

Aus dem Zentrum für Hals, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
der Philipps-Universität Marburg  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Jochen A. Werner  
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Untersuchungen  
zum Stellenwert des Wächterlymphknotens  
(sog. Sentinel Node)  
beim Plattenepithelkarzinom  
im Kopf-Hals-Bereich**

Inaugural-Dissertation zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

**Mazen A. Juratli**  
aus Salamieh/Syrien

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
Am 18.12.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

**Dekan:**

Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

**Referent:**

Prof. Dr. med. Jochen. A. Werner

**Korreferent:**

Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch

## Inhaltsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| 1. EINLEITUNG  | - 1 -        |
| 2. FRAGESTELLUNGEN   | - 4 -        |
| 3. PATIENTEN UND METHODEN  | - 6 -        |
| 3.1 Patienten  | - 6 -        |
| 3.2 Methoden   | - 6 -        |
| 3.2.1 B-Bild Sonographie und Feinnadelpunktion (FNP)   | - 6 -        |
| 3.2.2 Intraoperativer radioaktiver Nachweis Sentinel Nodes   | - 7 -        |
| 4. ERGEBNISSE  | - 10 -       |
| 4.1 Anzahl der Patienten und deren Tumorlokalisierung  | - 10 -       |
| 4.2 Anzahl und Lokalisation intraoperativ identifizierter Sentinel Node  | - 11 -       |
| 4.3 Histologisch identifizierte Metastasen in Sentinel Nodes und Nicht-Sentinel Nodes auf der Tumorseite           | - 16 -       |
| 4.4 Regionsüberspringende Metastasen   | - 20 -       |
| 4.5 Histologisch identifizierte Mikrometastasen in Sentinel Nodes und in Nicht-Sentinel Nodes                      | - 23 -       |
| 4.6 Pathohistologischer Vergleich des intraoperativ identifizierten Sentinel Node mit dem Neck dissection Präparat | - 26 -       |
| 4.7 Untersuchungen von kapselrupturierten Sentinel Node Metastasen auf die weitere Lymphknotenabsiedlung           | - 30 -       |
| 4.8 Feinnadelpunktion (FNP)  | - 31 -       |
| 4.9 Pathohistologischer Vergleich der Feinnadelpunktion mit dem Neck dissection Präparat                           | - 32 -       |

|  |        |
|--|--------|
| 5. DISKUSSION  | - 36 - |
| 5.1 Inzidenz bösartiger Erkrankungen der oberen Luft- und Speisewege | - 36 - |
| 5.2 Neck dissection (ND)   | - 38 - |
| 5.3 Sentinel Node (SN)   | - 41 - |
| 5.4 Feinnadelpunktion (FNP)  | - 51 - |
| 5.5 Kapselruptur   | - 52 - |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG   | - 54 - |
| 7. LITERATUR   | - 57 - |
| 8. ANHANG  | - 68 - |
| TABELLENVERZEICHNIS  | - 78 - |
| VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER                                  | - 80 - |

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

SN = Sentinel Node

ND = Neck Dissection

MRND = modifiziert radikale Neck dissection

SND = selektive Neck dissection

FNP = Feinnadelpunktion

LK = Lymphknoten

Intra-op-Szinti = Intraoperative Szintigraphie

NPV = negative predictive value

T = Tumor

N = Lymphknoten

M = Metastase

G = Grading

## 1. Einleitung

Das Sentinel Node Konzept wurde erstmals 1977 durch Cabanas [10] für das Plattenepithelkarzinom des Penis beschrieben. Es geht davon aus, dass die lymphogene Metastasierung eines malignen Prozesses über einen erst-drainierenden Lymphknoten (Wächterlymphknoten, Sentinel Node) im Abflussgebiet des Primärtumors ihren Weg nimmt und von diesem ausgehend die weitere lymphogene Metastasierung erfolgt. Das Vorhandensein eines solchen erstdrainierenden Lymphknotens im Abflussgebiet des Primärtumors lässt im Frühstadium der lymphogenen Metastasierung die erste Metastase in dem Wächterlymphknoten erwarten. Nachfolgend wird für den Terminus Wächterlymphknoten der auch im deutschsprachigen Sprachraum gebräuchlichere Begriff des Sentinel Node verwendet.

Die auf einer peritumoralen Injektion beruhende Darstellung des Sentinel Node erfolgt entweder mittels alleiniger Farbstoffinjektion (Blue Dye<sup>®</sup>), alleiniger Applikation eines mit <sup>99m</sup>Techneium markierten Radiopharmakons, dessen Anreicherung intraoperativ mittels einer Gamma-Sonde nachgewiesen werden kann oder durch eine Kombination beider Verfahren. Die Identifikationsraten des Sentinel Node beim Mammakarzinom und beim malignen Melanom liegen je nach verwendeter Methode bei 83-99% mit falsch-negativ Raten zwischen 0-6% [8,31,46,66,68]. Vor diesem Hintergrund konnten die Ergebnisse der seit Anfang der 1990er Jahre beim Mammakarzinom und malignen Melanom an repräsentativen Patientenkollektiven durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass die Sentinel Node Identifikation bei diesen Tumorentitäten eine erfolgreiche und genaue Methode zur Bestimmung des regionären Lymphknotenstatus zu sein scheint, die sich durch einen hohen Korrelationsgrad des Sentinel Node hinsichtlich der histologischen Aufarbeitung des Lymphabflussgebietes auszeichnet [17, 24,33,45,60]. Auf dieser Grundlage wurde bereits 1998 auf der Konsensuskonferenz in St. Gallen, Schweiz, die Sentinel Node Biopsie als mögliches Stagingverfahren der Axilla in den Katalog der in Frage kommenden Therapieverfahren zur Behandlung des Mammakarzinoms aufgenommen [29].

Die zwischenzeitliche Auswertung prospektiver Untersuchungen beim Mammakarzinom sowie der internationale Vergleich der mit diesem Verfahren erzielten Therapieergebnisse [33,45,72], gab auf der Konsensuskonferenz in Philadelphia, USA, im April 2001 Anlass zur Einführung der Sentinel Node Biopsie als Staging- und Therapieverfahren der unter dem Aspekt der lymphogenen Metastasierung unauffälligen Axilla in die klinische Routine [57]. Nur wenn der Sentinel Node Tumorzellen enthält, würde eine umfangreiche Lymphknotenausräumung durchgeführt. Zum Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes hingegen gibt es bisher nur wenige Untersuchungen, die zum Teil jedoch ermutigend sind [42]. Die Neck dissection oder zervikale Lymphadenektomie ist das gängige chirurgische Verfahren, um metastasierende Karzinome der oberen Luft- und Speisewege zu behandeln. So wird die Operation des Primärtumors in aller Regel von einer Ausräumung verschiedener Halslymphknotengruppen begleitet, da die Plattenepithelkarzinome überwiegend in die regionären Lymphknoten metastasieren, während hämatogene Metastasen seltener auftreten.

Fernmetastasen ohne vorherige zervikale Lymphknotenmetastasen werden nur selten beobachtet. Von den etwa 1000 Lymphknoten des menschlichen Körpers sind beim jugendlichen Erwachsenen etwa ein Drittel im so genannten pharyngo-zervikalen Segment anzunehmen [25]. Eine andere Mitteilung [83] geht davon aus, dass von etwa 800 Lymphknoten des menschlichen Körpers annähernd 300 im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert sind.

Die klassische radikale Neck Dissection (RND), erstmalig von Georg Washington Crile im Jahre 1906 beschrieben [62], war über viele Jahrzehnte das unwidersprochene operative Verfahren der Wahl. Hierbei wird neben der Entfernung aller Halslymphknoten auch eine Resektion der Vena jugularis interna, des Muskulus sternocleidomastoideus und des Nervus accessorius durchgeführt. Seit dem ersten Bericht einer konservativen Technik der Neck dissection durch Suarez 1963 [22] und den umfangreichen Erfahrungen von der Gruppe von Bocca et al. [23] hat sich diese Form der Neck dissection als modifizierte radikale Neck dissection (MRND) etabliert, bei der im Vergleich

zur klassischen radikalen Neck dissection die nicht-lymphatischen Strukturen geschont werden. Insbesondere das Konzept der selektiven Neck dissection, ausgehend von der Beobachtung, dass die unterschiedlich lokalisierten Primärtumoren des oberen Aerodigestivtraktes deutlich unterschiedliche Metastasierungsrichtungen aufweisen [76], hat seit den 1980er-Jahren zu einer Vielzahl von neuen Neck-dissection-Formen geführt. Die sehr stark differierende und unsystematische Terminologie dieser unterschiedlichen operativen Verfahren zwingt daher zu einer einheitlichen, systematischen und standardisierten Klassifizierung der Neck dissection.

Die intraoperativ vorgenommene Identifikation der Sentinel Nodes (SNs) im Kopf-Hals-Bereich, deren Markierung und besonders sorgfältige pathologische Begutachtung wurde an der Marburger Univ.-HNO-Klinik seit 1998 im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Operationen des Lymphabflussgebietes (Neck dissection) an über einhundert Patienten vorgenommen. Hierbei wurden die bisherigen onkologischen Standards der modifiziert radikalen oder selektiven Neck dissection nicht verlassen.

Ziel der vorliegenden Disseratation war die Auswertung des jetzt, über zehn Jahre dokumentierten ultrasonographischen und histologischen Datenmaterials zu Sentinel Node Diagnostik im Kopf-Hals-Bereich.



## 2. Fragestellungen

Das Wächterlymphknoten-Verfahren hat für bestimmte Tumorentitäten wie z.B. malignes Melanom oder Mammakarzinom den Weg in die klinische Routine geschafft. Mit der vorliegenden Untersuchung soll der Stellenwert dieses Verfahrens für Karzinome der oberen Luft- und Speisewege im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung hinterfragt werden.

Folgende Fragestellungen gilt es zu bearbeiten:

1. Wie häufig ist das Wächterlymphknoten-Verfahren im Untersuchungszeitraum von 15.04.1998 bis 15.04.2007 angewandt worden?
2. In wie vielen Fällen konnte der Wächterlymphknoten mit den eingesetzten Detektionsmethoden (Gammasonde, Gammakamera) identifiziert werden?
3. Wie viele Wächterlymphknoten wurden pro Neck-dissection-Präparat in Abhängigkeit von dessen Ausmaß identifiziert?
4. Waren die Lymphknotenmetastasen häufiger in Wächterlymphknoten oder in anderen Lymphknoten lokalisiert?
5. Wie häufig gab es regionsüberspringende Lymphknotenmetastasen, mit oder ohne Umgehung der Wächterlymphknoten?
6. Waren die Lymphknotenmikrometastasen häufiger in Wächterlymphknoten oder in anderen Lymphknoten lokalisiert?
7. In wie vielen Fällen, in denen eine Feinnadelpunktion durchgeführt wurde, ergab die zytologische Diagnostik Hinweise auf das Vorliegen einer eingetretenen lymphogenen Metastasierung?

8. In wie vielen Fällen war ein extrakapsuläres Wachstum der Wächterlymphknoten aber auch der anderen Lymphknoten festgestellt worden?

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1 Patienten**

Zur Datenerhebung wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom April 1998 bis April 2007 während einer Neck dissection peritumoral einen Tracer injiziert bekamen, aus Op-Büchern, Akten Daten sowie Ergebnisaufzeichnungen zum Sentinel Node der HNO-Klinik Marburg herausgesucht.

Folgende Daten wurden zur Ergebnisanalyse dokumentiert:

Alter zum Diagnosezeitpunkt, intraoperative Szintigraphie, Art des Tumores, TNM-Stadium, Grading-Klassifikation, Lokalisation und Größe des Sentinel Node ipsilateral bzw. kontralateral, Lokalisation und Größe des Nicht-Sentinel Node ipsilateral bzw. kontralateral, Metastasen und Mikrometastasen in Sentinel Node bzw. in Nicht-Sentinel Node und prä-operative Feinnadelpunktion und deren Ergebnisse.

Als Ausschlusskriterien wurden fehlende Angabe zum Tumorbefund und Lymphknotenbefund definiert.

### **3.2 Methoden**

#### **3.2.1 B-Bild Sonographie und Feinnadelpunktion (FNP)**

Bei allen Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege erfolgte eine Sonographie des Halses im Rahmen des Staging und bei Patienten mit auffälligem Lymphknotenstatus (LK-Status) zudem eine FNP.

