patienten (n) Summe n= 39 | Anzahl der histologisch positiven SLNB |
|------------------|------------------------------|--|
| T1a | 2 | 0 |
| T1b | 6 | 2 |
| T2a | 10 | 1 |
| T2b | 3 | 1 |
| T3a | 7 | 1 |
| T3b | 4 | 2 |
| T4a | 2 | 0 |
| T4b | 4 | 2 |
| T x | 1 | 0 |

Tabelle 4 gibt die Zahlen der untersuchten Patienten mit einem MM nach Abschluss des Stagings gemäß der AJCC-Klassifikation wieder.

Tabelle 4: Einteilung der Patienten mit einem MM hinsichtlich der AJCC-Klassifikation nach der SLN-Diagnostik

| Tumorstaging nach AJCC | Patienten (n) Summe n= 39 |
|------------------------|------------------------------|
| 1A | 3 |
| 1B | 12 |
| 2A | 6 |
| 2B | 4 |
| 2C | 1 |
| 3A | 4 |
| 3B | 6 |
| 3C | 1 |
| 4 | 0 |
| Keine Angaben | 2 |

3.2 szintigraphisch detektierte radioaktiv markierte Lymphknoten

Insgesamt wurden bei der Auswertung aller Bilddatensätze der untersuchten Patienten mit einem MM durch das SPECT/CT 142 nuklidanreichernde Lymphknoten (SLN und nachgeschaltete LK) bei den 39 untersuchten Patienten detektiert. Dies entspricht in dieser Technik durchschnittlich 3,6 LK pro Patient. Die planaren Aufnahmen konnten bei diesen Patienten insgesamt 105 Nuklidanreicherungen abbilden. Hier beträgt die Anzahl der detektierten LK pro Patient durchschnittlich 2,7.

Weiterhin lässt sich eine Differenzierung des Lymphabflusses anhand der Lokalisationen der MM sowie der Nuklidanreicherungen in den verschiedenen Lymphabflussgebieten vornehmen. 15 der MM waren in der Stammregion lokalisiert, wobei es in drei dieser Fälle zu einem Lymphabfluss in zwei unterschiedliche Gebiete kam. 19 der MM traten an den Extremitäten und 5 im Kopfbereich auf. Tabelle 5 stellt die Ergebnisse der Auswertungen mit den unterschiedlichen

szintigraphischen Verfahren zur präoperativen SLN-Darstellung gemäß der unterschiedlichen Lokalisationen des Primarius dar.

Tabelle 5: Verteilung der Radionuklidanreicherungen im Bezug auf die Lokalisation des MM je nach Untersuchungstechnik.

| | Stamm | Extremitäten | Kopfregion |
|-----------------------|---------|--------------|------------|
| SPECT/CT | 42 (15) | 88 (19) | 12 (5) |
| planare Szintigraphie | 36 (15) | 60 (19) | 9 (5) |

Wie aus Tabelle 3 zu entnehmen ist, zeigten sich bei neun der 39 eingeschlossenen Patienten die entnommenen SLN nach histopathologischer Aufarbeitung tumorpositiv. Bei zwei Patienten unserer Studie wurden die SLN zwar intraoperativ mittels der Sonde detektiert, jedoch keine SLN entnommen, da durch die Operateure eine nicht näher erläuterte inoperable anatomische Situation beschrieben wurde. In allen anderen Fällen war sowohl die intraoperative Reidentifizierung mittels Gammasonde als auch eine anschließende Resektion mindestens eines SLN pro Patient möglich.

Zwei Patienten verstarben im Zeitraum der Nachsorge, dabei einer an den direkten Folgen seines metastasierten MM. In dem anderen Fall wird am ehesten als Ursache für den Tod der Patientin ein zusätzlich bekanntes myelodysplastische Syndrom angesehen.

Durch die alleinige planare Szintigraphie war es, wie aus Tabelle 6 zu entnehmen ist, in zwei Fällen nicht möglich, einen SLN zu detektieren bzw. zu visualisieren (falsch-negativ). Dabei handelte es sich einmal um einen cervicalen Lymphknoten eines Patienten mit einem MM im Kopf-Bereich, zum anderen um einen unerwarteten Lymphabfluss eines links pectoral gelegenen MM in die rechte Axilla. Der genannte cervicale Lymphknoten stellte sich jedoch nach sondengesteuerter Reidentifizierung und Operation in der histopathologischen Aufarbeitung als tumorfrei dar. In dem anderen Fall, bei dem es zu einem beidseitig axillären Lymphabfluss gekommen war, wurde lediglich die linke Seite exzidiert, so dass über den in der planaren Szintigraphie nicht nachweisbaren Lymphknoten keine Aussage getroffen werden konnte. Der untersuchte linksseitige SLN dieses Patienten war tumorfrei. Beide oben genannten SLN der betroffenen Patienten waren mittels der SPECT/CT-Untersuchung visualisierbar.

Tabelle 7 zeigt die Differenz der Anzahl der erfassten Lymphknoten im Vergleich der unterschiedlichen präoperativen bildgebenden Verfahren.

Tabelle 7: Differenz der erfassten LK (SLN) im Vergleich der untersuchten Verfahren

| Präoperative SLN-Bildgebung n = 39 | | <u>Differenz der erfassten LK (SLN) (Unterschiede je Verfahren- SPECT/CT vs. planare Szintigraphie- pro Region)</u> | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|----------------------------------|
| | | LK bei allen MM alle LDR (42 bei 39 Pat.) | LK bei MM am Stamm (15 Pat.) | LK bei MM an den Extremitäten (19 Pat.) | LK bei MM Am Kopf (5 Pat.) | |
| Bildgebendes Verfahren | SPECT/CT | 38 alle LK (7 SLN) | 6 alle LK (2 SLN) | 29 alle LK (3 SLN) | 3 alle LK (2 SLN) | |
| | planare Szintigraphie | 1 alle LK (3 SLN) | 0 alle LK (2 SLN) | 1 alle LK (1 SLN) | 0 alle LK (0 SLN) | |
| | Präoperative SLN-Bildgebung n = 8 | | <u>Differenz der erfassten LK (SLN) (Unterschiede je Verfahren- CrystalCam vs. planare Szintigraphie- pro Region)</u> | | | |
| | | | LK bei 8 MM mit 10 LDR | LK bei 3 MM am Stamm mit 5 LDR | LK bei 4 MM an den Extremitäten mit 4 LDR | LK bei 1 MM am Kopf mit 1 LDR |
| | CrystalCam | 0 alle LK (0 SLN) | 0 alle LK (0 SLN) | 0 alle LK (0 SLN) | 0 alle LK (0 SLN) | |
| | planare Szintigraphie | 4 alle LK (9 SLN) | 3 alle LK (2 SLN) | 1 alle LK (5 SLN) | 0 alle LK (2 SLN) | |

In Tabelle 8 ist die Gesamtzahl der detektierten Lymphknoten pro Lymphabflussregion hinsichtlich der beiden Untersuchungsverfahren (planare Szintigraphie vs. SPECT/CT) kategorial in einer Vielfeldertafel gegenübergestellt. Die statistische Überprüfung auf Unabhängigkeit ergab keine Signifikanz ($p=0,564$).

Tabelle 8: Verteilung aller mittels planarer Szintigraphie und SPECT/CT detektierten Lymphknoten

| | Anzahl der detektierten Lymphknoten | Bildgebung | | gesamt |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|--------|
| | | planare Szintigraphie (LDR = 42) | SPECT/CT (LDR = 42) | |
| Anzahl aller detektierten Lymphknoten/ LDR | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | 1 | 10 | 6 | 16 |
| | 2 | 14 | 18 | 32 |
| | 3 | 5 | 3 | 8 |
| | 4 | 5 | 6 | 11 |
| | 5 | 4 | 2 | 6 |
| | 6 | 2 | 4 | 6 |
| | 10 | 0 | 1 | 1 |
| | 11 | 0 | 1 | 1 |
| | 12 | 0 | 1 | 1 |
| | gesamt | 42 | 42 | 84 |

In der weitergehenden Analyse hinsichtlich der Anzahl der detektierten Lymphknoten ergab sich, wie in Tabelle 6 dargestellt, in der Gruppe der planaren Szintigraphie bei insgesamt 42 betrachteten Lymphabflussregionen ein Gesamtwert von 105 Lymphknoten mit einem Mittelwert von 2,5 Lymphknoten pro LDR. In der Gruppe der SPECT/CT ergab sich bei ebenfalls 42 betrachteten Lymphabflussregionen ein Gesamtwert von 142 Lymphknoten mit einem Mittelwert von 3,4 Lymphknoten pro LDR.

In der statistischen Analyse mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,0001$), somit wurden in der Gruppe der SPECT/CT signifikant mehr Lymphknoten detektiert als in der Gruppe der planaren Szintigraphie.

Die Untergruppenanalyse der detektierten SLN ist analog zur o.g. Auswertung aller detektierten Lymphknoten in Tabelle 9 dargestellt. Auch hier ergab die statistische Gegenüberstellung der beiden Gruppen keine Signifikanz ($p=0,513$).

Tabelle 9: Verteilung der mittels planarer Szintigraphie und SPECT/CT detektierten SLN

| | Anzahl der detektierten SLN | Bildgebung | | gesamt |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------|--------|
| | | planare Szintigraphie (LDR = 42) | SPECT/CT (LDR = 42) | |
| Anzahl der detektierten SLN/ LDR | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | 1 | 24 | 22 | 46 |
| | 2 | 13 | 18 | 31 |
| | 3 | 2 | 2 | 4 |
| | 4 | 1 | 0 | 1 |
| | gesamt | 42 | 42 | 84 |

Die weitere, deskriptive Auswertung ergab in der Gruppe der planaren Szintigraphie bei insgesamt 42 betrachteten Lymphabflussregionen einen Gesamtwert von 60 detektierten Wächterlymphknoten mit einem Mittelwert von 1,4 Wächterlymphknoten pro LDR. Ein ähnliches Ergebnis fand sich in der Gruppe der SPECT/CT mit einem Gesamtwert von 64 Wächterlymphknoten und einem Mittelwert von 1,5 Wächterlymphknoten bei 42 betrachteten LDR.

Angesichts der bereits sehr ähnlichen Mittelwerte war hinsichtlich der Anzahl der detektierten Wächterlymphknoten zwischen den Gruppen der planaren Szintigraphie und der SPECT/CT kein relevanter Unterschied zu erwarten, passend hierzu ergab der formal bestätigend durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p=0,344$).

Für unsere Substudie im Rahmen der Untersuchung von acht Patienten im Juli 2015 galt es zu testen, ob die unterschiedlichen Akquirierungstechniken mittels der klassischen Gammakamera und dem portablen Halbleiterkamarasystem bei den Untersuchungen derselben Patienten und damit denselben radioaktiv markierten Lymphknoten zu gleichen Ergebnissen kommen oder ob die CrystalCam abweichende Ergebnisse gegenüber der planaren Szintigraphien zeigte. Die Auswertung wurde auf Basis der Untersuchungen mit der SPECT/CT als etabliertem Goldstandard vorgenommen. Weiterhin soll abgeschätzt werden, wie hoch das Maß

der Übereinstimmung der beiden Methoden, Handkamera und planare Szintigraphie, tatsächlich ist. Es wurden Vierfeldertafeln der Ergebnisse erstellt, um eine Konkordanzprüfung bei dieser Fallzahl orientierend möglich zu machen. Weiterhin wurden die Lymphknoten in tatsächliche Wächterlymphknoten sowie nachgeschaltete Lymphknoten unterteilt und entsprechend statistisch analysiert. Die Ergebnisse sind in Kapitel 3.3 in den Tabellen 10 und 11 zusammengestellt.

3.3 Vierfeldertafeln der Befunde mit der CrystalCam und der planaren Szintigraphie

Tabelle 10: Vierfeldertafel der Messergebnisse von CrystalCam und Gammakamera bezogen auf die Gesamtheit der detektierten Lymphknoten (SLN und nachgeschaltete LK)

| | CrystalCam | | | Σ |
|-----------------------|------------|--------|-------|----------------------|
| | | Ja | Nein | |
| planare Szintigraphie | Ja | 13 (a) | 9 (b) | 22 |
| | Nein | 0 (c) | 7 (d) | 7 |
| | Σ | 13 | 16 | 29 (SPECT/CT) |

Die planaren Szintigraphien der Gammakamera und die Aufnahmen mit der CrystalCam haben 13 der insgesamt 29 durch die SPECT/CT detektierten radioaktiv markierten Lymphknoten übereinstimmend erfasst sowie sieben nicht. Die neun übrigen Lymphknoten wurden zwar nachgewiesen, jedoch ausschließlich durch die planare Szintigraphie. Dies entspricht einer Konkordanzrate für alle radioaktiv markierten Lymphknoten von 68,97 Prozent.

Tabelle 11: Vierfeldertafel der Messergebnisse von CrystalCam und Gammakamera bezogen auf alle detektierten SLN

| | CrystalCam | | | Σ |
|-----------------------|------------|--------|-------|----------------------|
| | | Ja | Nein | |
| planare Szintigraphie | Ja | 10 (a) | 1 (b) | 11 |
| | Nein | 0 (c) | 1 (d) | 1 |
| | Σ | 10 | 2 | 12 (SPECT/CT) |

Unter alleiniger Betrachtung der SLN, als die für dieses Verfahren relevanten Lymphknoten, fällt eine deutliche höhere Konkordanzrate der beiden Verfahren von 91,67% auf.

Lediglich in einem der acht untersuchten Patienten konnte die CrystalCam einen SLN, in Übereinstimmung mit der planaren Szintigraphie, nicht darstellen. Dieser, in der SPECT/CT nachweisbare SLN, wurde jedoch intraoperativ nicht exzidiert und damit auch nicht histopathologisch untersucht.

3.4 Ergebnisse der Sensitivitätsmessungen und der Untersuchung der Auflösung der CrystalCam durch Messungen am Phantom

Die erste Untersuchungsserie bezog sich auf die Sensitivität der CrystalCam wie in Tabelle 12 im Rahmen der Messungen am Phantom dargestellt. Es zeigte sich durchweg eine lineare Beziehung für die Sensitivität.

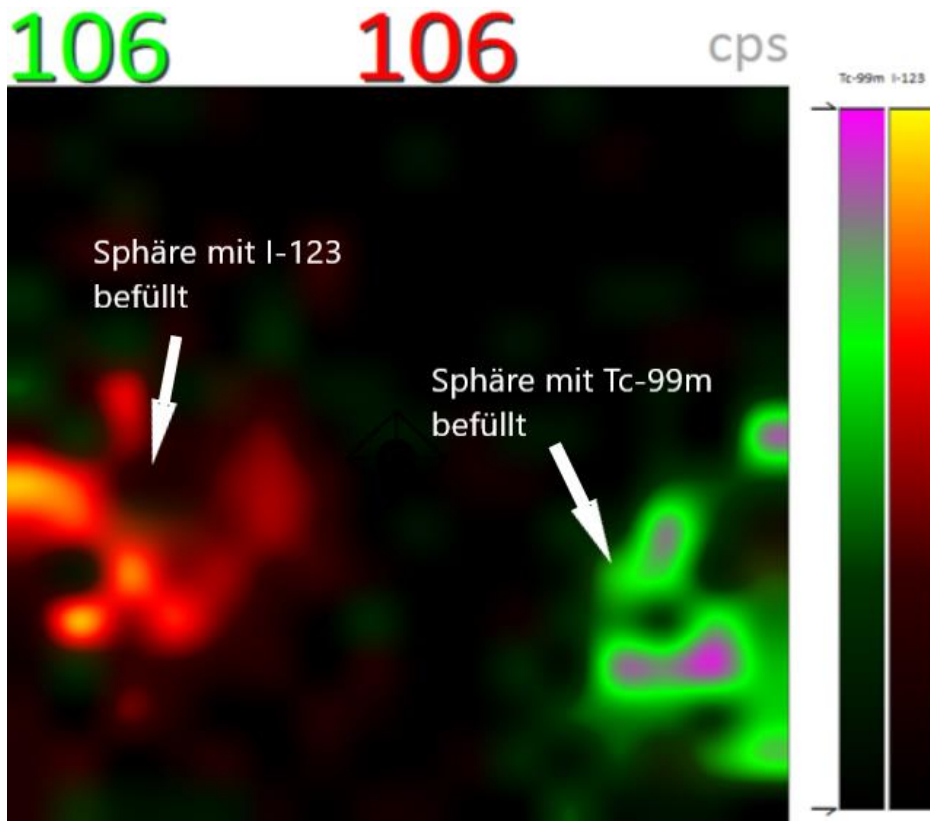
Tabelle 12: Sensitivitätsmessung am Phantom in unterschiedlichen Entfernungen inkl. Korrektur nach dem Abstands-Quadrat-Gesetz

| Detektorentfernung (cm) | Sensitivität (cps/MBq) | R ² |
|-------------------------|------------------------|----------------|
| 3 | 785.05 ± 39.97 | 1.00 ± 0.002 |
| 6 | 486.70 ± 30.84 | 1.00 ± 0.004 |
| 9 | 290.18 ± 21.69 | 0.99 ± 0.003 |
| 12 | 174.19 ± 24.50 | 0.99 ± 0.004 |
| 15 | 99.64 ± 10.83 | 0.99 ± 0.017 |
| 18 | 55.99 ± 5.13 | 0.98 ± 0.018 |

Unsere Phantom-Messungen zur Bestimmung der Auflösung der Handkamera zeigten vergleichbare Ergebnisse zu den Angaben des Herstellers. Dennoch erscheint es sinnvoll, bei Radionuklidanreicherungen, die in direkter Nachbarschaft zueinander liegen, den LEHR-Kollimator mit ggf. längerer Aufnahmezeit zu verwenden. So gelingt es die genauesten Ergebnisse zu erzielen.

Zusätzlich untersuchten wir die Funktion „CrystalClear View“ unter gleichzeitiger Verwendung von Tc-99m (Energie: 140 keV) und I-123 (Energie: 159keV) im Sinne eines Dual-Nuklid-Imaging, wie in den Abbildungen 20 und 21 dargestellt. Hierbei zeigte sich zusammengefasst die problemlose Möglichkeit der räumlich getrennten Abbildung beider Nuklide, jedoch ohne exakte quantitative Bestimmung der Verteilung der Counts. Die zusätzliche Funktion “CrystalClear View” brachte keinerlei Vorteil in Bezug auf diese Ergebnisse.

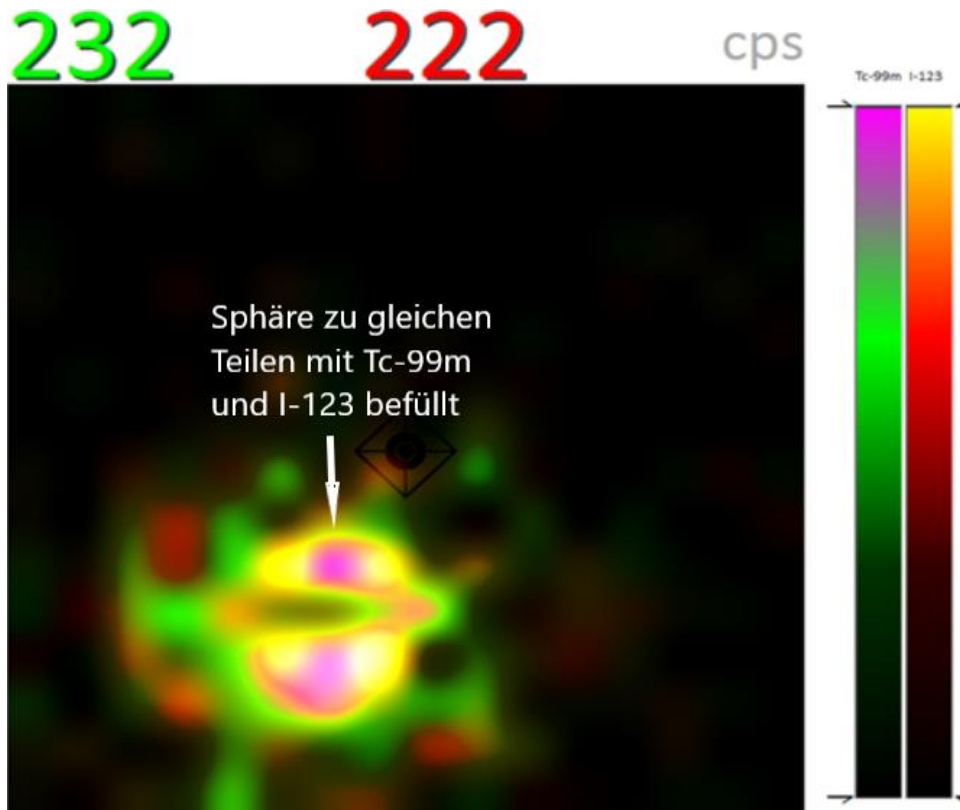
Abbildung 20: Dual-Nuklid Messung am Phantom mit separaten I-123- und Tc-99m-gefüllten Sphären



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Verwendung der beiden Radionuklide I-123 und Tc-99m in separaten Sphären.

Abbildung 21: Dual-Nuklid Messung am Phantom mit gemischter Füllung einer Sphäre mit I-123- und Tc-99m



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Verwendung der beiden Radionuklide I-123 und Tc-99m als „Gemisch“ in nur einer einzelnen Sphäre.

Die komplette Datensammlung mit den Charakteristika aller in diese Studie eingeschlossenen und untersuchten Patienten, den Spezifika bezüglich der MM, den Auswertungen der präoperativen SLN-Bildgebungen, der Operationen und histopathologischen Ergebnisse der SLN-Aufarbeitungen ist in anonymisierter Form im Anhang tabellarisch zusammengestellt.

4. Diskussion

Kraft et al. berichten in einer im Jahre 2012 publizierten Arbeit, dass im Rahmen der SLN-Diagnostik bei MM ca. 30 Prozent mehr Radionuklid anreichernde Lymphknoten in der SPECT/CT detektierbar waren als in den planaren Szintigraphien (40). Die Ergebnisse unserer Studie sind vergleichbar und zeigen, dass sich in der vorliegenden Studie, unter Berücksichtigung aller radioaktiv markierter Lymphknoten, im Schnitt 35 Prozent mehr Lymphknoten mittels SPECT/CT gegenüber der planaren Szintigraphie bei unseren Patienten mit MM darstellen ließen. Wenn man in unserer Studie die Detektionsraten der Verfahren nach Lokalisationen des Primarius und der LDR differenziert, zeigt sich, dass im Bereich der Axilla 24 Prozent zusätzliche Lymphknoten mittels SPECT/CT nachgewiesen wurden und inguinal 49 Prozent. Zwar hat die planare Szintigraphie im Vergleich zur SPECT/CT bei Lymphknoten, die im Beckenbereich lokalisiert sind, scheinbar Nachteile, es handelt sich jedoch bei den in den planaren Szintigraphien nicht visualisierten Lymphknoten in unserem Patientenkollektiv nahezu ausschließlich um sogenannte nachgeschaltete Lymphknoten. Für letztere scheint die SPECT/CT durch die 3D-Aufnahme besonders geeignet (41). Letztlich bleibt jedoch offen, inwieweit diese, in tieferen Lymphabflussgebieten gelegenen, Lymphknoten wirklich potentiellen Wächterlymphknoten eines MM entsprechen könnten oder ob es sich hierbei ausschließlich um nachgeschaltete Lymphknoten außerhalb der klinisch relevanten Wächterlymphknotenzonen handelt.