Bei 42 Patienten mit auffälligen LK-Status mit Plattenepithelkarzinom der Vorderen Mundhöhle (n=11), des Oropharynx (n=16), des Hypopharynx (n=4) sowie des Larynx (n=11) wurde präoperativ eine zytologische Diagnostik durchgeführt.

Hierbei wurden die Lymphknoten mit Hilfe des Ultraschalls (US-Kopfs L10-5, Sonoline G60 S, Siemens Medical Solution USA, Issaquah-USA) identifiziert und einmal bzw. mehrmals mit einer 20 ml Spritze (20G Nadel) aspiriert. Der Inhalt des Punktes wurde auf mehreren Objektträgern mit Ethanol 100% fixiert und zur weiteren Aufarbeitung an das Marburger Zentrum für Pathologie (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Ronald Moll) übersandt.

### **3.2.2 Intraoperativer radioaktiver Nachweis Sentinel Nodes**

Zu Beginn der Operation (Tumorresektion und Neck dissection) wurde 1,2 mCi <sup>99m</sup>Tc-Nanokolloid, welches in Abgängigkeit von der Primärtumorlokalisation in 0,2-0,35 ml NaCl gelöst vorlag, injiziert. Die Tracersubstanz, die über eine ml Insulinspritze (Plastipak<sup>®</sup>, Becton Dickinson, Madrid, Spanien) aufgezogen wurde, wurde unter operationsmikroskopischer Sicht über vier Injektionen in den Tumorrandwall appliziert. Im Falle leicht zugänglicher Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx wurde eine 24 Gauge Nadel mit 25 mm Länge verwendet (Microlance 3<sup>®</sup>, Becton Dickinson, Drogheda, Irland). Die Injektion tief lokalisierter oropharyngealer, laryngealer und hypopharyngealer Karzinomen erfolgt mit einer 23 Gauge Nadel mit 80 mm Länge (Sterican<sup>®</sup>, B. Braun, Melsungen). Zur Injektion weit caudal gelegenes Pharynx- und/oder Larynxkarzinome wurde der Injektionsort mit einer Butterfly-Kanüle (BD SAF-T E-Z SET, Becton, Dickinson Ind. Cir. Ltda. Brasilien) retrograd injiziert. Der Tracersubstanz wurde in allen Fällen unter operationsmikroskopischer Kontrolle appliziert.

Unter Einsatz einer Gamma-Sonde mit 14-mm durchmessender Kollimatoröffnung (Navigator, Gamma Guidance System, Autosuture, Tönisvorst, Deutschland) erfolgte die intraoperative Identifikation des Sentinel Node sowie ein bis zwei weiterer anreicherender Lymphknoten. Die Identifizierung der mit Radiopharmakon angereicherten Lymphknoten erfolgte zwei Stunden bis maximal sechs Stunden post injectionem. Diese Zeitspanne ergab sich aus der Notwendigkeit einer teilweise bilateralen Neck dissection mit dementsprechend späterer Identifikation kontralateral betroffener Lymphknoten.

Im Rahmen der konventionell durchgeführten Neck dissection wurden wiederholt intraoperativ Messungen mit der Gamma-Sonde zur Identifikation der Radiopharmakon anreichenden Lymphknoten durchgeführt. Nach einem standardisierten Protokoll erfolgten diese Messungen im Anschluss an die Präparation und Hebung des Hautlappens. Nachfolgend wurde vor allem das lymphknotenhaltige Gewebe der jeweiligen Hauptdrainage-region des Primärtumors (üblicherweise der Level IIA, B und III) mobilisiert, bis eine Drehung des Gewebes aus dem Operationssitus heraus möglich war.

Dieses Vorgehen war notwendig, um durch eine größere Distanz zwischen primärer Injektionsstelle und erstdrainierender Lymphknotenstation die Streustrahlungsartefakte zu reduzieren und die Sicherheit bei der korrekten Identifikation des Sentinel Node zu erhöhen. An die in situ Identifikation und Exstriktion des Sentinel Node sowie weiterer anreicherender Lymphknoten schloss sich eine extrakorporale Kontrollmessung mittels der bereits intraoperativ verwendeten Gamma-Sonde an.

Hierbei wurden bei allen Patienten mit einem klinischen N0-Hals 47 unilaterale und 65 bilaterale Neck dissection Eingriffe durchgeführt. Bei den 41 Patienten mit einem klinischen N $\geq$ 1-Hals wurden 15 unilaterale und 26 bilaterale Neck dissection Operationen durchgeführt.

Postoperativ wurde das komplette Neck dissection Präparat sowie die einzeln entnommenen Lymphknoten zur histopathologischen Untersuchung gesandt. Das markierte Halslymphknotenpräparat wurde zunächst routinemäßig aufgearbeitet. Hierbei wurden alle durch den Pathologen mittels Palpation identifizierbare Lymphknoten routinemäßig mittels einer H&E (Hämatoxylin-Eosin) Färbung auf eine mögliche Metastasierung hin untersucht.

Zur Identifikation von Mikrometastasen erfolgte eine detaillierte Aufarbeitung des Sentinel Node in Serienschnitten mit nachfolgender PAS-Färbung (Periodic acid-schiff stain) und immunhistochemischen Färbung über den Pan-Cytokeratinkörper MNF 116 (Chemicon, Hofheim, Deutschland).

In denjenigen Fällen, in denen klinisch kein Verdacht auf das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung (klinischer N0-Hals) bestand, erfolgte in einem zweiten Schritt eine komplette Aufarbeitung aller übrigen im Neck dissection-Präparat enthaltenen Lymphknoten in 1 Millimeter Serienschnitten. Diese wurden mit H&E und alternierend mit PAS und dem Pan-Cytokeratinantikörper MNF 116 gefärbt. Die histopathologische Begutachtung erfolgte durch die MitarbeiterInnen der Abteilung für Pathologie der Philipps-Universität Marburg.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Anzahl der Patienten und deren Tumorlokalisation

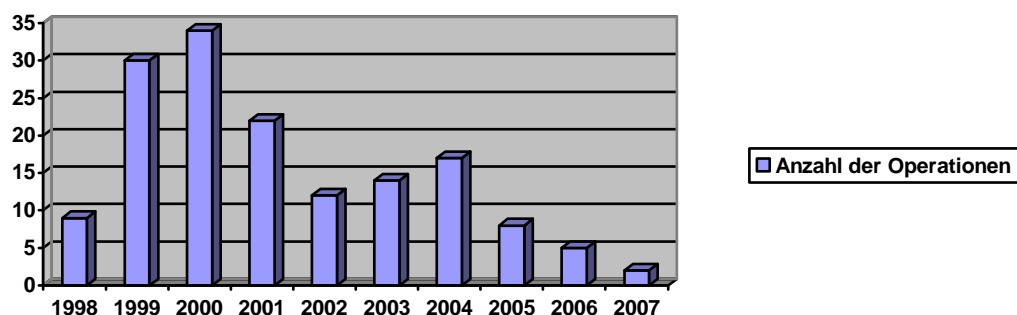
Das im Zeitraum vom 15. April 1998 bis 15. April 2007 an der Marburger Univ.- HNO-Klinik untersuchte Kollektiv bestand aus insgesamt 153 Patienten mit unterschiedlich lokalisierten Plattenepithelkarzinomen im Bereich der vorderen Mundhöhle (n=31), des Oropharynx (n=54), des Hypopharynx (n=15) und des Larynx (n=53) bei divergierendem Lymphknotenstatus.

In dem gesamten Patientenkollektiv befanden sich 29 Frauen und 124 Männer. Bei 62 Patienten (40,5%) wurde eine unilaterale Neck dissection und bei 91 Patienten (59,5%) eine bilaterale Neck dissection durchgeführt.

Bei 42 Patienten (27,5%) ging eine präoperative Feinnadelpunktion von verdächtigen Lymphknoten voraus.

Bei 139 Patienten (90,8%) wurde mindestens einen Sentinel Node (SN) gefunden.

Die Patienten verteilten sich wie folgt über die Beobachtungsjahre:



Das Larynxkarzinom ist der häufigste Tumor mit 38% Anteil an allen Karzinomlokalisationen dieser Untersuchung, gefolgt von Oropharynxkarzinomen mit 32%, vorderen Mundhöhlenkarzinomen mit 21% und Hypopharynxkarzinomen mit 9%. Bei Frauen liegt der Anteil von Larynxkarzinomen bei 20,7%,

von Oropharynxkarzinomen bei 51,7% und bei vorderen Mundhöhlenkarzinomen bzw. Hypopharynxkarzinomen bei 17% bzw. 10,6%.

Der Altersmittelwert aller an Kopf-Hals-Malignomen Erkrankten beträgt bei Diagnosestellung 57 Jahre ( $\pm 9,3$ ) bei Männern und 55 Jahre ( $\pm 9,4$ ) bei Frauen. Tumorspezifisch variieren die Altersmittelwerte erheblich.

## **4.2 Anzahl und Lokalisation intraoperativ identifizierter Sentinel Node**

### **N0-Hals**

Bei allen 112 Patienten (100%) mit klinischem N0-Hals war intraoperativ der Nachweis eines Radiopharmakon anreichernden Wächterlymphknoten möglich. Definitionsgemäß wurde derjenige Lymphknoten, der die maximale Aktivität aufwies, als Sentinel Node klassifiziert. Mit diesem Vorgehen wurden bei den 112 Patienten mit vermuteten N0-Hals insgesamt 342 Sentinel Nodes identifiziert (Tabelle 1).

### Vordere Mundhöhle

Bei den Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Mundbodens (n=12) fanden sich die Sentinel Nodes in Level I (n=6/24) und in Level II (n=9/24) auf der ipsilateralen Seite sowie in Level I (n=6/24) in II (n=3/24) auf der kontralateralen Seite. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge (n=7) zeigten sich die Sentinel Nodes in Level I (n=1/11) und in Level II (n=8/11) auf der ipsilateralen Seite sowie in Level III (n=2/11) auf der kontralateralen Seite. Bei Tumorlokalisierung im Bereich der Unterlippe (n=3) waren die Sentinel Nodes in Level I (n=1/12) und in Level II (n=1/12) auf der Tumorseite. Auf der kontralateralen Seite fanden sie sich in Level I (n=2/12) sowie in Level II (n=8/12). Bei einem Fall eines Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Oberlippe fand sich die Sentinel Nodes in Level II (n=2/2).

### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Tonsillen (n=13) fanden sich die Sentinel Nodes in Level I (2/41), in Level II (n=27/41) und in Level III



(n=10/41). Auf der kontralateralen Seite fanden sich die Sentinel Nodes in Level I (1/41) und in Level II (n=1/41). Bei Tumorlokalisation im Bereich des Zungengrundes (n=20) befanden sich die Sentinel Nodes in ebenfalls in Level I (n=13/103), in Level II (n=65/103) und in Level III (n=9/103). Auf der kontralateralen Seite fanden sich die Sentinel Nodes in Level I (n=1/103), in Level II (n=11/103) und in Level III (n=4/103). Patienten mit Karzinomen der Uvula (n=5) hatten Sentinel Nodes in Level II (n=10/14) und in Level III (n=1/14) auf der ipsilateralen Seite und (n=3/14) in Level II auf der kontralateralen Seite. Am Gaumenbogen lokalisierten Karzinomen (n=4) wurden die Sentinel Nodes in Level II (n=9/12) und in Level III (n=3/12) gefunden. Bei dem Fall eines Karzinoms im Bereich der Vallecula (n=1) zeigten sich die Sentinel Nodes in Level III (n=2/6) und in Level IV (n=1/6) auf der ipsilateralen Seite und in Level II (n=3/6) auf der kontralateralen Seite. Beim Plattenepithelkarzinom im Bereich der Glossotonsillarfurche (n=1) fand sich der Sentinel Node in Level II (n=1/1).

### Larynx

Karzinome im Bereich der Supraglottis (n=14) zeigten Sentinel Nodes in Level II (n=10/37), in Level III (n=20/37) und in Level IV (n=1/37) auf der Tumorseite. Auf der kontralateralen Seite befanden sie sich in Level II (n=4/37) und in Level III (n=2/37). Bei Plattenepithelkarzinomen der Epiglottis (n=6) waren die Sentinel Nodes in Level II (n=10/12) und in Level III (n=1/12) lokalisiert. Auf der kontralateralen Seite befand sich der Sentinel Node in Level II (n=1/12). Bei Karzinomen im Bereich der Stimmlippen (n=12) wurden die Sentinel Nodes in Level II (n=10/34) und in Level III (n=18/34) ipsilateral gefunden. In Level II (n=3/34), Level III (n=2/34) und in Level IV (n=1/34) befanden sie sich auf der kontralateralen Seite. Bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Subglottis (n=5) fanden sich die Sentinel Nodes in Level III (n=4/9) und in Level IV (n=5/9) auf der ipsilateralen Seite. Bei den Karzinomen der aryepiglottischen Falte (n=2) zeigten sich die Sentinel Nodes sowohl ipsi- (n=6/9) als auch kontralateral (n=3/9) in Level II.

### Hypopharynx

Bei Karzinomen im Bereich des Sinus piriformis (n=6) befanden sich die Sen-

tinell Nodes in Level II (n=9/15) und in Level III (n=2/15) auf der ipsilateralen Seite. Auf der kontralateralen Seite waren sie in Level II (n=1/15) und in Level III (n=3/15) lokalisiert.

Tabelle 1: Anzahl und Lokalisation des Sentinel Nodes (N0-Hals)

| <b>Tumorlokalisation</b>                    | <b>Anzahl der SN</b> | <b>Lokalisation SN ipsilateral</b>                           | <b>Lokalisation SN kotralateral</b>         |
|---|----------------------|--|---|
| <b>vordere Mundhöhle (n=23)</b>             | 49                   | 8x Level I<br>20x Level II<br>2x Level III                   | 6x Level I<br>11x Level II<br>2x Level III  |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=44)</b> | 177                  | 15x Level I<br>112x Level II<br>25x Level III<br>1x Level IV | 2x Level I<br>18x Level II<br>4x Level III  |
| <b>Larynx (n=39)</b>                        | 101                  | 36x Level II<br>43x Level III<br>6x Level IV                 | 11x Level II<br>4x Level III<br>1x Level IV |
| <b>Hypopharynx (n=6)</b>                    | 15                   | 9x Level II<br>2x Level III                                  | 1x Level II<br>3x Level III                 |

### **N1-Hals**

Bei allen 11 Patienten (100%) mit klinischem N1-Hals wurden intraoperativ Sentinel Nodes nachgewiesen. Insgesamt waren 21 Sentinel Nodes identifizierbar.

#### Vordere Mundhöhle

In Falle der Plattenepithelkarzinomen des Mundbodens (n=1) fand sich einen Sentinel Node in Level III (n=1/1). Bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Zunge (n=1) wurde ebenfalls einen Sentinel Node in Level III (n=1/1) nachgewiesen.

#### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei Plattenepithelkarzinom der Tonsillen (n= 4) waren die Sentinel Nodes in Level I (n=2/10), II (n=6/10) und III (n=2/10) auf der ipsilateralen Seite. Beim Karzinom im Bereich der Vallecula (n=1) wurde der Sentinel Node in Level II (n=1/1) identifiziert.

## Larynx

Supraglottisch lokalisierte Karzinome (n=3) zeigten Sentinel Nodes in Level II (n=2/3) und einen in Level III (n=1/3) auf der Tumorseite.

## Hypopharynx

Bei Karzinomen im Bereich des Sinus piriformis (n=1) befanden sich die Sentinel Nodes in Level II (n=1/5), in Level III (n=1/5) und in Level IV (n=3/5).

Tabelle 2: Anzahl und Lokalisation des Sentinel Nodes (N1-Hals)

| <b>Tumorlokalisation</b>                   | <b>Anzahl der SN</b> | <b>Lokalisation SN ipsilateral</b>         | <b>Lokalisation SN Kontralateral</b> |
|--|----------------------|--|--------------------------------------|
| <b>vordere Mundhöhle (n=2)</b>             | 2                    | 2x Level III                               | 0                                    |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=5)</b> | 11                   | 2x Level I<br>7x Level II<br>2x Level III  | 0                                    |
| <b>Larynx (n=3)</b>                        | 3                    | 2x Level II<br>1x Level III                | 0                                    |
| <b>Hypopharynx (n=1)</b>                   | 5                    | 1x Level II<br>1x Level III<br>3x Level IV | 0                                    |

## **Klinisch fortgeschrittene Lymphogene Metastasierung**

Bei 16/30 (53,3%) Patienten mit klinisch vermuteter fortgeschrittener lymphogener Metastasierung war intraoperativ eine Identifikation des Sentinel Nodes möglich (Tab. 3). Hierbei wurden insgesamt 45 Sentinel Nodes gefunden.

## Vordere Mundhöhle

Im Fall von Plattenepithelkarzinom im Bereich der Zunge (n=4) fanden sich die Sentinel Nodes bei zwei Patienten in Level II (n=2/3) auf der ipsilateralen Seite und in Level II (n=1/3) auf der kontralateralen Seite. Bei Patienten mit Mundbodenkarzinomen (n=2) wurde keine Sentinel Nodes gefunden.

## Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei Plattenepithelkarzinom der Tonsille (n=4) waren die Sentinel Nodes in Level II (n=11/21), III (n=2/21), IV (n=1/21) und in Level V (1/21) sowie auf der

kontralateralen Seite in Level II (n=4/21) und in Level IV (n=2/21) lokalisiert. Bei Tumorlokalisierung im Bereich des Zungengrundes (n=4) wurde die Sentinel Nodes bei zwei Patienten in Level II (n=1/3) auf der Tumorseite und in Level II (n=2/3) auf der kontralateralen Seite gefunden.

### Larynx

Bei Tumorlokalisierung im Bereich der Supraglottis (n=8) zeigten sich die Sentinel Nodes bei vier Patienten in Level II (n=2/6) und in Level III (n=3/6) sowie auf der kontralateralen Seite in Level III (n=1/6).

### Hypopharynx

Bei Karzinomen des Sinus piriformis (n=8) fanden sich die Sentinel Nodes bei vier Patienten in Level II (n=2/12), III (n=4/12) und in Level IV (n=3/12) auf der ipsilateralen Seite. Auf der kontralateralen Seite waren sie in Level III (n=3/12) lokalisiert.

Tabelle 3: Anzahl und Lokalisation des Sentinel Nodes (N2-Hals)

| <b>Tumorlokalisierung</b>                  | <b>Anzahl der SN</b> | <b>Lokalisation SN ipsilateral</b>                        | <b>Lokalisation SN Kontralateral</b> |
|--|----------------------|---|--------------------------------------|
| <b>Vordere Mundhöhle (n=2)</b>             | 3                    | 2x Level II   | 1x Level II                          |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=6)</b> | 24                   | 14x Level II<br>2x Level III<br>1x Level IV<br>1x Level V | 4x Level II<br>2x Level IV           |
| <b>Larynx (n=4)</b>                        | 6                    | 2x Level II<br>3x Level III                               | 1x Level III                         |
| <b>Hypopharynx (n=4)</b>                   | 12                   | 2x Level II<br>4x Level III<br>3x Level IV                | 3x Level III                         |

### **4.3 Histologisch identifizierte Metastasen in Sentinel Nodes und Nicht-Sentinel Nodes auf der Tumorseite**

#### **N0-Hals**

Bei 22 der 112 Patienten (19,64%) mit klinischem N0-Hals war der histologische Nachweis einer Metastase auf der ipsilateralen Seite möglich. Hierbei wurden 28 Sentinel Node Metastasen und 40 Nicht-Sentinel Node Metastasen identifiziert (Tabelle 19).

#### Vordere Mundhöhle

Bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Mundbodens (n=12) fanden sich die Sentinel Node Metastasen ipsilateral bei zwei Patienten in Level I (n=3/4) ohne perinodales Wachstum und in Level II (n=1/4). Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge (n=7) zeigten sich die Sentinel Node Metastasen bei einem Patienten in Level II (n=1/1) auf der ipsilateralen Seite. Bei einem anderen Patienten fanden sich neben der Sentinel Node Metastase in Level II (n=1/5) andere Metastasen in Nicht-Sentinel Nodes in Level II (n=3/5) mit perinodalem Wachstum und in Level IV (1/5) ohne perinodales Wachstum. Bei Tumorlokalisierung im Bereich der Unterlippe (n=3) fand sich keine Metastase. Bei einem Plattenepithelkarzinom im Bereich der Oberlippe (n=1) fand sich die Sentinel Node Metastase in Level II (n=1/1) ohne perinodales Wachstum.

#### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Zwei Patienten mit einem Tonsillenkarzinom (n=13) hatten die Sentinel Node Metastasen in Level II (n=3/3). Bei einer Metastase war eine Kapselruptur nachweisbar. Ein Patient hatte nur Nicht-Sentinel Node Metastasen in Level II (n=2/2). Bei Tumorlokalisierung im Bereich des Zungengrundes (n=20) fanden sich Sentinel Node Metastasen bei vier Patienten. Hierbei waren die Sentinel Node Metastasen in Level II (n=6/18) lokalisiert. Drei der Metastasen gingen mit perinodalem Wachstum einher. Diese Patienten hatten weitere Metastasen in Nicht-Sentinel Nodes in Level II (n=10/18), in Level III (n=1/18) und in Level IV (n=1/18) auf der ipsilateralen Seite. Bei Gaumenbogen- (n=4) und beim Valleculakarzinom (n=1) wurde keine Metastase gefunden. Beim Karzi-

nom im Bereich der Plica glossoepiglottica (n=1) fand sich in Level II eine Sentinel Node Metastase ohne Kapselruptur. Die Sentinel Node Metastasen bei Karzinomen im Bereich der Uvula (n=5) fanden sich bei zwei Patienten in Level II (n=3/10) und in Level III (n=1/10). Bei allen zwei Patienten fanden sich Nicht-Sentinel Node Metastasen in Level I (n=3/10), in Level II (n=2/10) und in Level III (n=1/10). Nur eine Metastase in Level II zeigte eine Kapselruptur.

### Larynx

In Level II (n=2/2) fanden sich die Sentinel Node Metastasen ohne Kapselruptur bei supraglottischen Karzinomen (n=13) bei einem Patienten. Bei einem anderen Patienten zeigte sich nur eine Nicht-Sentinel Node Metastase mit perinodalem Wachstum in Level III (n=1/1). Bei Stimmlippenkarzinomen (n=10) bzw. bei Karzinomen der aryepiglottischen Region (n=2) zeigten sich keine Metastasen. Die Sentinel Node Metastase bei Karzinomen der Epiglottis (n=6) fand sich bei einem Patienten in Level III (n=1/16). Außerdem fanden sich Nicht-Sentinel Node Metastasen beim selben Patienten in Level II (n=1/16), III (n=3/16), IV (n=5/16) und in Level V (n=6/16). Die Metastasen in Level II und IV zeigten perinodales Wachstum. Bei Karzinomen im Bereich der Subglottis (n=5) zeigten sich die Sentinel Node Metastasen bei zwei Patienten in Level III (n=2/2). Eine der Metastasen wies eine Kapselruptur auf.

### Hypopharynx

Die Sentinel Node Metastasen von Karzinomen des Sinus piriformis (n=6) fanden sich bei zwei Patienten in Level II (n=1/2) und in Level III (n=1/2).

### **N1-Hals**

Bei 9 der 11 Patienten (81,9%) mit klinischem N1-Hals wurden histologisch Metastasen gefunden. Insgesamt wurden 9 Wächterlymphknotenmetastasen identifiziert, welche sich alle auf der ipsilateralen Seite fanden (Tabelle 20).

### Vordere Mundhöhle

Im Fall des Plattenepithelkarzinoms des Mundbodens (n=1) fand sich eine Sentinel Node Metastase in Level III (n=1/1) ohne perinodales Wachstum. Bei

dem Karzinom im Bereich des Zungenrandes (n=1) fand sich die Sentinel Node Metastase in Level III (n=1/1) ohne perinodales Wachstum.

#### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen (n=4) waren die Sentinel Node Metastasen bei drei Patienten in Level I (n=1/3) und Level II (n=2/3). Eine der Metastasen in Level II zeigte eine Kapselruptur. Beim Karzinom im Bereich der Vallecula (n=1) wurde die Sentinel Node Metastase ohne perinodales Wachstum in Level II (n=1/1) identifiziert.

#### Larynx

Im Falle der supraglottischen Karzinomen (n=4) fanden sich Sentinel Node Metastasen bei zwei Patienten in Level II (n=2/2). Dabei hatte eine der Metastasen eine Kapselruptur.