Im Einklang mit Fairbairn et al. konnten wir ebenfalls bei unseren Patienten mit MM mit einer Lymphdrainage in die Leistenregion keine relevanten Differenzen der bildgebenden Verfahren feststellen (41). Bei einem Patienten aus unserem Kollektiv mit einem MM im Bereich der rechten Ferse zeigte sich in der SPECT/CT ein SLN mehr als in der planaren Szintigraphie. Intraoperativ wurde in diesem Fall jedoch lediglich ein einzelner SLN reseziert, welcher sich in der histopathologischen Aufarbeitung als tumorpositiv herausstellte. Weiterhin wurden bei einer anderen Patientin aus unserem Patientenkollektiv mit einem rechts cruralen MM in den planaren Aufnahmen drei SLN beschrieben, während durch die SPECT/CT-Hybridbildgebung lediglich zwei SLN detektiert wurden. In diesem Fall wurden von dem Operateur drei Lymphknoten reseziert und anschließend von den Pathologen

aufgearbeitet. Histologisch wurden alle untersuchten Lymphknoten als tumornegativ befundet.

Auch bei axillären Lymphknoten stellte sich für die SLN-Diagnostik kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Verfahren dar. Die Statistik ergibt lediglich im Rahmen der Betrachtung aller nuklidanreichernder Lymphknoten, also der SLN und der nachgeschalteten Lymphknoten dieser Region, einen Vorteil zugunsten der SPECT/CT. Für die cervicalen Lymphabflüsse der fünf am Kopf lokalisierten Primärtumoren in unserem Kollektiv konnten die planaren Aufnahmen nur in vier Fällen einen SLN darstellen. Der SPECT/CT war es hingegen in allen fünf Fällen möglich. Dieser eine Patient konnte anhand der Befunde der Hybridbildgebung operiert und ein schließlich tumorfreier Lymphknoten entnommen werden.

Der SPECT/CT wird bei der Planung der SLN-Biopsie zurecht eine bedeutende klinische Relevanz zugesprochen. Es konnte gezeigt werden, dass die SPECT/CT mit ihren 3D-Aufnahmen im Bereich der SLN-Diagnostik der planaren Aufnahme bezüglich Sensitivität und Spezifität überlegen ist. So wird die SPECT/CT insbesondere bei MM im Kopf-Bereich in den Leitlinien empfohlen (42); (S3-Leitlinie (43)). Dies hängt vor allem mit der geringeren Rate an falsch-negativen Befunden zusammen, wie sie sonst bei radioaktiv markierten Lymphknoten in der Nähe des Primärtumors und damit relativer Nähe zur Injektionsstelle des Tracers durch eine sogenannte Superpositionierung in den planaren Aufnahmen nicht differenziert werden können. Auch die Vermeidung von falsch-positiven Befunden durch die Fusion mit einem anatomischen Bild und der Identifikation von tatsächlichen Lymphknoten spielt in diesem Zusammenhang laut Navalkissoor et al. und Wagner et al. bei der SLN-Diagnostik eine wichtige Rolle (44); (45). Zudem detektiert die SPECT/CT zusätzliche Lymphknoten, auch bei den Patienten, bei denen in den planaren Aufnahmen keine SLN nachzuweisen waren (46). In unserer Studie war dies bei zwei Patienten der Fall.

Neben der oben genannten höheren Genauigkeit bei der SLN-Detektion durch die SPECT/CT gegenüber der konventionellen planaren Szintigraphie bei unterschiedlichen Tumorentitäten besteht ein weiterer Vorteil darin, dass der operative Zugangsweg im Voraus anhand der anatomischen Informationen aus der Hybridbildgebung besser gewählt werden kann. So können die morphologischen

Aspekte wie Nähe der relevanten und radioaktiv markierten Lymphknoten zu Nerven und Blutgefäßen und sonstigen anatomischen Hindernissen bereits bei der Operationsplanung berücksichtigt werden (47); (48). Diese Verbesserung der Planung der SLN-Operationen kann auch nach den Ergebnissen der Studie von Valdés Olmos et al. eine Reduktion der OP-Zeit, eine Verringerung der Komplikationen und höhere Raten an krankheitsfreiem Überleben zur Folge haben. Außerdem konnte in der Studie von Valdés Olmos et al. eine Verkürzung der Verweildauer im Krankenhaus gezeigt werden (49).

Wie auch die Ergebnisse unserer Auswertungen belegen, so beschreiben Fairbairn et al. ebenfalls, dass die SPECT/CT bei MM, mit Ausnahme von Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich (siehe oben), keine relevanten zusätzlichen Wächterlymphknoten nachweisen würde (41). Navalkisoor, Wagner et al. führten eine umfangreiche Studienanalyse zur präoperativen SLN-Bildgebung durch, welche die zuvor genannten Ergebnisse bestätigt und auf die maßgeblichen klinischen Vorteile der SPECT/CT-Anwendung bei irregulären Lymphabflussmustern, adipösen Patienten aber eben auch bei Betrachtung ökonomischer Aspekte auf eine potentielle Kostenersparnis durch die Anwendung der Hybridverfahren bei Brustkrebs und MM hinweist (44). Eine Verbesserung der Planung des operativen Zuganges und die genauere präoperative Lokalisation der SLN durch die SPECT/CT führt ebenso, wie bereits oben beschrieben, auch laut Warncke et al. zu einer signifikant kürzeren OP-Dauer bei seinen Untersuchungen zur SLN-Diagnostik bei Patienten mit einem Prostatakarzinom. Dies begünstigt eine Kostenreduktion der Operation, die jedoch mit den Kosten für die aufwändigere Hybridbildgebung gegengerechnet werden muss. Weiterhin nimmt auch die Morbidität der Patienten durch das minimal invasive operative Procedere ab, da die Wundfläche im besten Fall auf das Mindestmaß reduziert werden kann (41); (50); (51). Eben diese Morbidität mit Wundheilungsstörungen, Infektionen und postoperativen Lymphödemen sind mit einer relevanten Belastung für die betroffenen Patienten und generell für das Gesundheitswesen verbunden.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei einem unserer Patienten ein beidseitig axillärer Lymphabfluss eines MM im Bereich der linken Brust. Die SPECT/CT war hierbei in der Lage, in beiden Axillae Radionuklidanreicherungen darzustellen. Weiterhin war es möglich, im Bereich der linken Axilla den Wächterlymphknoten von

weiteren fünf nachgeschalteten Lymphnoten zu differenzieren. Die planare Aufnahme ließ insgesamt vier SLN links axillär annehmen. Letztlich wurde linksseitig nur der eine von der SPECT/CT beschriebene SLN reseziert, welcher sich als tumorfrei in der histopathologischen Aufarbeitung darstellte. Somit kam es zu einem geringeren Gewebeschaden durch die deutlich geringere Radikalität der Operation. Der rechtsseitig axillär anreichernde Lymphknoten, welcher in der SPECT/CT, jedoch nicht in der planaren Aufnahme sichtbar war, wurde intraoperativ letztlich nicht entnommen. Bei zwei weiteren Patienten unserer Kohorte kam es ebenfalls zu einem Lymphabfluss in jeweils zwei Drainagegebiete. Insgesamt handelt es sich in allen drei Fällen um ein MM des Körperstamms. Wie bereits zuvor erwähnt, sollten in den Fällen, in denen das MM am Körperstamm lokalisiert ist, stets alle vier Quadranten (beidseits axillär und inguinal) nach möglichen Nuklidanreicherungen untersucht werden und nicht nur der vermeintlich nächstgelegene Drainagebereich. Bis zu 21% der Rumpfmelanome würden einen unerwarteten Lymphabfluss aufweisen. Von dem vereinfachten Modell der lymphatischen Wasserscheiden wird daher diesbezüglich von Uren et al. sinnvollerweise abgeraten. (48); (52)

Unter anderem die drei Arbeitsgruppen um Leijte, Wagner und auch Nauman et al. beschreiben, dass das Hybridverfahren in Fällen, in denen es zu keinem nachweislichen Lymphabfluss in der planaren Aufnahme gekommen ist, SLN nachweisen konnten (30). Diese Tatsache ist insbesondere dann von besonderer klinischer Relevanz, wenn der Wächterlymphknoten durch einen Tumorbefall nur noch geringe Mengen an Radionuklid aufnehmen kann, es aber noch nicht gänzlich zu einer vollständigen tumorbedingten Lymphabflussblockade oder gar einem sogenannten „Rerouting“ mit Darstellung eines „Neo-SLN“ gekommen ist. Im Falle einer tumorbedingten Lymphabflussblockade würde eine Identifizierung des komplett befallenen Lymphknotens zumindest auf Grund der möglichen Vergrößerung oder anatomischer Auffälligkeiten des Lymphknotens in der CT, der morphologischen Komponente des Hybridverfahrens, möglich sein (53). Ebenso wie es bereits in der S3-Leitlinie für das MM enthalten ist, ist die 3D-Rekonstruktion von Nutzen, wenn sich nuklidanreichernde Lymphknoten nahe der Injektionsstelle bzw. der Tumorregion befinden (54).

In beiden dieser Szenarien würde es zu falsch-negativen Befunden in der planaren szintigraphischen Bildgebung kommen. Ebenfalls sind falsch-positive Befunde

möglichst zu vermeiden, da diese, wie zuvor beschrieben, zu einer ausgedehnteren und radikaleren operativen Vorgehensweise im Rahmen der SLN-Biopsie führen. Entsprechende Vorteile in der Vermeidung solcher Fehler werden der SPECT/CT durch die Ergebnisse der Arbeitsgruppen um Benke und Bennie zugeschrieben (55); (56).

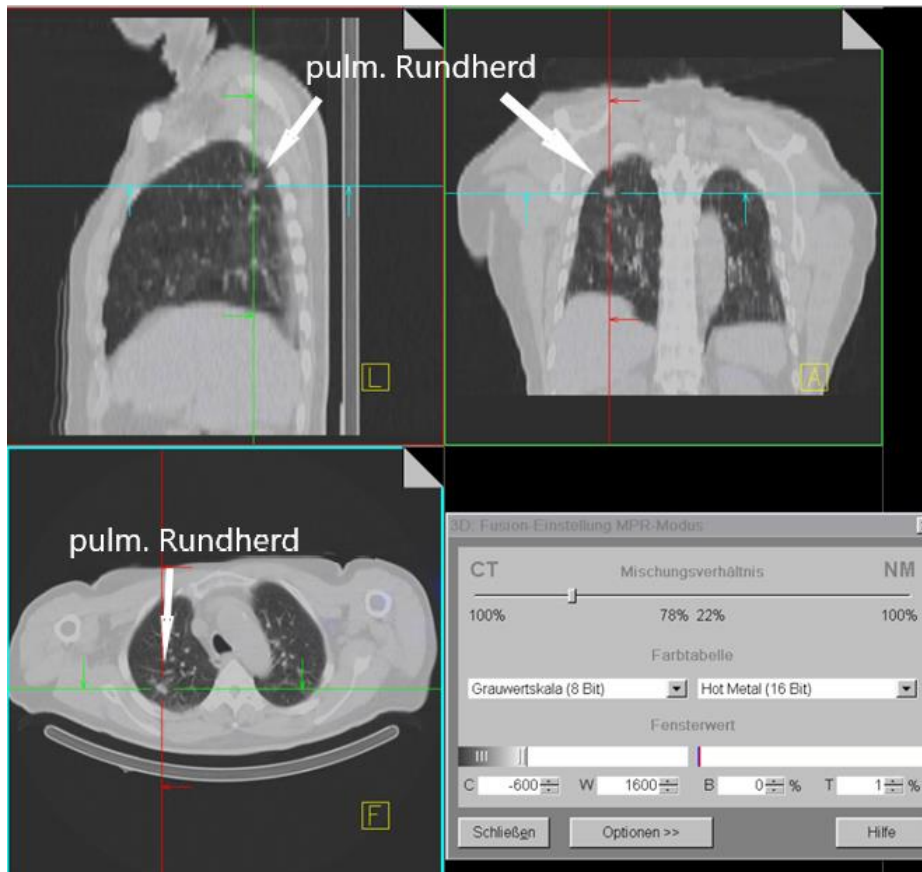
Even-Sapir und Coautoren empfehlen bereits seit 2003 die zusätzliche Anwendung der SPECT/CT im Rahmen der SLN-Diagnostik beim MM, sofern der Tumor im Stamm- oder Kopf-Bereich lokalisiert ist. Diese Empfehlung deckt sich mit den Ergebnissen und den Aussagen unserer Arbeit. Die zuvor genannten Autoren lenken dabei zusätzlich das Augenmerk auf sogenannte „in-transit“ Lymphknoten, da auch Lymphknoten außerhalb der klassischen Lymphknotengebiete die Funktion des Wächterlymphknoten einnehmen können. Weiterhin sei nicht zwangsläufig derjenige Lymphknoten, der am meisten Radionuklid aufnimmt, auch der SLN (48).

Orme et al. beschreiben in ihrer Arbeit das Auftreten von sogenannten „incidental findings“, Zufallsbefunden in der low-dose CT im Rahmen der Hybridbildgebung. Hierbei geben die Autoren eine Rate von durchschnittlich 40% für das Auftreten von unerwarteten zusätzlichen Befunden in der morphologischen Bildgebung mittels CT an, wobei die Rate der Zufallsbefunde im Bereich des Abdomens die Rate im Thorax- und/ oder Kopf-/Hals-Bereich deutlich übersteigt. Nicht immer ist die klinische Bedeutung solcher Zufallsbefunde gänzlich klar, so dass mit diesen Zusatzinformationen vorsichtig und kritisch umgegangen werden muss (57).

Da sich im Rahmen der präoperativen SLN-Diagnostik mittels Hybridbildgebung die CT bei den in unserer Studie eingeschlossenen Patienten auf einen kleineren, ausgewählten Scanbereich beschränkte, ist eine so hohe Rate, wie sie durch Orme et al. beschrieben wurde, in unserem Kollektiv nicht nachweisbar und bei gleicher Technik, mit eingegrenztem Scanbereich für die CT auf die relevanten Körperregionen, auch nicht grundsätzlich zu erwarten. Dennoch zeigten sich bei uns zwei Patienten mit Zufallsbefunden in der CT. Zum einen stellten sich in einem Fall Gallensteine bei einer asymptomatischen Patientin dar, die somit eine geringe klinische Relevanz hatten. Zum anderen fiel bei einem Patienten in der begleitenden CT der Hybridbildgebung im Rahmen der präoperativen SLN-Diagnostik ein Rundherd im rechten Lungenoberlappen auf, der in Abbildung 22 dargestellt ist. Klinische Praxis ist in einem derartigen Fall der Hinweis auf den Befunden und die

Empfehlung zu einer weiteren Abklärung. Dies gilt insbesondere bei hoher klinischer Relevanz der Befunde, wie beispielsweise bei zuletzt genanntem Fall.

Abbildung 22: SPECT/CT des Thorax im Rahmen der SLN-Diagnostik mit Darstellung der CT im Lungenfenster



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, UKSH Kiel

Nebenbefund: Pulmonaler Rundherd im rechten Oberlappen

Die zuvor genannten Gründe legen nahe, dass die SPECT/CT als Goldstandard im Rahmen der SLN Diagnostik, nahezu unabhängig von der zugrunde liegenden Tumorentität, anzusehen ist. Kritisch zu prüfen ist jedoch, ob die zusätzliche, wenn auch sehr geringe, Strahlenbelastung von ca. ein bis drei mSv durch die ergänzende low-dose CT im Rahmen der Hybriddarstellung vertretbar ist. Außerdem müssen der deutlich höhere Zeitaufwand für diese Form der Bildgebung und die zusätzlichen apparativen und personellen Kosten bei der standardmäßigen Anwendung der SPECT/CT bei Patienten mit einem MM oder anderen Malignomen im Rahmen der SLN-Diagnostik berücksichtigt werden.

In einer aktuelleren Meta-Analyse aus dem Jahr 2020, von Quartuccio et al. publiziert, zeigt sich, dass, auch wenn die planare szintigraphische Bildgebung weiterhin als hochsensitives Verfahren im Rahmen der präoperativen SLN-Diagnostik bei Patienten mit MM erachtet wird, die SPECT/CT als Verfahren der Wahl betrachtet werden sollte. Grund hierfür ist nach den Ausführungen der Autoren der maßgebliche Einfluss der Bildgebung auf die folgenden Operationen, die sich unter dem Einfluss der Hybridbildgebung in 37,4% der Fälle anders gestalteten, als unter dem alleinigen Eindruck der planaren Szintigraphien. Es wird jedoch weiterhin erwähnt, dass selbst die SPECT/CT, wenn auch nur in seltenen Fällen, für den Operateur kein definitives anatomisches Korrelat darstellen konnte. In solchen Fällen könnte zukünftig die intraoperative Verwendung eines mobilen SPECT-Geräts, idealerweise in Kombination mit einem Ultraschallgerät, die Anwendung einer Dual-Tracer Methode oder aber auch die Nutzung einer portablen Handkamera mit Verwendung eines Szintillationsdetektors oder einer Halbleitertechnologie von großem Nutzen sein (58).

Im Verlauf der eigentlichen Hauptstudie wurde uns die zusätzliche Testung einer ebensolchen portablen Handkamera mit Halbleitertechnologie zur SLN-Diagnostik für eine Subkohorte möglich gemacht, so dass wir einen Teil der Patienten vergleichend mit drei Verfahren untersuchen konnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Substudie legen nahe, dass sich die CrystalCam für die präoperative SLN-Diagnostik vergleichbar eignen könnte wie eine Gammakamera mit konventionellen planaren Szintigraphien. Es wäre jedoch zur Validierung dieser Vermutung eine größer angelegte Studie notwendig.

Unsere bisherigen Ergebnisse stehen dennoch im Einklang mit Bricou et al., die noch weitere Vorteile dieses neuen Verfahrens aufzeigen: So kann der Detektorkopf der Handkamera beispielsweise näher an die radioaktive Quelle und somit auch an die radioaktiv markierten Lymphknoten herangeführt werden. Dies kann zu einer akkurateren Lokalisation der Wächterlymphknoten für den präoperativen Untersucher aber auch intraoperativ für den Chirurgen beitragen, als dies mit der alleinigen planaren Szintigraphie möglich ist. Letzteres scheint besonders bei Tumoren im Kopf-/Hals-Bereich vielversprechend, da cranielle und cervikale Primärtumoren im 2D-Bild in einer Ebene mit den radioaktiv markierten Lymphknoten liegen können

und diese deshalb möglicherweise in ähnlicher, bereits oben genannter, Weise überlagern.

Weiterhin ist auch der Einsatz in chirurgischen Zentren ohne eigene nuklearmedizinische Abteilung denkbar. Es müsste zwar stets ein Nuklearmediziner bzw. ein Arzt mit der entsprechenden Fachkunde den Prozess der SLN-Diagnostik strahlenschutzrechtlich verantworten sowie die Applikation des Radionuklids vornehmen, jedoch müsste keine stationäre Gammakamera vorhanden sein. Auch die Option zur präoperativen Anwendung im Patientenzimmer wird in der Arbeit von Bricou et al. beschrieben, welche bei multimorbiden und immobilen Patienten die präoperative SLN-Prozedur erleichtern würde (59). Hierbei sind jedoch strahlenschutzrechtliche Aspekte zu berücksichtigen.

Jedoch wird von Bricou et al. einschränkend der Nachteil des kleinen Field-of-Views (FOV) erwähnt, der dazu führt, dass mehrere Bilder sorgfältig für eine genaue Lymphabflussdiagnostik erstellt werden müssen. Dieses ist vor allem für nur schwer abschätzbare Drainagewege wie z.B. in der Kopf-/Hals- und der Oberkörper-Region relevant (60). Das Problem des geringen FOV der portablen Kamerasysteme und der erschwerten Möglichkeiten zur Aufnahme von dynamischen Bildern des Lymphabflusses wird auch durch die Arbeitsgruppe um Tardelli et al. aus dem Sant Andrea Krankenhaus im italienischen Pisa beschrieben. Es wird in dieser Arbeit insbesondere auf die Möglichkeit des Übersehens von in-transit Lymphknoten und eines untypischen Lymphabflussmusters hingewiesen (23). Um diese Nachteile des Verfahrens zu minimieren, wäre es jedoch notwendig, die Anwender umfangreich im Umgang mit diesem Verfahren zu schulen, da die Präzision des Verfahrens sehr von der Expertise und den Fähigkeiten der Untersucher abhängig zu sein scheint. Dies würde vermutlich eine zusätzliche Personalbindung zwecks zeitintensiver Schulung mit sich bringen. Zusätzlich könnte durch einen längeren Kontakt zu den radioaktiv strahlenden Patienten wiederum eine Zunahme der Strahlenexposition für die Untersucher resultieren. In jedem Fall muss, dies haben auch unsere Erfahrungen und Ergebnisse aus dieser Studie gezeigt, die Untersuchung mit der CrystalCam sehr gewissenhaft und gründlich erfolgen, um unter anderem untypische Drainagemuster richtig erfassen zu können.

Im Verlauf unserer Substudie zeigte sich außerdem, dass, auch wenn die Handhabung und Anwendung der CrystalCam grundsätzlich relativ unproblematisch

war, ein Lernprozess beim Anwender stattfand, wie man ihn vom Umgang und der Handhabung des Schallkopfs eines Ultraschallgerätes her kennt. Ist dieser Lernprozess bereits fortgeschritten und ein gutes Niveau im sicheren Umgang mit dem System erlangt, dann führt dies zu schnelleren, sichereren und akkurateren Arbeitsabläufen. Da die einzelnen Aufnahmezeiten mit einer durchschnittlichen Akquisitionszeit von drei bis fünf Sekunden pro Bild ausgesprochen kurz ausfallen, ist bei eingearbeitetem Personal sogar eine zunehmende Zeitersparnis im Vergleich zu dem konventionellen Arbeitsablauf mittels der klassischen Gammakamera anzunehmen.