#### Hypopharynx

Bei Karzinomen im Bereich des Sinus piriformis (n=1) befand sich die Sentinel Node Metastase in Level III (n=1/1). Diese Metastase ging mit einer Kapselruptur einher.

### **N2-Hals**

Bei 20/30 (66,66%) Patienten mit klinisch vermuteter fortgeschrittener lymphogener Metastasierung (N2) war histologisch eine Metastasenidentifikation möglich (Tabelle 21). Hierbei wurden insgesamt 9 Wächterlymphknotenmetastasen und 79 Metastasen in den anderen Lymphknoten gefunden.

#### Vordere Mundhöhle

In Falle von Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Zunge (n=4) war die Sentinel Node Metastase bei einem Patienten mit Kapselruptur in Level II (n=1/6). Die Nicht-Sentinel Node Metastasen beim selben Patienten fanden sich mit perinodalem Wachstum in Level II (n=3/6) und in Level III (n=2/6). Nur Nicht-Sentinel Node Metastasen fanden sich bei einem Patienten in Level II (n=1/2) und in Level IV (n=1/2). Hierbei waren alle Metastasen ohne perinodales Wachstum. Bei einem Patienten, wo kein Sentinel Node identifiziert wurde, wurden Metastasen mit perinodalem Wachstum in Level III (n=1/4) und in Le-

vel V (n=3/4) nachgewiesen. Bei Mundbodenkarzinomen (n=2) wurden nur Metastasen ohne perinodales Wachstum bei einem Patienten, wo kein Sentinel Node identifiziert wurde, in Level III (n=2/2) gefunden.

#### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen (n=4) waren die Sentinel Node Metastasen mit perinodalem Wachstum bei einem Patienten in Level II (n=1/13) und in Level III (n=1/13), während sich die Nicht-Sentinel Node Metastasen fanden in Level II (n=7/13), in Level III (n=2/13) und in Level IV (n=2/13). Alle Metastasen in Level III gingen mit Kapselruptur einher. Bei Tumorlokalisation im Bereich des Zungengrundes (n=4) war die Sentinel Node Metastase bei einem Patienten mit Kapselruptur in Level II (n=1/4). Die Nicht-Sentinel Node Metastasen beim selben Patienten fanden sich mit perinodalem Wachstum in Level I (n=1/4) und in Level II (n=2/4). Nur Nicht-Sentinel Node Metastasen fanden sich bei einem Patienten in Level III (n=2/4) und in Level IV (n=2/4). Hierbei waren alle Metastasen ohne perinodales Wachstum. Bei einem Patienten, wo keinen Sentinel Node identifiziert wurde, wurden Metastasen in Level I (n=3/8), in Level II (n=3/8) und in Level III (n=2/8) nachgewiesen.

#### Larynx

Bei supraglottischen Karzinomen (n=8) fanden sich bei einem Patienten die Sentinel Node Metastasen ohne perinodales Wachstum in Level III (n=2/10) und Nicht-Sentinel Node Metastasen in Level II (n=6/10), wovon eine Metastase ohne perinodales Wachstum war, und ohne perinodales Wachstum in Level IV (n=2/10). Bei zwei Patienten wurde nur Nicht-Sentinel Node Metastasen ohne perinodales Wachstum in Level II (n=5/7) und in Level III (n=2/7) identifiziert. Bei drei Patienten, wo keine Sentinel Nodes identifiziert wurden, wurden Metastasen mit perinodalem Wachstum in Level III (n=1/4), in Level IV (n=2/4) und in Level V (n=1/4) gefunden.

#### Hypopharynx

Bei Karzinomen des Sinus piriformis (n=8) fanden sich die Sentinel Node Metastasen bei einem Patienten und Nicht-Sentinel Node Metastasen bei drei Patienten auf der Tumorseite. Die Metastase im Sentinel Node war in Level IV



(n=1/1) mit perinodalem Wachstum. Die Nicht-Sentinel Node Metastasen fanden sich in Level II (n=1/4), in Level III (n=1/4), in Level V (n=2/4). Alle diese Metastasen waren ohne Kapselruptur. Bei zwei Patienten, wo kein Sentinel Nodes identifiziert wurde, wurden Metastasen mit perinodalem Wachstum in Level II (n=5/19), in Level III (n=8/19), in Level IV (n=3/19) und in Level V (n=3/19) gefunden.

#### **4.4 Regionsüberspringende Metastasen**

##### **N0-Hals**

Bei 8 der 112 Patienten (7,1%) mit klinischem N0-Hals war der histologische Nachweis einer Metastase auf der kontralateralen Seite möglich. Insgesamt wurden dabei 5 Sentinel Node Metastasen und 14 Nicht-Sentinel Node Metastasen identifiziert (Tab. 4).

##### Vordere Mundhöhle

Bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Mundbodens (n=12) fanden sich die Sentinel Node Metastasen bei zwei Patienten in Level I (n=3/3). Eine der Metastasen war mit perinodalem Wachstum, wobei einer der Patienten auch eine Metastase im Sentinel Node auf der ipsilateralen Seite hatte. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge (n=7) zeigten sich zwei regionsüberspringende Sentinel Node Metastasen bei einem Patienten in Level III (n=2/2) auf der ipsilateralen Seite.

##### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

In Level II (n=6/8) und in Level III (n=2/8) auf der kontralateralen Seite fanden sich Nicht-Sentinel Node Metastasen bei zwei Patienten mit Zungengrundkarzinom, wobei diese Patienten Metastasen im Sentinel Node bzw. in Nicht-Sentinel Node Metastasen auf der ipsilateralen Seite hatten. Beim Karzinom im Bereich der Plica glossoepiglottica (n=1) fand sich in Level II eine Nicht-Sentinel Node Metastase ohne Kapselruptur.

##### Larynx

Bei einem Patienten mit Epiglottiskarzinom zeigten sich Metastasen ipsilateral

im Sentinel Node und im Nicht-Sentinel Node als auch kontralateral im Nicht-Sentinel Node in Level I (n=1/3), II (n=1/3) und in Level III (n=1/3) ohne perinodales Wachstum.

### Hypopharynx

Die Nicht-Sentinel Node Metastasen beim Karzinom der retrocricoidalen Region fanden sich in Level II (n=1/2) mit Kapselruptur und in Level III (n=1/2) ohne perinodales Wachstum.

Tabelle 4: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node Metastasen auf der kontralateralen Seite (N0-Hals)

| <b>Tumor-lokalisierung</b>                     | <b>Lokalisation SN Metastasen</b> | <b>Perinodales Wachstum der SN Metastasen</b> | <b>Lokalisation Nicht-SN Metastasen</b>   | <b>Perinodales Wachstum der Nicht-SN Metastasen</b> |
|--|-----------------------------------|---|---|---|
| <b>vordere Mundhöhle (n=3)</b>                 | 3x Level I<br>2x Level III        | 1x ja<br>1x ja                                | -   |   |
| <b>hintere Mundhöhle/<br/>Oropharynx (n=3)</b> | -                                 | -   | 7x Level II<br>2x Level III               | 5x ja<br>Nein                                       |
| <b>Larynx (n=1)</b>                            | -                                 | -   | 1x Level I<br>1x Level II<br>1x Level III | nein<br>nein<br>nein                                |
| <b>Hypopharynx (n=1)</b>                       | -                                 | -   | 1x Level II<br>1x Level III               | nein<br>nein  |

### **N1-Hals**

Bei keinem der 11 Patienten mit klinischem N1-Hals wurden histologisch Metastasen auf der kontralateralen Seite gefunden.

### **N2-Hals**

Bei 10/30 (33,3%) Patienten mit klinisch vermuteter fortgeschrittener lymphogener Metastasierung (N2) war histologisch eine Metastasenidentifikation auf

der kontralateralen Seite möglich (Tab. 5). Hier wurden insgesamt 3 Sentinel Node Metastasen und 36 Nicht-Sentinel Node Metastasen gefunden.

#### Vordere Mundhöhle

Im Falle von Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Zunge (n=3) fand sich bei einem Patienten eine Sentinel Node Metastase in Level II (n=1/3) und zwei Nicht-Sentinel Node Metastasen, eine Metastase fand sich in Level II (n=1/3) und die andere in Level III (n=1/3).

#### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei Tumorlokalisation im Bereich des Zungengrundes (n=5) waren Metastasen in Level III (n=5/5) ohne perinodales Wachstum bei einem Patienten nachweisbar, bei dem kein Sentinel Node identifiziert wurde.

#### Larynx

Bei supraglottischen Karzinomen (n=8) fanden sich bei einem Patienten neben der Sentinel Node Metastase in Level III (n=1/4) drei Nicht-Sentinel Node Metastasen ohne perinodales Wachstum in Level II. Bei zwei Patienten wurden nur Nicht-Sentinel Node Metastasen mit Kapselruptur in Level II (n=2/6), in Level III (n=3/6), und in Level IV (n=1/6) gefunden. Bei zwei Patienten, bei denen kein Sentinel Node identifiziert wurde, wurden Metastasen in Level II (n=6/12), in Level III (n=2/12), in Level IV (n=2/12) und in Level V (n=2/12) gefunden.

#### Hypopharynx

Bei Karzinomen des Sinus piriformis (n=8) fanden sich die Sentinel Node Metastasen bei einem Patienten. Die Metastase des Sentinel Nodes war mit perinodalem Wachstum in Level III (n=1/1) lokalisiert. Bei zwei Patienten, wo kein Sentinel Node identifizieren konnte, fanden sich Metastasen in Level II (n=3/8), wovon zwei der Metastasen ohne perinodales Wachstum waren, in Level III (n=3/8), wo alle mit perinodalem Wachstum einhergingen und in Level IV (n=2/8), wovon eine der Metastasen perinodales Wachstum zeigte.

Tabelle 5: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node Metastasen auf der kontralateralen Seite (N2-Hals)

| <b>Tumor-lokalisierung</b>                 | <b>Lokalisation SN Metastasen</b> | <b>Perinodales Wachstum der SN Metastasen</b> | <b>Lokalisation andere LK Metastasen</b>                  | <b>Perinodales Wachstum der Nicht-SN Metastasen</b> |
|--|-----------------------------------|---|---|---|
| <b>vordere Mundhöhle (n=1)</b>             | 1x Level II                       | ja  | 1x Level II<br>1x Level III                               | nein<br>nein  |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=1)</b> | -                                 | -   | 5x Level III  | nein  |
| <b>Larynx (n=5)</b>                        | 1x Level III                      | Nein  | 11x Level II<br>5x Level III<br>3x Level IV<br>2x Level V | 6x ja<br>2x ja<br>2x ja<br>ja                       |
| <b>Hypopharynx (n=3)</b>                   | 1x Level III                      | Ja  | 3x Level II<br>3x Level III<br>2x Level IV                | 2x ja<br>ja<br>1x ja                                |

#### 4.5 Histologisch identifizierte Mikrometastasen in Sentinel Nodes und in Nicht-Sentinel Nodes

##### **N0-Hals**

Bei 8 der 112 Patienten (7,14%) mit klinischem N0-Hals war der histologische Nachweis einer Mikrometastase auf der ipsilateralen Seite möglich. Hier wurden insgesamt 9 Sentinel Node Mikrometastasen gefunden (Tabelle 6).

##### Vordere Mundhöhle

Bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Mundbodens fanden sich Sentinel Node Mikrometastasen bei zwei Patienten in Level I (n=3/3).

##### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen waren die Sentinel Node Mikrometastasen bei zwei Patienten in Level II (n=2/2) auf der ipsilateralen Seite loka-

lisiert. Bei einem Patienten mit Zungengrundkarzinom fand sich in Level I (n=1/1) auf der ipsilateralen Seite eine Sentinel Node Mikrometastase.

### Larynx

Bei supraglottisch lokalisierten Karzinomen fanden sich die Sentinel Node Mikrometastasen bei zwei Patienten in Level II (1/2) und in Level III (n=1/2). Bei einem Patienten mit einem Stimmlippenkarzinom (n=1) fand sich in Level II eine Sentinel Node Mikrometastase.

Tabelle 6: Sentinel Node Mikrometastasen und Nicht-Sentinel Node Mikrometastasen (N0-Hals)

| <b>Tumor-lokalisierung</b>                 | <b>Lokalisation SN Mikrometastasen</b> | <b>Lokalisation Nicht-SN Mikrometastasen ipsilateral</b> | <b>Lokalisation Nicht-SN Mikrometastasen kontralateral</b> |
|--|--|--|--|
| <b>vordere Mundhöhle (n=2)</b>             | 3 x Level I                            | -  | -  |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=3)</b> | 1 x Level I<br>2 x Level II            | -  | -  |
| <b>Larynx (n=3)</b>                        | 2 x Level II<br>1 x Level III          | -  | -  |
| <b>Hypopharynx (n=0)</b>                   | -                                      | -  | -  |

### **N1-Hals**

Bei 2 der 11 Patienten (18%) mit klinischem N1-Hals war der histologische Nachweis einer Mikrometastase möglich. Hier wurden insgesamt 3 Nicht-Sentinel Node Mikrometastasen gefunden.

### Vordere Mundhöhle

Bei einem Patienten mit klinischem N1-Hals mit dem Plattenepithelkarzinom

im Mundboden wurde eine Nicht-Sentinel Node Mikrometastase auf der ipsilateralen Seite im Level III gefunden.

#### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei einem Patienten mit Tonsillenkarcinom wurden zwei Nicht-Sentinel Node Mikrometastasen auf der kontralateralen Seite in Level II bzw. in Level III ermittelt.

#### **N2-Hals**

Bei 4/30 (13,33%) Patienten mit klinisch vermuteter fortgeschrittener lymphogener Metastasierung (N2) war histologisch eine Mikrometastasenidentifikation bestätigt (Tabelle 7). Hier wurden insgesamt zwei Sentinel Node Mikrometastasen und sieben Nicht-Sentinel Node Mikrometastasen gefunden.

#### Vordere Mundhöhle

Beim Plattenepithelkarzinom im Bereich der Zunge (n=1) fand sich eine Sentinel Node Mikrometastase in Level II. Zusätzlich fand sich eine Nicht-Sentinel Node Mikrometastase ebenfalls in Level II.

#### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei einem Patienten mit einem Tonsillenkarcinom fand sich eine Nicht-Sentinel Node Mikrometastase in Level IV. Im Fall von Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Zungengrundes fand sich eine Sentinel Node Mikrometastase in Level IV.

#### Larynx

Bei supraglottisch lokalisierten Karzinomen fand sich eine Sentinel Node Mikrometastase in Level III (n=1/1).

#### Hypopharynx

Hier zeigte sich bei einem Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Sinus piriformis eine Nicht-Sentinel Node Mikrometastase in Level II auf der ipsilateralen Seite.

Tabelle 7: Sentinel Node Mikrometastasen und Nicht-Sentinel Node Mikrometastasen (N2-Hals)

| <b>Tumor-lokalisierung</b>                 | <b>Lokalisation SN Mikrometastasen</b> | <b>Lokalisation Nicht-SN Mikrometastasen ipsilateral</b> | <b>Lokalisation Nicht-SN Mikrometastasen kontralateral</b> |
|--|--|--|--|
| <b>vordere Mundhöhle (n=1)</b>             | 1 x Level II                           | 1 x Level III  | -  |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=2)</b> | -                                      | 2 x Level IV   | -  |
| <b>Larynx (n=1)</b>                        | 1 x Level III                          | -  | -  |
| <b>Hypopharynx (n=1)</b>                   | -                                      | 1 x Level II   | -  |

#### **4.6 Pathohistologischer Vergleich des intraoperativ identifizierten Sentinel Node mit dem Neck dissection Präparat**

##### **Klinischer N0-Hals**

Der sich hieraus ergebende Vergleich des histopathologischen Ergebnisses des Sentinel Nodes mit dem des übrigen Neck dissection Präparates zeigte, dass der tumorfreie Sentinel Node in 84/112 Fällen korrekt die Tumorfreiheit des Neck dissection Präparates widerspiegelte.

In 24 Fällen wurde eine Makrometastase ( $\geq 2\text{mm}$ ) im Sentinel Node gefunden. Vier Patienten hatten zusätzlich zur Makrometastase noch eine Mikrometastase im Sentinel Node ( $\leq 2\text{mm}$ ). Dementsprechend wurde der Lymphknoten als pN1 befundet.

Bei vier Patienten wurde eine Mikrometastase ( $\leq 2\text{mm}$ ) im Sentinel Node gefunden. Diese Patienten erhielten die pathohistologische Beurteilung pN1(mi) (Tabelle 8,26).

Tabelle 8: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung bei 110/112 Pat. (N0-Hals)

| <b>Tumorlokalisation</b>                             | <b>post N-Status</b> | <b>Histologie SN</b> |
|--|----------------------|----------------------|
| <b>vordere Mundhöhle<br/>(23)</b>                    | 17x pN0              | 17x Tumorfrei        |
|  | 6x pN1               | 6x Makrometastase    |
| <b>hintere Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(43/44)</b> | 31x pN0              | 31x Tumorfrei        |
|  | 11x pN1              | 11x Makrometastase   |
|  | 1x pN1(mi)           | 1x Mikrometastase    |
| <b>Larynx<br/>(39)</b>                               | 31x pN0              | 31x Tumorfrei        |
|  | 5x pN1               | 5x Makrometastase    |
|  | 3x pN1(mi)           | 3x Mikrometastase    |
| <b>Hypopharynx<br/>(5/6)</b>                         | 3x pN0               | 3x Tumorfrei         |
|  | 2x pN1               | 2x Makrometastase    |

Bei 2/28 Patienten wurde ein falsch-negatives Ergebnis beobachtet. Bei einem der beiden Patienten mit T2-Oropharynxkarzinom war der Sentinel Node tumorfrei, während ein unmittelbar benachbart lokalisierter Lymphknoten eine Kapsel überschreitend wachsende Makrometastase mit einem Durchmesser von 0,65 cm aufwies. Dieser Lymphknoten war weder klinisch auffällig, noch hatte er im Rahmen der Tracermessung eine Aktivitätsanreicherung gezeigt. Die histopathologische Beurteilung ergab im letztgenannten Fall ebenfalls einen pN1-Status (Tabelle 9). Im Falle des zweiten Patienten mit einem retrocricoidal lokalisierten T2-Karzinom war der in Level III nachgewiesene Sentinel Node tumorfrei, während präalaryngeal zwei metastatisch befallene Lymphknoten gefunden (pN2b) wurden.

Tabelle 9: Ergebnisse der histopathologischen Beobachtung bei 2/112 Pat. (N0-Hals)

|   | <b>Tumorlokalisation</b> | <b>n=</b> | <b>Post N-Status</b> | <b>Histologie SN</b> | <b>Übriges Neck dissection Präparat</b> |
|---|--------------------------|-----------|----------------------|----------------------|---|
| <b>hintere Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=1/44)</b> | Tonsille                 | 1         | pN1                  | Tumorfrei            | 1x Makrometastase, perinodales Wachstum |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=1/6)</b>                        | retrocricoidale Region   | 1         | pN2b                 | Tumorfrei            | 2x Makrometastasen                      |



Zusammenfassend wurde bei 28/112 Patienten, also bei 25% des untersuchten Patientenkollektivs ohne Hinweis auf eine lymphogene Metastasierung, eine klinisch okkulte Metastasierung nachgewiesen.

Vorgennante okkulte Metastasen wurden in 28/30 Fällen (93,3%) durch die Histopathologische Aufarbeitung des Sentinel Node oder der geringer Radiopharmakon anreichernden Lymphknoten diagnostiziert. Hierbei wurden 24/28 Patienten histopathologisch als pN1 und vier weiteren Patienten als pN1(mi) klassifiziert. Bei 2/28 (7%) lieferte die histopathologische Begutachtung der radioaktiv markierten Lymphknoten falsch-negative Ergebnisse (Tab.10).

Tabelle 10: Stellenwert des Sentinel Node Nachweises beim klinischen N0-Hals

| <b>Sentinel Node</b>  | <b>Anzahl</b>                              | <b>Post N-Stadium</b>            | <b>Lokalisation</b>  |
|-----------------------|--|----------------------------------|--|
| <b>Repräsentativ</b>  | 110/112                                    | 84x pNo<br>24x pN1<br>4x pN1(mi) | 23/23 Mundhöhle<br>43/44 Oropharynx<br>39/39 Larynx<br>5/6 Hypopharynx |
| <b>Falsch negativ</b> | 2/112                                      | 1x pN1<br>1x pN2b                | 1/ Oropharynx<br>1/ Hypopharynx  |
| <b>Sensitivität</b>   | 93,3% (95%-Konfidenzintervall: 84,5%-100%) |                                  |  |

### **Klinischer N1-Hals**

Bei allen Patienten mit einem klinisch vermuteten N1-Hals konnte intraoperativ ein Sentinel Node nachgewiesen werden. Bei 9/11 Patienten mit sonographisch vermuteten N1-Hals enthielt der intraoperativ identifizierte Sentinel Node eine isolierte Tumormetastase (pN1).

Bei einem Patienten war der Sentinel Node 1,5 cm groß. Da sich im restlichen Neck dissection Präparat ebenfalls Tumorfreiheit zeigte, lautete die pathohistologische Diagnose pN0 (Tab.11, 27).

Tabelle 11: Histopathologische Begutachtung bei 11 Patienten (N1-Hals)

| <b>Tumorlokalisation</b>                           | <b>Post N-Status</b> | <b>Histologie SN</b>              |
|--|----------------------|-----------------------------------|
| <b>vordere Mundhöhle<br/>(n=2)</b>                 | 2x pN1               | 2x Makrometastase                 |
| <b>hintere Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=5)</b> | 1x pN0<br>4x pN1     | 1x Tumorfrei<br>4x Makrometastase |
| <b>Larynx<br/>(n=3)</b>                            | 1x pN0<br>2x pN1     | 1x Tumorfrei<br>2x Makrometastase |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=1)</b>                       | 1x pN1               | 1x Makrometastase                 |

### **Klinisch vermutete fortgeschrittene lymphogene Metastasierung**

Bei 16/30 Patienten mit sonographisch erhobenem Verdacht auf eine fortgeschrittene lymphogene Metastasierung war intraoperativ eine Identifikation des Sentinel Node möglich.

In einem Fall (Oropharynx) wurde eine isolierte Tumormetastase im 4,5 cm großen Sentinel Node (pN2) nachgewiesen.

In sieben Fällen (1x Mundhöhle, 2x Oropharynx, 2x Larynx, 2x Hypopharynx) entsprach der histologische Nachweis einer Tumormetastase im Sentinel Node dem Metastasierungszustand der Neck dissection Präparate.

Demgegenüber erwies sich bei 8 Patienten (1x Mundhöhle, 3x Oropharynx, 2x Larynx, 2x Hypopharynx) der Sentinel Node histologisch als tumorfrei bei gleichzeitig nachgewiesener fortgeschrittener lymphogener Metastasierung.

Bei 6 dieser Fälle zeigten die Lymphknotenmetastasen in Regio II und III ein kapselüberschreitendes Wachstum. Bei insgesamt 10 Patienten mit histologisch fortgeschrittener Lymphogener Metastasierung, teilweise mit perinodalem Metastasenwachstum der Lymphknoten der Regionen II und III (n=8) wurde keinerlei intranodale Radiopharmakonanreicherung mit der Gamma-Sonde nachgewiesen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Histopathologisches Ergebnis bei 30 Patienten (N2-Hals)

| <b>Tumorlokalisation</b>                     | <b>n=</b> | <b>Post N-Status</b> | <b>Nachweis SN</b>   | <b>Histologie SN</b> |
|--|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>vordere<br/>Mundhöhle</b>                 | 6         | pN2                  | Nachweisbar          | Tumorfrei            |
|  |           |                      | Nachweisbar          | Tumorpositiv         |
|  |           |                      | 4x nicht Nachweisbar | ---                  |
| <b>hintere<br/>Mundhöhle/<br/>Oropharynx</b> | 8         | pN2                  | 2x Nachweisbar       | Tumorpositiv         |
|  |           |                      | 4x Nachweisbar       | Tumorfrei            |
|  |           |                      | 2x nicht Nachweisbar | ---                  |
| <b>Larynx</b>                                | 8         | pN2                  | 2x Nachweisbar       | Tumorfrei            |
|  |           |                      | 2x Nachweisbar       | Tumorpositiv         |
|  |           |                      | 4x nicht Nachweisbar | ---                  |
| <b>Hypopharynx</b>                           | 8         | pN2                  | 2x Nachweisbar       | Tumorpositiv         |
|  |           |                      | 2x Nachweisbar       | Tumorfrei            |
|  |           |                      | 4x nicht Nachweisbar | ---                  |

#### **4.7 Untersuchungen von kapselrupturierten Sentinel Node Metastasen auf die weitere Lymphknotenabsiedlung**

153 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich wurden intraoperativ mit <sup>99m</sup>Tc-Nanokolloid injiziert.