In einer Studie von Stoffels et al. aus dem Jahr 2012 zeigte der intraoperative Einsatz der portablen Gammakamera Sentinella 102 (Oncovision), die mit einem CsI(Na)-Detektor ausgestattet ist, bereits sehr gute Ergebnisse. In dieser Studie zeigte sich, dass intraoperativ alle präoperativ mit einer konventionellen Angerkamera detektierten Lymphknoten sowie weitere zusätzlich radioaktiv markierte Lymphknoten (15,4 %) bei Patienten mit MM gefunden werden konnten. Unter diesen zusätzlich mittels der Handkamera detektierten Lymphknoten befanden sich auch bereits durch Metastasen des Tumors befallene Lymphknoten. So trägt nach Angaben von Stoffels et al. die intraoperative Anwendung einer portablen Gammakamera möglicherweise zu einer Reduktion der falsch-negativen Befunde bei (61). Weitere Studien, die ebenfalls mit der portablen Sentinella 102 durchgeführt wurden, zeigten vergleichbare Ergebnisse und empfehlen die zusätzliche intraoperative Nutzung einer Handkamera neben der üblichen Gammasonde durch den Operateur. Durch zusätzliche Anwendung einer Handkamera wird die Anzahl der intraoperativ darstellbaren Lymphknoten erhöht und es werden vor allem die radioaktiv markierten Lymphknoten besser detektiert, die bei der alleinigen Anwendung der Gammasonde durch das Signal der Injektionsstelle nicht klar abzugrenzen waren (62); (63). Vergleichbare Ergebnisse konnten Goñi Gironés et al. in einer Verlaufsstudie beobachten. In dieser Studie führte der intraoperative Einsatz einer portablen Gammakamera bei der SLN-Biopsie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom in zusätzlichen 4,6 Prozent der Fälle zu einem Reidentifizieren der radioaktiv markierten Wächterlymphknoten gegenüber der alleinigen Verwendung einer Gammasonde (64).

Vidal-Sicart et al. zeigten bei dem präoperativen Vergleich der Sentinella 102-Handgammakamera mit der konventionellen planaren Szintigraphie, dass, sofern die Injektionsstelle des Tracers mit einem Bleischild abgedeckt wurde, die Handkamera in 88 Prozent der Fälle die Wächterlymphknoten nachweisen konnte, wohingegen dies für die planare Szintigraphie in 95 Prozent der Fälle möglich war. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant ($p=0,25$). Kommt der Bleischild jedoch nicht zum Einsatz, erreicht die Sentinella 102-Handgammakamera lediglich 75 Prozent gegenüber 94 Prozent bei der konventionellen Methode. Die statistische Auswertung erbrachte einen p-Wert von 0,001 (65). Diese Tatsache ist deswegen erwähnenswert, da die Abdeckung zusätzlich zu der Injektionsstelle des Tracers auch das direkte Umfeld mit abschirmt und so zu möglichen falsch-negativen Befunden bei tumornahen Lymphknoten führen kann. In unserer Substudie wurde daher auf den Einsatz eines Bleischildes bei Messungen mit der CrystalCam bewusst verzichtet. Dieses Problem konnte bei der Anwendung der CrystalCam zum einen durch die kameraeigene Abschirmung und zum anderen durch den Einsatz des LEHR-Kollimators ermöglicht werden. Infolgedessen wurde eine Überlagerung der zu messenden Lymphknoten durch die Injektionsstelle auf ein Minimum reduziert und es konnten präzise Ergebnisse erzielt werden.

Für die CrystalCam wäre der Einsatz des LEHS-Kollimators in Verbindung mit einer längeren Akquisitionszeit denkbar, um die Sensitivität zu erhöhen und den Nachweis tiefergelegener Lymphknoten gegebenenfalls zu ermöglichen. Uren et al. (RPAH Medical Centre, Sydney) weisen in diesem Zusammenhang ebenfalls in ihrer Studie auf den, zwar seltenen, paraaortalen und retroperitonealen Lymphabfluss des MM als Voraussetzung für eine mögliche Metastasierung in diese Regionen hin (52). Wie bereits zuvor erwähnt, gilt es zu bedenken, dass diese Lymphknoten jedoch bei dem MM in der Regel nicht für die SLNE in Betracht gezogen werden und somit die klinische Relevanz einer Detektion der Lymphknoten in diesem Bereich äußerst fraglich ist. Sowohl bei den Patienten der Substudie als auch allen anderen eingeschlossenen Patienten unserer Studie zeigte sich in keinem Fall ein paraaortaler und/ oder retroperitonealer Lymphabfluss.

Anders verhält es sich bei Tumorentitäten, die häufig in die oben erwähnten Lymphknotenareale metastasieren. Dazu zählen vor allem gynäkologische und urologische Tumore (z.B. Karzinome der Cervix uteri und der Prostata). Hier ist eine

portable Gammakamera laut Duch et al. von großem Nutzen, um die präoperativ durch die SPECT/CT nachgewiesenen Lymphknoten intraoperativ wieder aufzufinden und sie so der chirurgischen Exzision zugänglich zu machen (66).

Die Ergebnisse unserer Substudie zur Wertigkeit der CrystalCam in Bezug auf die präoperative SLN-Diagnostik bei Patienten mit MM lässt tendenziell eine Gleichwertigkeit im Vergleich zur planaren Szintigraphie vermuten. Diese Vermutung wird durch die Arbeiten aus der aktuellen Literatur bei Patienten mit MM gestützt. Konventionelle Gammakamerasysteme erlauben jedoch zusätzlich problemlos die Akquisition dynamischer Aufnahmen und durch das größere FOV die Anfertigung von Übersichtsaufnahmen, so dass das Risiko falsch-negativer Lymphknotenbefunde vermutlich geringer ausfällt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die CrystalCam in Zukunft in Kliniken mit einer nuklearmedizinischen Abteilung als vollwertiger Ersatz genutzt werden würde. Jedoch sind die ambulante Anwendung, der Gebrauch in Kliniken ohne nuklearmedizinische Abteilung, die Untersuchung von immobilen Patienten und der direkt prä- und vor allem intraoperative Gebrauch mögliche und vielversprechende Einsatzgebiete dieses Kameratyps. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass die CrystalCam, die auf einer Halbleiterdetektortechnologie basiert, aufgrund ihrer hohen Effizienz geringere Mengen an Radionuklid detektieren kann, als dies üblicherweise mit einem klassischen Szintillationskristall möglich ist. Somit sind insbesondere im Hinblick auf den Strahlenschutz Vorteile sowohl für den Patienten als auch das nuklearmedizinische und das OP-Personal denkbar.

Als Ausblick in die Zukunft der SLN-Diagnostik sind Studien aus der jüngeren Vergangenheit von niederländischen Arbeitsgruppen zu nennen, die sich mit einer Dual-Tracer-Technik, einer Kombination aus Fluoreszenzfarbstoffen und Radiotracern, im Rahmen der SLN-Diagnostik beim MM und anderen Tumorentitäten beschäftigen. In einer Studie von Brouwer und van den Berg et al. fand bei der Anwendung der Dual-Tracer-Technik intraoperativ zusätzlich eine Handkamera Anwendung (67). Erwähnenswert ist jedoch, dass Fluoreszenzfarbstoffe wie beispielsweise Indocyaningrün in Deutschland nicht im Rahmen der SLN-Prozedur zugelassen sind. Eine weitere Neuerung auf dem Gebiet der SLN-Diagnostik ist die Entwicklung von Dual-Tracer Substanzen auf der Basis von Antikörpern gegen tumorspezifische Antigene. Die niederländische Forschergruppe um Hekman fand

beispielsweise heraus, dass Labetuzumab, ein CEA-Antikörper, markiert mit Indium-111 und einem Fluoreszenzfarbstoff Mikrometastasen frühzeitig sichtbar machen kann (68). Diese Aussichten zeigen, dass die SLN-Diagnostik ein sehr dynamisches Feld darstellt, in dem sich stetige Weiterentwicklungen sowohl im Bereich der Tracer als auch im Bereich der bildgebenden Systeme ergeben.

5. Zusammenfassung

Die Inzidenz des MM ist in den letzten Jahren deutlich steigend. Die Prognose ist stark mit dem Vorhandensein von Metastasen verknüpft. Bei Patienten mit MM sollte daher im Rahmen des Stagings in Abhängigkeit von der Tumorgöße eine mögliche lymphatische Metastasierung abgeklärt werden. Bei fehlenden klinischen und bildmorphologischen Hinweisen auf eine lymphogene und/ oder hämatogene Metastasierung sieht das bisherige Procedere leitliniengemäß im Rahmen der SLN-Diagnostik eine planare Szintigraphie mittels Gammakamera nach Anwendung eines lymphgängigen Radionuklids zum minimalinvasiven Staging vor. Die radioaktiv markierten Lymphknoten werden üblicherweise präoperativ mittels Szintigraphie lokalisiert, intraoperativ mittels Gammasonde reidentifiziert und anschließend operativ entfernt und durch die Pathologen bewertet.

In diese Studie wurden 39 Patienten mit einem MM eingeschlossen. 61,5 % der Patienten waren männlich und 38,5 % weiblich. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten betrug zwischen 22 und 81 Jahren. Nach Applikation des radioaktiven Tracers wurden im Rahmen der präoperativen Bildgebung zunächst mit der Gammakamera dynamische Sequenzszintigraphien, gefolgt von statischen Aufnahmen angefertigt. Die radioaktiv markierten Lymphknoten, die die ersten Stationen im Lymphabfluss darstellten, wurden als sogenannte SLN auf der Haut markiert. Im Anschluss wurden die SPECT/CT-Untersuchungen durchgeführt.

In unserem Kollektiv konnte bei jedem Patienten präoperativ mindestens ein radioaktiv markierter SLN mittels der SPECT/CT-Bildgebung detektiert werden. Bei zwei Patienten war eine operative Exzision der SLN technisch jedoch nicht möglich. Bei neun der insgesamt 39 Patienten erbrachte die histopathologische Aufarbeitung der exzidierten SLN einen Tumorbefall.

Die vorliegende Studie vergleicht in ihrem Hauptteil die Wertigkeit der Hybridbildgebung mittels SPECT/CT mit der konventionellen planaren Szintigraphie bei der Detektion von SLN bei Patienten mit MM. Bei den 39 eingeschlossenen Patienten konnten durch die SPECT/CT insgesamt 64 und durch die planaren Szintigraphien 60 SLN nachgewiesen werden. Die planaren Szintigraphien zeigten Schwächen bei der Erfassung der radioaktiv markierten Lymphknoten, die sich in unmittelbarer Nähe zu den Injektionsstellen des Tracers befanden, oder aber die sich in komplexeren Lymphabflussregionen, wie beispielsweise in der Kopf-/Hals-Region

befanden. Es zeigte sich für alle radioaktiv markierten Lymphknoten, SLN und nachgeschaltete Lymphknoten, bei der SPECT/CT-Anwendung eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Detektionsrate gegenüber der planaren Szintigraphie. Durch die SPECT/CT konnten insgesamt 142 und durch die planaren Szintigraphien 105 radioaktiv markierte Lymphknoten detektiert werden. Bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten sind die nachgeschalteten Lymphknoten im Rahmen der SLN-Diagnostik jedoch klinisch nicht relevant. In Analogie zu den Ergebnissen in der aktuellen Literatur zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass insbesondere bei MM des Körperstammes oder der Kopf-/Hals-Region durch die Anwendung der SPECT/CT eine Reduktion von falsch-positiven und falsch-negativen Befunden erreicht werden kann.