Bei 139 der 153 Patienten wurden Sentinel Nodes gefunden. Von den 139 Patienten mit nachweisbaren Sentinel Nodes wurden bei 43 Patienten Sentinel Node Metastasen gefunden. 25 der 43 Patienten mit Sentinel Node Metastasen hatten zusätzlich mindestens eine Metastase bzw. eine Mikrometastase im Nicht-Sentinel Node. Von diesen 25 Patienten wurde bei 9 Patienten eine Kapselruptur der Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Bei den 96 Patienten, bei denen eine nicht metastasierte Sentinel Node gefunden wurde, fand sich bei 13 Patienten mindestens eine Metastase im Nicht-Sentinel Node. Zwölf der 13 Patienten hatten mindestens eine kapselrupturierte Lymphknotenmetastase.

Bei 14 der 153 Patienten wurde kein Sentinel Node gefunden. Zehn der vierzehn Patienten hatten mindestens eine Metastase in anderen Lymphknoten.

Eine Kapselruptur zeigten 8/10 Patienten. Bei keinem der 4 nicht metastasierenden Patienten wurde eine Kapselruptur gefunden (Tabelle 27).

#### **4.8 Feinnadelpunktion (FNP)**

##### **Klinischer N0-Hals**

###### Vordere Mundhöhle

Bei einem Patienten fanden sich Metastasen in Level I, obwohl das FNP-Ergebnis negativ war. Bei den anderen vier Patienten entsprachen die Ergebnisse der FNP denen der Neck dissection.

###### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Bei allen sieben Patienten entsprachen die Ergebnisse der FNP denen der Neck dissection.

###### Larynx

Die Ergebnisse der FNP entsprachen denen der Neck dissection bei fünf Patienten. Bei den anderen vier Patienten waren die Neck dissection Präparate positiv, obwohl die FNP-Ergebnisse negativ waren.

###### Hypopharynx

Bei zwei Patienten entsprachen die Ergebnisse der FNP denen der Neck dissection. Das FNP-Ergebnis war bei einem Patienten negativ, wobei im Neck dissection Präparat Metastasen in Level III gefunden wurden (Tab. 22).

##### **Klinischer N1-Hals**

###### Vordere Mundhöhle, Hintere Mundhöhle und Oropharynx

Die Ergebnisse der FNP entsprachen denen der Neck dissection bei allen acht Patienten.

###### Larynx

Sowohl die Ergebnisse der FNP als auch von Neck dissection waren in diesen Bereichen positiv (Tab. 23).

## **Klinisch vermutete fortgeschrittene lymphogene Metastasierung**

### Vordere Mundhöhle

Die Ergebnisse der FNP entsprachen denen der Neck dissection. Die Lokalisation der Metastasen in der Neck dissection stimmten überein mit der zuvor entnommenen FNP. Die Metastasen fanden sich in Level I, II oder III auf der Seite des Primärtumors.

### Hintere Mundhöhle, Oropharynx

Die Ergebnisse der FNP entsprachen denen der Neck dissection.

### Larynx

Das Ergebnis der FNP entsprach denen der Neck dissection. Hier fanden sich Metastasen in Level III und V.

### Hypopharynx

Sowohl die Ergebnisse der FNP als auch von Neck dissection waren in diesen Bereichen positiv. Die Metastasen fanden sich in Level III (Tab. 24).

## **4.9 Pathohistologischer Vergleich der Feinnadelpunktion mit dem Neck dissection Präparat**

### **N0-Hals**

Der sich hieraus ergebende Vergleich des Feinnadelpunktion-Ergebnisses des Lymphknotens mit dem des übrigen Neck dissection Präparates zeigte, dass die tumorfreie FNP in 16/29 Fällen korrekt die Tumorfreiheit des Neck dissection Präparates widerspiegelte. In 7 weiteren Fällen waren sowohl die Ergebnisse der FNP als auch von Neck dissection Präparat positiv. Bei 6 Patienten mit einem Karzinom im Bereich der vorderen Mundhöhle, des Larynx und Hypopharynx wurden Metastasen im Neck dissection Präparat gefunden, obwohl die FNP-Ergebnisse negativ waren.

Tabelle 13: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung bei 23/29 Pat. (N0-Hals)

|   | <b>Tumor-lokalisierung</b> | <b>n=</b> | <b>FNP-Ergebnis</b>           | <b>Histologie LK</b>          |
|---|----------------------------|-----------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>vordere Mundhöhle (5/6)</b>            | Mundboden                  | 4         | 3x Tumorfrei<br>1x Metastase  | 3x Tumorfrei<br>1x Metastase  |
|   | Zunge                      | 1         | 1x Tumorfrei                  | 1x Tumorfrei                  |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (11)</b> | Tonsille                   | 3         | 2x Tumorfrei<br>1x Metastase  | 2x Tumorfrei<br>1x Metastase  |
|   | Zungengrund                | 5         | 3x Tumorfrei<br>2x Metastasen | 3x Tumorfrei<br>2x Metastasen |
|   | Uvula                      | 2         | 2x Metastasen                 | 2x Metastasen                 |
|   | Gaumenbogen                | 1         | 1x Tumorfrei                  | 1x Tumorfrei                  |
| <b>Larynx (5/9)</b>                       | Supraglottis               | 2         | 1x Tumorfrei<br>1x Metastase  | 1x Tumorfrei<br>1x Metastase  |
|   | Epiglottis                 | 1         | 1x Tumorfrei                  | 1x Tumorfrei                  |
|   | Stimm lippen               | 1         | 1x Tumorfrei                  | 1x Tumorfrei                  |
|   | Aryepiglottis              | 1         | 1x Tumorfrei                  | 1x Tumorfrei                  |
| <b>Hypo-pharynx (2/3)</b>                 | Rachen hinterwand          | 1         | 1x Tumorfrei                  | 1x Tumorfrei                  |
|   | Sinus piriformis           | 1         | 1x tumorfrei                  | 1x Tumorfrei                  |

Bei 6/13 Patienten (1x vordere Mundhöhle, 4x Larynx, 1x Hypopharynx) wurde jeweils ein falsch-negatives Ergebnis beobachtet. Hier fand sich mindestens eine Metastase im Neck dissection Präparat (Tab. 14).

Tabelle 14: Ergebnisse der histopathologischen Begutachtung bei 6/13 Pat. (N0-Hals)

|                                | <b>Tumorlokalisierung</b> | <b>n=</b> | <b>Histologie FNP</b> | <b>Neck dissection Präparat</b> |
|--------------------------------|---------------------------|-----------|-----------------------|---------------------------------|
| <b>vordere Mundhöhle (1/6)</b> | Mundboden                 | 1         | 1x Tumorfrei          | 1x Metastase                    |
| <b>Larynx (4/6)</b>            | Supraglottis              | 1         | 1x Tumorfrei          | 1x Metastase                    |
|                                | Subglottis                | 1         | 1x Tumorfrei          | 1x Metastase                    |
|                                | Epiglottis                | 1         | 1x Tumorfrei          | 1x Metastase                    |
|                                | Aryepiglottis             | 1         | 1x Tumorfrei          | 1x Metastase                    |
| <b>Hypopharynx (1/6)</b>       | Sinus piriformis          | 1         | 1x Tumorfrei          | 1x Metastase                    |

Zusammenfassend wurde bei 13/29 Patienten, also bei 44,8% des untersuchten Patientenkollektivs, eine klinisch okkulte Metastasierung nachgewiesen.

Bei vorgenannter okkulten Metastasierung wurde in 7/13 Fällen (54%) durch die Feinnadelpunktion diagnostiziert. Bei 6/13 (46%) lieferte die histopathologische Begutachtung der radioaktiv markierten Lymphknoten falsch-negative Ergebnisse.

Tabelle 15: Stellenwert der FNP beim klinischen N0-Hals

| <b>FNP</b>            | <b>Anzahl</b> | <b>Lokalisation</b>  |
|-----------------------|---------------|--|
| <b>Repräsentativ</b>  | 23/29         | 5/6 vordere Mundhöhle<br>11/11 Oropharynx<br>5/9 Larynx<br>2/3 Hypopharynx |
| <b>Falsch negativ</b> | 6/29          | 1/6 Mundhöhle<br>4/9 Larynx<br>1/3 Hypopharynx                             |
| <b>Sensitivität</b>   | 54%           |  |

### **N1-Hals**

Bei 2/3 der untersuchten Patienten mit einem klinischen N1-Hals wurde eine klinische okkulte Metastasierung gefunden. Diese Metastasen wurden durch die FNP in den beiden Fällen korrekt identifiziert.

Tabelle 16: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung bei 3/3 Pat. (N1-Hals)

|  | <b>Tumorlokalisierung</b> | <b>n=</b> | <b>Histologie FNP</b> | <b>Neck dissection<br/>Präparat</b> |
|--|---------------------------|-----------|-----------------------|-------------------------------------|
| <b>vordere Mundhöhle<br/>(n=1)</b>                 | Mundboden                 | 1         | 1x Metastase          | 1x Metastase                        |
| <b>hintere Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=1)</b> | Tonsillen                 | 1         | 1x Metastase          | 1x Metastase                        |
| <b>Larynx<br/>(n=1)</b>                            | Supraglottis              | 1         | 1x Tumorfrei          | 1x Tumorfrei                        |

## N2-Hals

Bei 9/10 Patienten mit klinisch vermuteter fortgeschrittener Metastasierung konnten Metastasen gefunden werden. In allen 9 Fällen entsprach der FNP-Metastasierungsbefund dem eingetretenen Metastasierungsstatus des Neck dissection Präparates.

Tabelle 17: Ergebnisse der histopathologischen Begutachtung bei 10 Pat. (N2-Hals)

|  | <b>Tumorlokalisation</b> | <b>n=</b> | <b>Histologie<br/>FNP</b>     | <b>Neck dissection<br/>Präparat</b> |
|--|--------------------------|-----------|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>vordere Mundhöhle<br/>(n=4)</b>                 | Zunge                    | 3         | 3x Metastasen                 | 3x Metastasen                       |
|  | Mundboden                | 1         | 1x Metastase                  | 1x Metastase                        |
| <b>hintere Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=4)</b> | Tonsille                 | 1         | 1x Metastase                  | 1x Metastase                        |
|  | Zungengrund              | 3         | 2x Metastasen<br>1x Tumorfrei | 2x Metastasen<br>1x Tumorfrei       |
| <b>Larynx<br/>(n=1)</b>                            | Supraglottis             | 1         | 1x Metastase                  | 1x Metastase                        |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=1)</b>                       | Sinus piriformis         | 1         | 1x Metastase                  | 1x Metastase                        |



## 5. Diskussion

### 5.1 Inzidenz bösartiger Erkrankungen der oberen Luft- und Speisewege

Nach Herzkreislauferkrankungen sind bösartige Neubildungen geschlechtsunabhängig die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Momentan wird angenommen, dass ungefähr jeder Dritte an einer Krankheit des Kreislaufsystems und jeder Vierte an einer Krebserkrankung stirbt. Die Trendgraphiken zu den fünf häufigsten Todesursachengruppen in Deutschland lassen jedoch vermuten, dass in etwa 15 - 20 Jahren bösartige Neubildungen zur häufigsten Todesursache werden können [7,32].

Im Hinblick auf Inzidenz und Todesursache bestehen nach den epidemiologischen Daten des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg aus dem Jahr 2006 [32] geschlechtsspezifische Unterschiede. Während bei Männern Lungenkrebs (35,6/100.000 Einw.) die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung darstellt, ist es bei Frauen das Mammakarzinom (17,5/100.000). Die zweithäufigste Krebstodesursache ist bei Männern das kolorektale Karzinom (16,2/100.000 Einw.), welches bei Frauen die dritthäufigste Krebstodesursache ist (9,8/100.000 Einw.). Bei Männern folgen in absteigender Häufigkeit Malignome der Prostata (12,4/100.000 Einw.), des Pankreas (8,3/100.000) und des Magens (7,2/100.000 Einw.). Frauen sterben in absteigender Häufigkeit an Lungenkrebs (12,4/100.000 Einw.), Malignomen des Pankreas (5,6/100.000 Einw.) und der Ovarien (5,3/100.000 Einw.).