Bei einer Subkohorte von acht Patienten unseres Kollektivs erfolgte zusätzlich zur oben genannten SLN-Diagnostik die präoperative Anwendung einer portablen Handkamera (CrystalCam), die für einen Zeitraum von einem Monat zur weiteren vergleichenden Beurteilung zur Verfügung stand.

Die orientierenden Ergebnisse dieser Substudie mit der Handkamera hinsichtlich der Wertigkeit bei der Detektion von SLN sind vielversprechend und zeigen im Vergleich zur planaren Szintigraphie tendenziell vergleichbare Ergebnisse. Es lassen sich auch unter Berücksichtigung der Angaben aus der Literatur aktuelle Nutzungsfelder und Ausblicke für weitere prä- und intraoperative Anwendungen von mobilen Handkameras identifizieren. Auch wenn Handkameras nicht als vollwertiger Ersatz für eine konventionelle Gammakamera genutzt werden können, so sind die Anwendung bei immobilen Patienten und der prä- und auch intraoperative Gebrauch ein möglicher und vielversprechender Einsatzbereich dieser Systeme. Die hier verwendete CrystalCam, die auf einer Halbleiterdetektortechnologie basiert, kann wegen ihrer hohen Effizienz geringere Mengen an Radionuklid detektieren, als dies mit einem Szintillationskristall möglich ist. Hieraus ergeben sich mögliche Vorteile im Hinblick auf den Strahlenschutz von Patienten und Personal. Durch diese Technologie können mit der gleichen Aktivität möglicherweise schneller Bilder akquiriert werden, was beispielsweise zu einer Verkürzung der Operationszeiten bei intraoperativer Anwendung führen könnte. Trotz vielversprechender Ergebnisse der Substudie bedarf es größer angelegten Studien zur Bestätigung dieser Annahmen.

6. Literaturverzeichnis

1. Moll, Jung. Duale Reihe Dermatologie. 7. Auflage ed: Thieme Verlag; 2010.
2. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion—When and how. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 11//;59(5):852-71.
3. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *The Journal of investigative dermatology*. 1994 May;102(5):695-9. PubMed PMID: 8176250. Epub 1994/05/01. eng.
4. Kruger S, Garbe C, Buttner P, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992 Jun;26(6):920-6. PubMed PMID: 1607409. Epub 1992/06/01. eng.
5. Fritsch. *Dermatologie & Venerologie für das Studium*: Springer Medizin Verlag; 2009.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206. PubMed PMID: 19917835. Pubmed Central PMCID: PMC2793035. Epub 2009/11/18. Eng.
7. Robert-Koch-Institut. 2012.
8. Kaatsch. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2007/2008*. 2012; 8., Auflage ed. 2012
9. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol*. 2001 Oct;137(10):1343-50. PubMed PMID: 11594860. Epub 2001/10/27. eng.

10. Dong XD, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, Seigler HF. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer*. 2000 Mar 01;88(5):1063-71. PubMed PMID: 10699896. Epub 2000/03/04. eng.
11. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *International journal of cancer*. 2008 Nov 15;123(10):2370-6. PubMed PMID: 18752249. Epub 2008/08/30. eng.
12. Sawyer A, McGoldrick RB, Mackey SP, Allan R, Powell B. Does staging computered tomography change management in thick malignant melanoma? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009 2009/04//;62(4):453-6. PubMed PMID: 18468970. eng.
13. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011 Jan 19;103(2):129-42. PubMed PMID: 21081714. Pubmed Central PMCID: PMC3022618. Epub 2010/11/18. eng.
14. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer*. 2007 Sep 01;110(5):1107-14. PubMed PMID: 17620286. Epub 2007/07/11. eng.
15. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma. *Cancer*. 2000;88(11):2534-9.
16. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg OE, Dubreuil J, Testori A, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(11):1750-66.
17. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(13):1307-17. PubMed PMID: 17005948.
18. Satzger I, Meier A, Hoy L, Völker B, Kapp A, Hauschild A, et al. Sentinel Node Dissection Delays Recurrence and Prolongs Melanoma-Related Survival: An Analysis of 673

Patients from a Single Center with Long-Term Follow-Up. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(2):514-20.

19. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456-66. PubMed PMID: 837331. Epub 1977/02/01. eng.

20. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1992 Apr;127(4):392-9. PubMed PMID: 1558490. Epub 1992/04/01. eng.

21. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, Shaw HM, Quinn MJ, O'Brien CJ, et al. Lymphoscintigraphy to identify sentinel lymph nodes in patients with melanoma. *Melanoma research*. 1994 Dec;4(6):395-9. PubMed PMID: 7703720. Epub 1994/12/01. eng.

22. Norman J, Wells K, Kearney R, Cruse CW, Berman C, Reintgen D. Identification of lymphatic drainage basins in patients with cutaneous melanoma. *Seminars in surgical oncology*. 1993 May-Jun;9(3):224-7. PubMed PMID: 8516608. Epub 1993/05/01. eng.

23. Tardelli E, Mazzarri S, Rubello D, Gennaro M, Fantechi L, Duce V, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma: Standard and New Technical Procedures and Clinical Advances. A Systematic Review of the Literature. *Clinical nuclear medicine*. 2016 Dec;41(12):e498-e507. PubMed PMID: 27749418. Epub 2016/10/18. eng.

24. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Aug 20;25(24):3657-63. PubMed PMID: 17485711. Epub 2007/05/09. eng.

25. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001 Aug;130(2):151-6. PubMed PMID: 11490343. Epub 2001/08/08. eng.

26. Doeden K, et al. Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *J Cutan Pathol*. 2009.

27. Berk DR, Johnson DL, Uzieblo A, Kiernan M, Swetter SM. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: The stanford experience, 1997-2004. *Archives of Dermatology*. 2005;141(8):1016-22.
28. Hermann. *Nuklearmedizin*. 5. Auflage ed: Elsevier; 2004.
29. Schicha S, editor. *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung*. 6. Auflage ed: Schattauer; 2007.
30. Naumann CM, Colberg C, Jüptner M, Marx M, Zhao Y, Jiang P, et al. Evaluation of the diagnostic value of preoperative sentinel lymph node (SLN) imaging in penile carcinoma patients without palpable inguinal lymph nodes via single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) as compared to planar scintigraphy. *Urologic oncology*. 2018 Mar;36(3):92 e17-92 e24. PubMed PMID: 29249274. Epub 2017/12/19. eng.
31. Mar MV, Miller SA, Kim EE, Macapinlac HA. Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging. *Journal of nuclear medicine technology*. 2007 Mar;35(1):10-6; quiz 7-20. PubMed PMID: 17337652. Epub 2007/03/06. eng.
32. Chakera AH, Lock-Andersen J, Hesse U, Nürnberg BM, Juhl BR, Stokholm KH, et al. One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36(6):928-37.
33. Kretschmer L, Peeters S, Beckmann I, Thoms KM, Mitteldorf C, Emmert S, et al. [Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in cutaneous malignant melanoma -- blue dye alone versus blue dye plus gamma detection]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2005 Aug;3(8):615-22. PubMed PMID: 16033480. Epub 2005/07/22. Intraoperative Detektion von Sentinel-Lymphknoten beim malignen Melanom der Haut-Vitalfärbung allein versus Vitalfärbung plus Gammasonde. ger.
34. Spanknebel K, Coit DG, Bieligg SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *The American journal of surgical pathology*. 2005 Mar;29(3):305-17. PubMed PMID: 15725798. Epub 2005/02/24. eng.

35. Abrahamsen HN, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, Steiniche T. Sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Cancer*. 2004;100(8):1683-91.
36. Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG. Value of Frozen-Section Analysis of Sentinel Lymph Nodes for Primary Cutaneous Malignant Melanoma. *Annals of Surgery*. 2002;235(1):92-8. PubMed PMID: PMC1422400.
37. Powsner P. *Essential Nuclear Medicine Physics*: Blackwell; 2006.
38. Hendee R. *Medical Imaging Physics*. 4 ed: Wiley-Liss; 2002.
39. Abe A, Takahashi N, Lee J, Oka T, Shizukuishi K, Kikuchi T, et al. Performance evaluation of a hand-held, semiconductor (CdZnTe)-based gamma camera. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(6):805-11.
40. Kraft O, Havel M. Localisation of sentinel lymph nodes in patients with melanomas by planar lymphoscintigraphic and hybrid SPECT/CT imaging. *Nuclear medicine review Central & Eastern Europe*. 2012 Aug 27;15(2):101-7. PubMed PMID: 22936502. Epub 2012/09/01. Eng.
41. Fairbairn N, Munson C, Khan ZA, Butterworth M. The role of hybrid SPECT/CT for lymphatic mapping in patients with melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013 Sep;66(9):1248-55. PubMed PMID: 23697997. Epub 2013/05/24. eng.
42. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Klop WM, van der Ploeg IM, Nieweg OE, Balm AJ, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head & neck*. 2011 Jan;33(1):1-6. PubMed PMID: 20848414. Epub 2010/09/18. Eng.
43. S3-Leitlinie zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge des
Melanoms. Leitlinienprogramm Onkologie. 2016.
44. Navalkissoor S, Wagner T, Gnanasegaran G, Buscombe J. SPECT/CT in imaging sentinel nodes. *Clinical and Translational Imaging*. 2015;3(3):203-15.

45. Wagner T, Buscombe J, Gnanasegaran G, Navalkisoor S. SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nuclear medicine communications*. 2013 Mar;34(3):191-202. PubMed PMID: 23276829. Epub 2013/01/02. eng.
46. Kraft O, Havel M. Sentinel lymph nodes and planar scintigraphy and SPECT/CT in various types of tumours. Estimation of some factors influencing detection success. *Nuclear medicine review Central & Eastern Europe*. 2013;16(1):17-25. PubMed PMID: 23677759. Epub 2013/05/17. Eng.
47. van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJ, Kroon BB, Hoefnagel CA. The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007 Nov;48(11):1756-60. PubMed PMID: 17942802. Epub 2007/10/19. eng.
48. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003 Sep;44(9):1413-20. PubMed PMID: 12960185. Epub 2003/09/10. eng.
49. Valdés Olmos RA, Rietbergen DDD, Vidal-Sicart S. SPECT/CT and sentinel node lymphoscintigraphy. *Clinical and Translational Imaging*. 2014;2(6):491-504.
50. Warncke SH, Mattei A, Fuechsel FG, Z'Brun S, Krause T, Studer UE. Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. *European urology*. 2007 Jul;52(1):126-32. PubMed PMID: 17258385. Epub 2007/01/30. eng.
51. Kizu H, Takayama T, Fukuda M, Egawa M, Tsushima H, Yamada M, et al. Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. *Journal of nuclear medicine technology*. 2005 Jun;33(2):78-82. PubMed PMID: 15930020. Epub 2005/06/03. eng.
52. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of Lymphatic Drainage from the Skin in Patients with Melanoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003 April 1, 2003;44(4):570-82.

53. Leijte JA, van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Visualization of tumor blockage and rerouting of lymphatic drainage in penile cancer patients by use of SPECT/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009 Mar;50(3):364-7. PubMed PMID: 19223404. Epub 2009/02/19. eng.
54. Wagner A, Schicho K, Glaser C, Zettinig G, Yerit K, Lang S, et al. SPECT-CT for topographic mapping of sentinel lymph nodes prior to gamma probe-guided biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2004 Dec;32(6):343-9. PubMed PMID: 15555515. Epub 2004/11/24. eng.
55. Benke M, Wocial K, Lewandowska W, Rutkowski P, Teterycz P, Jarek P, et al. Value of planar lymphoscintigraphy (PL) versus SPECT/CT in evaluation of sentinel lymph node in trunk melanoma - one center, large series retrospective study. *Nuclear medicine review Central & Eastern Europe*. 2018;21(2):79-84. PubMed PMID: 29956817. Epub 2018/06/30. eng.
56. Bennie G, Vorster M, Buscombe J, Sathekge M. The Added Value of a Single-photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography in Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Breast Cancer and Malignant Melanoma. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2015 Jan-Apr;14(1):41-6. PubMed PMID: 25709544.
57. Orme NM, Fletcher JG, Siddiki HA, Harmsen WS, O'Byrne MM, Port JD, et al. Incidental findings in imaging research: evaluating incidence, benefit, and burden. *Archives of internal medicine*. 2010 Sep 27;170(17):1525-32. PubMed PMID: 20876402. Pubmed Central PMCID: PMC3721142. Epub 2010/09/30. eng.
58. Quartuccio N, Garau LM, Arnone A, Pappalardo M, Rubello D, Arnone G, et al. Comparison of (99m)Tc-Labeled Colloid SPECT/CT and Planar Lymphoscintigraphy in Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Melanoma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2020 Jun 2;9(6). PubMed PMID: 32498217. Pubmed Central PMCID: PMC7356992. Epub 2020/06/06. eng.
59. Bricou A, Duval MA, Charon Y, Barranger E. Mobile gamma cameras in breast cancer care – A review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013 5//;39(5):409-16.

60. Mariani G, Gipponi M, Moresco L, Villa G, Bartolomei M, Mazzarol G, et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Cutaneous Melanoma*. *Journal of Nuclear Medicine*. 2002 June 1, 2002;43(6):811-27.
61. Stoffels I, Poeppel T, Boy C, Mueller S, Wichmann F, Dissemond J, et al. Radio-guided surgery: advantages of a new portable gamma-camera (Sentinella) for intraoperative real time imaging and detection of sentinel lymph nodes in cutaneous malignancies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012 Mar;26(3):308-13. PubMed PMID: 21429042. Epub 2011/03/25. eng.
62. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WM, Balm AJ, van den Brekel MW. A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010 May;51(5):700-3. PubMed PMID: 20395319. Epub 2010/04/17. eng.
63. Sieira-Gil R, Paredes P, Marti-Pages C, Ferrer-Fuertes A, Garcia-Diez E, Cho-Lee GY, et al. SPECT-CT and intraoperative portable gamma-camera detection protocol for sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Dec;43(10):2205-13. PubMed PMID: 26776290. Epub 2016/01/19. eng.
64. Goñi Gironés E, Vicente-García F, Arbeloa P, Estebanez C, Benito A, Rincón I, et al. Evaluation of the efficacy of sentinel node detection in breast cancer: Chronological course and influence of the incorporation of an intra-operative portable gamma camera. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*. 2013 04/15;32.
65. Vidal-Sicart S, Vermeeren L, Solà O, Paredes P, Valdés-Olmos RA. The use of a portable gamma camera for preoperative lymphatic mapping: a comparison with a conventional gamma camera. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;38(4):636-41.
66. Duch J. Portable gamma cameras: the real value of an additional view in the operating theatre. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011 2011/04/01;38(4):633-5.
67. Brouwer OR, van den Berg NS, Mathéron HM, van der Poel HG, van Rhijn BW, Bex A, et al. A hybrid radioactive and fluorescent tracer for sentinel node biopsy in penile carcinoma as a potential replacement for blue dye. *European urology*. 2014 Mar;65(3):600-9. PubMed PMID: 24355132. Epub 2013/12/21. eng.

68. Hekman MCH, Rijpkema M, Bos D, Oosterwijk E, Goldenberg DM, Mulders PFA, et al. Detection of micrometastases using SPECT/fluorescence dual-modality imaging in a CEA-expressing tumor model. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;jnumed.116.185470.

7. Danksagungen

Zu bedanken habe ich mich bei einer ganzen Reihe an Leuten. Da wäre zum einen natürlich das Team der Nuklearmedizin zu nennen. Hier seien insbesondere mein Doktorvater, Herr PD Dr. Lützen und Herr Assam zu nennen. Bei Ihnen fand ich stets ein offenes Ohr und konnte oft mit schneller Hilfe rechnen, so dass sowohl die Erhebung der Daten als auch das Schreiben der Arbeit problemlos möglich waren.

Apropos Erhebung der Daten: Diese wäre ohne das MTRA-Team der Abteilung nicht denkbar gewesen. Die Zusammenarbeit bei den Patientenmessungen wurde durch die freundliche und zuvorkommende Art der Kollegen kurzweilig und effektiv.

Ein weiterer großer Dank gilt meinem guten Freund Ekki, der die Arbeit medizinisch aus Sicht eines Internisten betrachtet hat und mir so Ratschläge bezüglich der Verständlichkeit geben konnte.

Zuletzt ist natürlich meine Familie zu nennen: Meine Eltern, die mir finanziell Zeit zum Schreiben eingeräumt haben und eine große Unterstützung bezüglich des Ausdrucks in der Arbeit waren, aber auch meine Geschwister, die mir einen roten Faden für das Schreiben einer Dissertation an die Hand geben konnten.

Letztlich hat man in der Zeit vieles gelernt, was einem auf dem weiteren Weg als Arzt helfen wird. Daran sind sicherlich auch einige nicht erwähnte Leute beteiligt, denen ich hiermit auch danken möchte.

8. Anhang

Tabelle 13: Datensammlung aller Patienten

| Pat.-Nr. | Alter | Sex. | U.-Datum | Tumorlokalisation | | | Aktivität Tc99m (MBq) | Tracer-Applikationen | Protokoll |
|----------|-------|------|----------|-----------------------|------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|-----------|
| | | | | Stamm/Extremität/Kopf | Exakte Lok. | LDR | | | |
| 1 | 61 | m | 18.07.14 | Ex | Ferse R | Leiste R | 52 | 7 | 1 |
| 2 | 76 | w | 10.07.14 | Ex | US R | Leiste R | 79 | 8 | 1 |
| 3 | 47 | m | 10.07.14 | Stamm | LWS R | Axilla R | 38 | 10 | 1 |
| 4 | 65 | m | 16.07.14 | Stamm | Brust/Schulter L | Clavikular L | 74 | 8 | 1 |
| 5 | 64 | m | 22.07.14 | Stamm | Scapula R | Axilla R | 80 | 10 | 1 |
| 6 | 42 | m | 17.07.14 | Ex | UA L | Axilla L | 66 | 6 | 1 |
| 7 | 66 | w | 11.07.14 | Stamm | BWS R | Axilla R | 36 | 10 | 1 |
| 8 | 28 | w | 15.07.14 | Ex | US L | Leiste L | 59 | 8 | 1 |
| 9 | 43 | w | 23.07.14 | Stamm | Gluteal L | Leiste L | 74 | 6 | 1 |
| 10 | 55 | w | 24.07.14 | Ex | Unterarm L | Axilla L | 55 | x | 1 |
| 11 | 65 | m | 30.07.14 | Stamm | Brust L | Axilla L | 31 | 12 | 1 |
| 12 | 76 | m | 31.07.14 | Kopf | Wange R | Hals R | 13 | 4 | 1 |
| 13 | 46 | m | 06.08.14 | Ex | OS R | Leiste R | 62 | 8 | 1 |
| 14 | 73 | w | 12.08.14 | Ex | US L | Leiste L | 75 | 8 | 1 |
| 15 | 73 | m | 12.08.14 | Stamm | BWS | Axilla bds./R | 63 | 8 | 1 |
| 15 | 73 | m | 12.08.14 | Stamm | BWS | Axilla bds./L | 63 | 8 | 1 |
| 16 | 33 | m | 13.08.14 | Stamm | Scapula L | Axilla L | 72 | 6 | 1 |
| 17 | 68 | w | 14.08.14 | Ex | Oberarm R | Axilla R | 80 | 6 | 1 |
| 18 | 61 | w | 19.08.14 | Ex | US R | Leiste R | 67 | 8 | 1 |
| 19 | 61 | w | 21.08.14 | Ex | Fuß L | Leiste L | 89 | 7 | 1 |
| 20 | 73 | m | 25.08.14 | Kopf | Capilitium R | Hals R | 45 | 8 | 1 |
| 21 | 73 | m | 08.09.14 | Stamm | Scapula R | Axilla/Clavicula R | 73 | 6 | 1 |
| 22 | 79 | m | 27.08.14 | Stamm | Sternum L | Axilla L | 79 | 7 | 1 |
| 23 | 51 | w | 03.09.14 | Ex | Unterarm R | Axilla R | 36 | x | 1 |
| 24 | 54 | m | 09.09.14 | Stamm | Flanke L | Axilla L | 56 | 9 | 1 |
| 25 | 81 | m | 09.09.14 | Ex | US R | Leiste R | 70 | 6 | 1 |
| 26 | 22 | w | 11.09.14 | Stamm | Leiste L | Leiste L | 90 | x | 1 |
| 27 | 66 | m | 20.08.14 | Kopf | Präauriculär L | Hals L | 45 | 7 | 1 |
| 28 | 73 | w | 17.09.14 | Ex | US R | Leiste R | 80 | 10 | 1 |
| 29 | 69 | m | 23.09.14 | Ex | Oberarm L | Axilla L | 40 | 8 | 1 |
| 30 | 46 | m | 25.09.14 | Ex | OS L | Leiste L | 75 | 8 | 1 |
| 31 | 74 | m | 26.09.14 | Kopf | Auge R | Hals R | 40 | x | 1 |
| 32 | 77 | w | 30.09.14 | Ex | Unterarm R | Axilla R | 55 | 8 | 1 |
| 33 | 51 | m | 07.07.15 | Stamm | Brust L | Axilla bds./L | 69 | x | 1 |
| 33 | 51 | m | 07.07.15 | Stamm | Brust L | Axilla bds./R | 69 | x | 1 |
| 34 | 67 | m | 08.07.15 | Stamm | Brust R | Axilla R | 80 | 9 | 1 |
| 35 | 75 | m | 09.07.15 | Ex | Oberarm L | Axilla L | 69 | x | 1 |
| 36 | 46 | m | 13.07.15 | Kopf | Capilitium L | Hals L | 41 | 5 | 1 |
| 37 | 63 | m | 15.07.15 | Ex | Unterarm L | Axilla L | 76 | 4 | 1 |
| 38 | 43 | w | 23.07.15 | Ex | OS L | Leiste L | 76 | x | 1 |
| 39 | 73 | w | 03.07.15 | Stamm | Abdomen R | Axilla R | 80 | x | 1 |
| 39 | 73 | w | 03.07.15 | Stamm | Abdomen R | Leiste L | 80 | x | 1 |