An 6. Stelle der Krebstodesursachen stehen bei Männern Karzinome der Mundhöhle und des Pharynx (5,2/100.000 Einw.). Obwohl es das häufigste Malignom im Kopf-Hals-Bereich ist, liegt das Kehlkopfkarzinom bei Männern im Jahre 2006 in der Gesamtstatistik in Deutschland an Platz 15 der Krebstodesursachen (1,8/100.000 Einw.). Bei Frauen sind Karzinome der Mundhöhle und des Pharynx an Platz 17 der Todesursachen angesiedelt (1,2/100.000 Einw.). Im Angloamerikanischen Sprachraum werden die Krebserkrankungen der oberen Luft- und Speisewege sowie der Speicheldrüsen und der Nasenne-

benhöhle als " Head and Neck Cancer " zusammengefasst, dessen Inzidenz, je nach Statistik an 5. oder 6. Stelle aller Krebserkrankungen geführt wird.

Während der letzten 30 Jahre ist sowohl in den westlichen Nationen inklusive der Vereinigten Staaten von Amerika eine Trendwende hinsichtlich Inzidenz und Mortalität maligner Erkrankungen der oberen Luft- und Speisewege zu beobachten. So ist bei relativ konstanter Neuerkrankungsrate der Männer ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz bösartiger Tumore der oberen Luft- und Speisewege beim weiblichen Geschlecht festzustellen. Hierbei haben der erhöhte Lebensstandard und das Konsumverhalten der modernen westlichen Gesellschaft einen unmittelbaren Einfluss auf die Epidemiologie maligner Erkrankungen [6,26]. Dem Geschlechterverhältnis von 56/1 (Männer/Frauen) für bösartige Tumore des Kehlkopfes im Beobachtungszeitraum von 1875 bis 1994 steht ein Verhältnis von 10/1 im Jahre 1998 mit steigender Tendenz der Kehlkopfkarzinome bei Frauen gegenüber [41].

Bei den Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege handelt es sich histologisch zu über 90% um Plattenepithelkarzinome, deren biologisches Verhalten trotz der grundsätzlich ähnlichen Morphologie eine Abhängigkeit von dem Sitz des Primärtumors zeigt. Unmittelbar hiermit verbunden ist die deutlich höhere Sterblichkeit im Falle oraler oder pharyngealer Karzinome gegenüber den zwar häufiger auftretenden, aber vergleichsweise seltener zum Tode führenden Kehlkopfkarzinomen.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege gelingt es, den Primärtumor durch chirurgische Maßnahmen vollständig zu entfernen. Die schlechte Prognose eines Teils dieser Patienten basiert zum einen auf der hohen lymphogenen Metastasierungsfrequenz von Plattenepithelkarzinomen dieser Region und zum anderen auf der vorwiegend erst im späteren Krankheitsverlauf auftretenden Fernmetastasierung. Die immense prognostische Bedeutung einer lymphogenen Metastasierung wird an der z.T. drastischen Reduktion der 5-Jahres-Überlebensrate bei Vorliegen histologisch gesicherter Halslymphknotenmetastasen deutlich.

Als das derzeit aussagekräftigste prätherapeutische Diagnostikverfahren von Lymphknotenmetastasen im Halsbereich gilt die B-Bild-Sonographie, ergänzt durch eine ultrasonographisch geführte Punktionszytologie [1,76,86]. Zusätzlich durchgeführte lymphszintigraphische Diagnoseverfahren können zum Nachweis der lymphogenen Hauptabflußrichtung eines Primärtumors hilfreich sein [37,38,49].

Im Kopf-Hals-Bereich bestehen, wie bereits zuvor erwähnt, gewisse Gesetzmäßigkeiten zur bevorzugten Metastasierungsrichtung der Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation [25,42]. Die morphologische Grundlage hierfür bilden zum einen unterschiedliche Dichte- und Verteilungsmuster der Lymphbahnen im Primärtumorgebiet [3,35,73,76], und zum anderen verschiedene Aspekte zur lymphogenen Invasion von Tumorzellen [19].

## **5.2 Neck dissection (ND)**

Die Behandlung des regionären Lymphabflusses erfolgt entsprechend der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors sowie des klinisch zu erwartenden lymphogenen Metastasierungsgrades von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege. Das Vorgehen wird vielfach (abhängig von der Art der Primärtumortherapie) durch eine Neck dissection verschiedenen Ausmaßes und/oder durch die Strahlentherapie bestimmt [76]. Während bei der Neck dissection eines sog. klinischen N+-Halses, also einer Situation mit vorhandenen Lymphknotenmetastasen, in der Regel alle 5 Halslymphknotenlevel [53] ausgeräumt werden, wird die Neck dissection beim N0-Hals häufig im Sinne einer selektiven Neck dissection vorgenommen. Dieses in den letzten beiden Jahrzehnten entstandene verstärkte Bemühen um eine Begrenzung des Neck dissection Ausmaßes erklärt sich vor allem durch die nach einer radikalen Neck dissection vielfach auftretende erhebliche funktionelle Beeinträchtigung. Hinzu kommt die Argumentation, dass ein intaktes Lymphsystem im Falle nicht vorhandener Lymphknotenmetastasen zerstört wird und dieses der lymphogenen Metastasierung eines eventuell zum späteren Zeit-

punkt auftretenden Rezidivs oder Zweitkarzinoms nichts mehr entgegensetzen kann.

Gegner des wachsenden Bestrebens um eine Minderung des Resektionsausmaßes halten der zunehmenden Verbreitung auch selektiver Neck dissection Formen entgegen, dass das Lymphabflussgebiet vor allem im Falle klinisch okkulten Lymphknotenmetastasen in den angrenzenden, nicht ausgeräumten Regionen bei einer selektiven Neck dissection nicht ausreichend therapiert wird. Diese Meinung kann durch eine im Jahre 1999 erschienene Arbeit zum Lymphknotengehalt in den histologisch aufgearbeiteten Neck dissection Präparaten [9] bekräftigt werden, in welcher nachgewiesen wurde, dass die Anzahl der operativ entfernten Lymphknoten unmittelbar mit der durchgeführte Form der Neck dissection (radikal oder modifiziert radikal mit Erhalt von N. accessorius bzw. von N. accessorius und Vena jugularis interna) korreliert, obgleich in beiden Fällen die Halslymphknotenlevel I-V ausgeräumt wurden. Die geschilderte Problematik verdeutlicht die keineswegs abgeschlossene, sondern immer noch kontrovers geführte Diskussion um das geeignete Ausmaß einer Neck dissection.

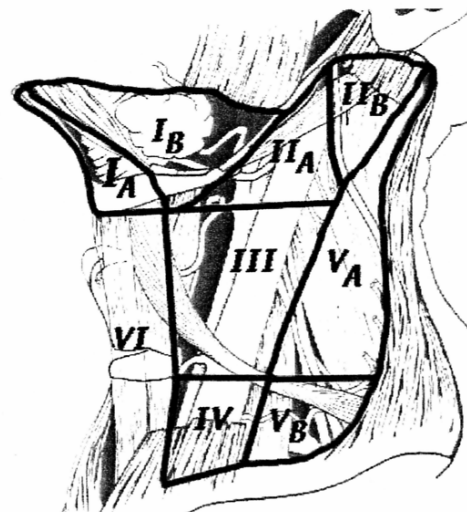


Abbildung 1: Die über etwa 300 Lymphknoten drainierte Lymphe der oberen Luft- und Speisewege durchläuft sechs verschiedene sog. Level, die nach der aktuellen Klassifikation von Robbins [52] in neun Lymphknotengruppen (Level I-VI) unterteilt werden

Je nach Dichte und Richtung der initialen Lymphgefäße in der Primärtumorregion existiert eine für jede Tumorlokalisation im Bereich der oberen Luft- und Speisewege bevorzugte Drainage (Tabelle 18) in eine oder mehrere dieser Lymphknotengruppen [80]. An dieser Stelle darf der kritische Hinweis nicht fehlen, dass trotz des Lymphabflusses entlang relativ konstanter und vorhersehbarer Lymphknotengruppen in Einzelfällen auch ohne vorherige therapeutische Maßnahmen im Kopf-Hals-Bereich Variabilitäten auftreten können, und selbst ein Überspringen der primär drainierenden Lymphknoten bei etwa 5% der zervikalen Metastasen nicht auszuschließen ist. Nichtsdestotrotz rechtfertigt das Wissen um die bevorzugten Drainagerichtungen eine gezielte Untersuchung derjenigen Lymphknoten, die in der Hauptmetastasierungsregion eines Primärtumors lokalisiert sind [83].

Tabelle 18: Bevorzugte Metastasenlokalisation in Abhängigkeit vom Primärtumor

| Level       | Möglicher Primärtumorsitz  |
|-------------|--|
| IA und IB   | Unterlippe, Mundboden, Ventraler Bereich der Wangenschleimhaut, Mobiler Zungenanteil, Gingiva, Alveolarkamm, Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen  |
| IIA und IIB | Oropharynx inklusive weicher Gaumen, Tonsillen, Zungengrund<br>Glossotonsillarfurche, Vallecula, glossoepiglottica, Supraglottis, Glottis.<br><u>Seltner</u> : Gesichtshaut, Ohrmuschel, alle unter Region I zusammengestellten Regionen und Nasopharynx |
| III         | Larynx, vor allem Glottis, aber auch Supra- und Subglottis<br>Hypopharynx, Kaudaler Anteil des Zungengrundes<br><u>Seltner</u> : Übrige Regionen des Oropharynx  |
| IV          | Hypopharynx, Subglottis, Kranialer Trachealabschnitt, Schilddrüse  |
| VA und VB   | Epipharynx, Kopfhaut ( vor allem dorsaler Anteil), teilweise auch ohne Ohrmuschel  |
| VI          | Schilddrüse, Suglottis, Kaudaler Trachealabschnitt   |

### 5.3 Sentinel Node (SN)

Das zuvor angesprochene zunehmende Bemühen, den Patienten ein eventuelles Übermaß an chirurgischer Behandlung zu ersparen, schlug sich in der Vergangenheit auch bei anderen onkologischen Behandlungskonzepten nieder, was nicht zuletzt in der sogenannten Sentinel Node (Wächterlymphknoten) Diagnostik seinen Ausdruck finden. Die erste Mitteilung zur erfolgreichen Identifikation des Sentinel Node in Falle eines supraglottischen Karzinoms geht auf Alex und Krag im Jahr 1996 zurück [2].

Ein besonders eindrucksvoller Wandel vollzog sich bei der Therapie von Patienten mit Melanomen sowie von Mammakarzinomen. Letztes bezog sich zunächst vor allem auf die Minderung des chirurgischen Behandlungsausmaßes zur Therapie des Primärtumors (umschriebene Tumorresektion versus Ablatio mammae). Das gegenwärtige Bestreben, beim Mammakarzinom auch das Ausmaß der chirurgischen Therapie des Lymphabflusses bei klinisch nicht vermuteter lymphogener Metastasierung zu reduzieren, erfolgt unter Einbeziehung des sog. Sentinel Node Konzeptes [47,71,75].

Um die chirurgische Therapie bei klinisch unauffälligem Hals möglichst gering zu halten, kann die Einbeziehung des Sentinel-Node-Konzeptes [73] möglicherweise eine Hilfe sein. Auf Grundlage der Untersuchung an insgesamt 5 teilweise vorbehandelten Patienten mit unterschiedlichem Halslymphknotenstatus kamen die Autoren einer anderen zu dieser Thematik publizierten Arbeit im Jahr 1998 zu dem Schluss, dass die Sentinel Lymphonodektomie bestimmten Patienten vorbehalten und insgesamt nur bei Karzinomen im Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx durchführbar sei [40]. Ebenfalls in diesem Jahr zeigten Pitman und Mitarbeiter [50] anhand einer Untersuchung von 16 Patienten mit unterschiedlichem Halslymphknotenstatus, dass den erstdrainierenden Lymphknoten nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

In der Publikation der Arbeitsgruppe von Shoaib [59] zum Nachweis des Sentinel Node mittels Tracer- und Farbstoffapplikation wurde ein histologisch nicht repräsentativer Sentinel Node in 46,2% der untersuchten Fälle gefunden.

Wenngleich die in den darauf folgenden Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen publizierten Untersuchungen [77-79] keine abschließende Beurteilung zum Stellenwert der Sentinel Node Biopsie beim Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes zulassen, deuten die frühen Ergebnisse zu leicht exponierbaren Tumoren der vorderen Mundhöhle [13,63,64] auf eine mögliche Relevanz dieses neuen Diagnostik- und Therapiekonzeptes auch bei vorgenannter Tumorentität.