| Pat.-Nr. | konv. Auswertung | | | | SPECT/CT | | | | Crystal Cam | | | |
|----------|------------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-------------|-----|-----------|-----------|
| | Acq.-Zeit | SLN | nachg. LN | Gesamt LK | Acq.-Zeit | SLN | nachg. LN | Gesamt LK | Acq.-Zeit | SLN | nachg. LN | Gesamt LK |
| 1 | 25 | 1 | 1 | 2 | 30 | 2 | 3 | 5 | | | | |
| 2 | 15 | 2 | 3 | 5 | 35 | 2 | 9 | 11 | | | | |
| 3 | 25 | 1 | 0 | 1 | 60 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| 4 | 25 | 1 | 3 | 4 | 50 | 1 | 3 | 4 | | | | |
| 5 | 25 | 2 | 0 | 2 | 60 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 6 | 25 | 1 | 0 | 1 | 25 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 7 | 25 | 2 | 0 | 2 | 40 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 8 | 25 | 1 | 1 | 2 | 40 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| 9 | 25 | 1 | 1 | 2 | 60 | 1 | 2 | 3 | | | | |
| 10 | 25 | 1 | 1 | 2 | 35 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| 11 | 25 | 2 | 0 | 2 | 35 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 12 | 25 | 1 | 0 | 1 | 60 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| 13 | 25 | 1 | 2 | 3 | 60 | 1 | 3 | 4 | | | | |
| 14 | 25 | 2 | 3 | 5 | 35 | 2 | 8 | 10 | | | | |
| 15 | 30 | 1 | 2 | 3 | 40 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| 15 | 30 | 1 | 2 | 3 | 40 | 3 | 1 | 4 | | | | |
| 16 | 20 | 1 | 0 | 1 | 30 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| 17 | 20 | 1 | 1 | 2 | 30 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| 18 | 35 | 2 | 4 | 6 | 45 | 2 | 10 | 12 | | | | |
| 19 | 10 | 1 | 5 | 6 | 30 | 1 | 5 | 6 | | | | |
| 20 | 10 | 0 | 0 | 0 | 30 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 21 | 20 | 1 | 0 | 1 | 30 | 1 | 0 | 1 | | | | |
| 22 | 25 | 2 | 0 | 2 | 35 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 23 | 20 | 1 | 0 | 1 | 30 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 24 | 20 | 1 | 3 | 4 | 30 | 1 | 3 | 4 | | | | |
| 25 | 8 | 3 | 2 | 5 | 30 | 3 | 3 | 6 | | | | |
| 26 | 20 | 1 | 1 | 2 | 30 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| 27 | 25 | 2 | 0 | 2 | 35 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 28 | 40 | 3 | 2 | 5 | 50 | 2 | 2 | 4 | | | | |
| 29 | 25 | 2 | 0 | 2 | 40 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 30 | 25 | 2 | 0 | 2 | 40 | 2 | 1 | 3 | | | | |
| 31 | 25 | 2 | 0 | 2 | 40 | 2 | 0 | 2 | | | | |
| 32 | 20 | 1 | 3 | 4 | 40 | 1 | 5 | 6 | 35 | 1 | 0 | 1 |
| 33 | 25 | 4 | 0 | 4 | 35 | 1 | 5 | 6 | 28 | 1 | 1 | 2 |
| 33 | 25 | 0 | 0 | 0 | 35 | 1 | 0 | 1 | 28 | 0 | 0 | 0 |
| 34 | 25 | 1 | 0 | 1 | 35 | 1 | 0 | 1 | 29 | 1 | 0 | 1 |
| 35 | 25 | 1 | 2 | 3 | 35 | 1 | 2 | 3 | 30 | 1 | 1 | 2 |
| 36 | 25 | 2 | 2 | 4 | 40 | 2 | 2 | 4 | 32 | 2 | 0 | 2 |
| 37 | 25 | 2 | 1 | 3 | 40 | 2 | 3 | 5 | 33 | 1 | 1 | 2 |
| 38 | 25 | 1 | 0 | 1 | 40 | 1 | 0 | 1 | 35 | 1 | 0 | 1 |
| 39 | 20 | 1 | 0 | 1 | 40 | 1 | 0 | 1 | 30 | 1 | 0 | 1 |
| 39 | 20 | 1 | 0 | 1 | 40 | 1 | 0 | 1 | 30 | 1 | 0 | 1 |

| Pat.-Nr. | rel. NB in CT | Besonderheiten | Zahl op. SLN | Zahl pos. SLN | Zahl neg. SLN | |
|----------|---------------|---------------------------|--------------|---------------|---------------|--|
| 1 | K | K | 1 | 1 | 0 | Malignes Melanom |
| 2 | K | K | 3 | 1 | 2 | superfiziell spreitendem malignem Melanom |
| 3 | K | K | 1 | 0 | 1 | Malignes Melanom |
| 4 | K | K | 1 | 0 | 1 | knotigem malignen Melanom |
| 5 | K | K | 2 | 0 | 2 | Sekundär knotiges, superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 6 | K | K | 1 | 1 | 0 | Malignes Melanom |
| 7 | K | K | 2 | 0 | 2 | Noduläres malignes Melanom |
| 8 | K | K | 1 | 1 | 0 | Malignes Melanom |
| 9 | K | K | 1 | 0 | 1 | Malignes Melanom |
| 10 | K | K | 1 | 0 | 1 | Naevoid geprägtes malignes Melanom |
| 11 | K | K | 3 | 0 | 3 | Malignes Melanom vom Typ SSM |
| 12 | K | K | 0 | 0 | 0 | Malignes Melanom |
| 13 | K | K | 2 | 0 | 2 | Spitzoides malignes Melanom |
| 14 | K | K | 2 | 0 | 2 | Knotiges malignes Melanom |
| 15 | | Lymphabfluß bds. Axillär | 1 | 0 | 1 | Sekundär knotiges, superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 15 | | Lymphabfluß bds. Axillär | 1 | 0 | 1 | Sekundär knotiges, superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 16 | K | K | 4 | 1 | 3 | Ulzeriertes noduläres malignes Melanom |
| 17 | K | K | 2 | 0 | 2 | Superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 18 | K | K | 2 | 0 | 2 | Superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 19 | K | K | 1 | 0 | 1 | Akrolentiginöses malignes Melanom |
| 20 | K | K | 1 | 0 | 1 | Lentigo-maligna-Melanom |
| 21 | K | K | 1 | 0 | 1 | Noduläres malignes Melanom |
| 22 | Gallensteine | | 3 | 0 | 3 | Ulzeriertes, superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 23 | Gallensteine | | 3 | 0 | 3 | Malignes Melanom |
| 24 | K | K | 1 | 0 | 1 | Ungewöhnliches spindelzelliges malignes Melanom mit Satellitenfiliae |
| 25 | K | K | 2 | 2 | 0 | Knotiges, exulzeriertes malignes Melanom |
| 26 | K | K | 3 | 0 | 3 | Sekundär knotiges Melanom |
| 27 | K | K | 4 | 0 | 4 | ulzeriertem malignem Melanom |
| 28 | K | K | 3 | 0 | 3 | Knotiges malignes Melanom |
| 29 | K | K | 2 | 1 | 1 | Exogen irritiertes, exulzeriertes malignes Melanom |
| 30 | K | K | 2 | 0 | 2 | Malignes Melanom |
| 31 | K | K | 1 | 0 | 1 | sekundär knotigem Lentigo maligna Melanom |
| 32 | K | K | 0 | 0 | 0 | Superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 33 | | Lymphabfluß bds. Axillär | 1 | 0 | 1 | Superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 33 | | Lymphabfluß bds. Axillär | 0 | 0 | 0 | Superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 34 | K | K | 1 | 1 | 0 | SNB-Extirpation nicht erfolgt aufgrund komplizierter anatomischer Lage |
| 35 | RH Lunge R | | 2 | 0 | 2 | desmoplastischem malignen Melanom |
| 36 | K | K | 2 | 0 | 2 | Malignes Melanom |
| 37 | K | K | 1 | 0 | 1 | Ulzeriertes, sekundär knotiges MM auf superfiziell spreitendem MM |
| 38 | K | K | 2 | 0 | 2 | Superfiziell spreitendes malignes Melanom |
| 39 | K | Lymphabfluß zwei Regionen | 2 | 1 | 1 | Ulzeriertes knotiges Melanom auf superfiziell spreitendem malignen Melanom |
| 39 | K | Lymphabfluß zwei Regionen | 0 | 0 | 0 | Ulzeriertes knotiges Melanom auf superfiziell spreitendem malignen Melanom |

| Pat.-Nr. | Primarius mm | Tumorstadium | Tumorstadium | AJCC-Stadium | Bemerkung |
|----------|--------------|------------------|--------------|--------------|---|
| 1 | 3,5 | pT3b N1a M0 | T3b | 3B | |
| 2 | 2,6 | pT3bN1aM0 | T3b | 3B | |
| 3 | 1,5 | pT2a N0 M0 | T2a | 1B | |
| 4 | 2,1 | pT3a N2a M0 | T3a | 3B | LK (2/18) 3 SLN-OPs |
| 5 | 1,2 | pT2a N0 M0 | T2a | 1A | |
| 6 | 0,9 | pT1b N1a M0 | T1b | 3A | |
| 7 | 2,4 | pT3aN0M0 | T3a | 2A | Verstorben 2019 Myelodysplastischem Syndroms |
| 8 | 3,98 | pT3a N1a M0 | T3a | 3A | |
| 9 | 0,7 | pT1b N0 M0 | T1b | 1B | |
| 10 | 1,1 | pT2a N0M0 | T2a | 1B | LK (0/3) zus. 2 Ellenbeuge-LK |
| 11 | 0,69 | pT1aN0M0 | T1a | 1A | |
| 12 | 1,8 | TxNxMx | Tx | - | keine Information über SLN |
| 13 | 0,7 | pT1b N0 M0 | T1b | 1B | |
| 14 | 4,4 | pT4aN0M0 | T4a | 2B | |
| 15 | 2,3 | pT3aN0M0 | T3a | 2A | |
| 15 | 2,3 | pT3aN0M0 | | 2A | |
| 16 | >8 | pT4b N1 [1/4] M0 | T4b | 3B | Verstorben |
| 17 | 1,3 | pT2aN0M0 | T2a | 1B | |
| 18 | 1,8 | pT2aN0M0 | T2a | 1B | |
| 19 | 1,1 | pT2aN0M0 | T2a | 1B | |
| 20 | 2,1 | pT3a N0 MX | T3a | 2A | weitere Therapie abgelehnt |
| 21 | 1,1 | pT2aNxM0 | T2a | 1B | weitere LK später entfernt |
| 22 | 1,4 | pT2b pN0 M0 | T2b | 2A | |
| 23 | 1,9 | pT2a pN0 M0 | T2a | 1B | |
| 24 | >5,2 | pT4b N2cM0 | T4b | 3C | |
| 25 | 6,2 | pT4b,N2a, M0 | T4b | 3B | |
| 26 | 0,7 | pT1a N0 M0 | T1a | 1A | |
| 27 | 2,5 | pT3bN0M0 | T3b | 2B | |
| 28 | >8 | pT4bpN0M0 | T4b | 2C | |
| 29 | 0,8 | pT1b N1aM0 | T1b | 3A | |
| 30 | 2,9 | pT3a N0 M0 | T3a | 2A | |
| 31 | 4 | pT3aNxMx | T3a | 2A | |
| 32 | 2,9 | pT1b N0 M0 | T1b | 1B | keine LKs entnommen wg. Schwieriger Lage |
| 33 | 0,9 | pT1b pN0 cM0 | T1b | 1B | |
| 33 | 0,9 | pT1b pN0 cM0 | | 1B | keine SLN rechts entnommen |
| 34 | 1,85 | pT2a N1a MX | T2a | 3A | |
| 35 | 5,2 | pT4a pN0 cMX | T4a | 2B | |
| 36 | - | T2c3 N0c2 Mx | T2b | - | |
| 37 | >2 | pT3b N0 M0 | T3b | 2B | |
| 38 | 1,5 | pT2a pN0 cM0 | T2a | 1B | |
| 39 | >1,7 | pT2b pN1a cM0 | T2b | 3B | |
| 39 | | pT2b pN1a cM0 | | 3B | technisch SLN-OP nicht möglich |