Grundlage dieses Konzeptes ist die Überlegung, dass die Metastasierung eines malignen Tumors über einen erstdrainierenden Lymphknoten im Abflussgebiet des Primärtumors, dem so genannten „Sentinel Node“ (Wächterlymphknoten), verläuft und von diesem ausgehend die weitere lymphogene Metastasierung erfolgt. Das Vorhandensein eines solchen erstdrainierenden Lymphknotens im Abflussgebiet des Primärtumors lässt im Frühstadium der lymphogenen Metastasierung die erste Metastase in diesem Lymphknoten erwarten. Um den Sentinel Node darzustellen, kann entweder eine alleinige Farbstoffinjektion (Blue Dye), die alleinige Applikation eines an Technetium gekoppelten Radiopharmazeutikums, dessen Anreicherung intraoperativ mittels einer Gamma-Sonde nachgewiesen werden kann oder durch eine Kombination beider Verfahren erfolgen. Nur wenn der Sentinel Node eine metastatische Absiedlung zeigt, würde eine Neck Dissection durchgeführt.

Zum lymphogenen Metastasierungsprozess penetrieren die Tumorzellen von Plattenepithelkarziomen die Wandung der initialen Lymphgefäße, die gekennzeichnet ist durch eine fehlende oder für diskontinuierlich ausgebildete Basalmembran [19]. Die Tumorzellen gelangen mit dem Lymphfluss in den subkapsulären Sinus der sie drainierenden Lymphknoten, wo sie aus letztlich noch nicht ausreichend geklärten Gründen verharren können und mit der Formation einer Kolonie an dieser Stelle beginnen [11,21]. Diese erste metastatische Absiedlung bleibt im Idealfall für das Sentinel Node Konzept zu-

nächst auf den erstdrainierenden Lymphknoten eines Primärtumors beschränkt. Die vorgenannte klinische Beobachtung des isolierten, initialen metastatischen Befalles des erstdrainierenden Lymphknotens bildet somit die Grundlage für das zur Zeit intensiv diskutierte diagnostische und therapeutische Konzept der so genannten Sentinel Node Biopsie.

Das übliche Verfahren, wie es auch beim Mammakarzinom und Melanomen angewandt wird, sieht die intra- oder peritumorale Injektion eines Tc-99m markierter Radiotracers am Tag vor der Operation vor. Nachfolgend wird der Lymphabfluss in planaren Szintigrammen unter der Doppeldetektorkamera nach bestimmten Zeitintervallen aufgenommen (sog. dynamische Lymphszintigraphie) und der erstdrainierende Lymphknoten, der so genannte Wächterlymphknoten oder Sentinel Node, auf der Haut markiert. Am folgenden Tag wird mittels einer Gamma-Sonde transkutan erneut die Lage des Sentinel Node verifiziert und dieser über einen kleinen Hautschnitt entfernt. Bei nachgewiesener Tumorfreiheit des Sentinel Node in der Schnellschnittdiagnostik wird beim Mammakarzinom mittlerweile vielfach auf eine umfangreiche Lymphknotenausräumung verzichtet. Hierdurch ist nicht nur eine Reduktion der operationsbedingten Morbidität und eine Erhöhung der individuellen Lebensqualität, sondern auch eine Senkung der Behandlungskosten möglich.

Somit sieht das klassische Konzept der Sentinel Node Biopsie, wie es beim Mammakarzinom [33] und Melanom [36] praktiziert wird, also eine prätherapeutische dynamische Lymphszintigraphie zur präoperativen Lokalisationsbestimmung des Wächterlymphknotens vor. Aufgrund des meist ausreichenden Abstandes der Injektionsstelle (Primärtumor) zur erstdrainierenden Lymphknotenstation ist bei diesen Tumorentitäten in der Regel eine transkutane Lokalisationsbestimmung des Sentinel Node mit Hilfe einer Gamma-Sonde möglich. Dies ermöglicht es dem Chirurgen mittels eines kleinen Hautschnittes über der vom Nuklearmediziner markierten Stelle den Radiopharmakon anreichernden Sentinel Node aufzusuchen und zu entfernen [30,67].

Bedingt durch vor allem anatomische Besonderheiten kann durch die Streustrahlung der Primärinjektionsstelle eine Verfälschung der mittels der verwen-



deten Gamma-Sonden in situ gemessenen intranodalen Aktivitätsanreicherung nicht in allen Fällen sicher ausgeschlossen werden. Zum anderen ergibt sich durch die Nähe vieler kleiner und teilweise unmittelbar benachbarter Lymphknoten das Problem, dass insbesondere tiefer liegende Lymphknoten oder eng benachbart lokalisierte Lymphknoten in ihrer Radiopharmakaanreicherung transkutan oder auch in der Nähe zum Primärtumor nicht immer sicher voneinander abgegrenzt werden können. Da der Wert dieses neuen Diagnostik- und Therapieverfahrens unmittelbar an die Nachweissicherheit des tatsächlichen Sentinel Node gebunden ist, stellt die vorbeschriebene Notwendigkeit eine immense Herausforderung an die Nachweisteknik des Wächterlymphknotens im Kopf-Hals-Bereich dar [79].

Für eine mit der Gammasonde durchgeführte transkutane Messung am Hals mit der Intention, den maximal anreichernden Lymphknoten entsprechend seiner intranodalen Aktivitätsanreicherung sicher zu detektieren, sind einige das Messsystem betreffende Kriterien obligat.

Ein aktivitätsanreichernder Lymphknoten sollte auch im Gewebe zu selektieren sein, das selbst mit Radioaktivität beladen ist. Die von der Injektionsstelle ausgehende Streustrahlung darf die Lokalisation des zu detektierenden Lymphknotens nicht verfälschen. Liegen mehrere Lymphknoten in der direkten Umgebung des Sentinel Node, muss eine klare Unterscheidung zwischen Nicht-Sentinel und Sentinel Node gewährleistet sein. Die Ortsauflösung in dieser Messanordnung muss daher eine exakte Trennung zwischen zwei Lymphknoten zulassen.

Weiterhin resultiert aus der engen räumlichen Beziehung zwischen Primärtumor und den Lymphknotenstationen eine erhebliche Beeinflussung der Messung durch die von der Injektionsstelle ausgehende Streustrahlung. Demnach kann eine eindeutige Zuordnung der gemessenen Aktivität nicht ausnahmslos gewährleistet werden. Der Versuch, die Injektionsstelle mit einer Bleiplatte abzuschirmen [12,54,59,85] ist aufgrund der anatomischen Gegebenheiten für tiefe oropharyngeale oder laryngeale Karzinome nicht und für im Bereich

der Mundhöhle lokalisierte Tumore in der Regel nur unvollständig möglich [78].

Eine extrakorporale Kontrollmessung der in der Hauptdrainageregion eines Primärtumors lokalisierten Lymphknoten erscheint zum Nachweis eines intranodalen Aktivitätsnachweises des Radiopharmakons als möglicher Ansatz zur Erhöhung der Sicherheit bei der Identifikation des einen Primärtumor erstdrainierenden Lymphknotens. Hierfür bieten sich in der Praxis zwei Möglichkeiten an. Die intraoperativ im Rahmen einer Neck dissection mittels der verwendeten Gamma-Sonde identifizierten Lymphknoten in der Hauptdrainageregion des Primärtumors können zum einen extrakorporal erneut mit Hilfe der Gamma-Sonde hinsichtlich ihrer Aktivitätsanreicherung untersucht werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit, die entnommenen Lymphknoten in einem sog. Mehrkanalmessplatz einer separaten Kontrollmessung zuzuführen. Die Spektroskopie ermöglicht die exakte Identifikation der Energie der emittierten Gammastrahlung und der Aktivität im zu untersuchenden Lymphknoten, wie es routinemäßig bei der Aktivitätsbestimmung von Wasserproben oder Nahrungsmitteln durchgeführt wird [39]. Die automatische Subtraktion des Nulleffektes von der über einer definierten Zeit gemessenen Zerfallsrate des zu untersuchenden Isotopes gewährleistet die sichere objektive Erfassung einer intranodalen Radiopharmakonanreicherung.

Des Weiteren stellt sich die Frage nach dem optimalen Volumen der zu injizierenden Tracersubstanz. Die Applikation eines zu großen Volumens führt durch eine unphysiologische Erhöhung des interstitiellen Druckes nicht nur zu einem zusätzlicheren Abfluss in ein der Hauptabflussregion benachbartes Nebendrainagegebiet, sondern auch zur Anreicherung des Radiopharmakons in multiplen, für die erstdrainierenden Lymphknotenstationen nicht mehr repräsentativen Lymphknoten. Im Hinblick auf das klassische Gesetz der Lymphologie nach Mascagni, nach dem die Lymphe durchschnittlich 8 Lymphknoten passiert, bevor sie wieder ins venöse Blutsystem gelangt, muss es das vorrangliche Ziel sein, bei der Sentinel Lymphonodektomie die Anzahl der Radiopharmakon speichernden Lymphknoten auf eine möglichst geringe Anzahl repräsentativer erstdrainierenden Lymphknoten zu reduzieren. Die generelle

Darstellung und Entnahme allein des höchstanreichernden Lymphknotens, welcher klassisch als Sentinel Node definiert ist, erscheint angesichts des Verteilungsmusters auch hinsichtlich der Kollateralbildung initialer Lymphgefäße im Kopf-Hals-Bereich nicht ausreichend repräsentativ. So kann ein Primärtumor aufgrund seiner Lokalisation unzweifelhaft in zwei oder sogar mehr benachbarte Lymphabflussgebiete drainieren und somit mehrere erstdrainierende Lymphknoten besitzen.

Darüberhinaus illustrieren die im Rahmen dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse eine Eignung dieses Verfahrens zum Nachweis einer klinisch okkulten Metastase auch bei ohne Narkoseverfahren nicht zugänglichen pharyngealen und laryngealen Karzinomen. Im Gegensatz zu dem beim malignen Melanom und Mammakarzinom praktizierten Vorgehen würde im vorliegend untersuchten Patientenkollektiv auf eine präoperative Lymphszintigraphie verzichtet.

Vielmehr erscheinen die auf der Modifikation zu einem rein intraoperativen Nachweisverfahren erhobenen Ergebnisse des am chirurgisch eröffneten Hals durchgeführten Sentinel Node Nachweises beim klinisch vermuteten N0-Hals vielversprechend [20,77-79,81].

So repräsentierte der intraoperativ identifizierte tumorfrei Sentinel Node bei insgesamt 84 der 112 Patienten mit klinischem N0-Hals den tatsächlichen lymphogenen Metastasierungstatus. Hervorzuhaben ist der histologische Nachweis einer isolierten Tumormetastase im intraoperativ identifizierten maximal Radiopharmakon anreichenden Sentinel Node bei insgesamt 24 Patienten, die in der pathohistologischen Gesamtgutachtung daraufhin als N1 klassifiziert wurden. Zusätzlich wurde bei 4 Patienten eine Mikrometastase im Sentinel Node nachgewiesen. Bei ansonsten metastasenfreiem Neck dissection Präparat wurden diese Patienten histopathologisch als pN1(mi) bewertet [78].

Im Abhängigkeit von der Gefahr, in ein der Hauptabflussregion benachbartes Drainagegebiet zu injizieren und aufgrund des engen räumlichen Nebeneinanders unterschiedlicher Lymphabflussgebiete im Kopf-Hals-Bereich wurden

zusätzlich zum maximal Radiopharmakon anreichernden Sentinel Node alle Lymphknoten, die Radiopharmakon akkumulierend waren, separat histologisch aufgearbeitet, um den Stellenwert des Sentinel Node Konzeptes für die gesamte Tumorentität zu analysieren.

Hier kann die in der Marburger Arbeitsgruppe entwickelte intraoperative Injektionstechnik aufgrund der besseren Exponierbarkeit der Primärtumors und der fehlenden, störenden Eigenaktivität des Patienten (z.B. Würgereiz, Zungenmotilität) unmittelbar zur Steigerung der Aussagekraft beitragen. Der limitierende Faktor bei vorgenanntem Vorgehen ist in der Exponierbarkeit des kaudalen Tumorrands zu sehen. Hier kann durch die Verwendung eines Venenpunktionbestecks (Venofix<sup>®</sup>, 23G, 0,65 x 20 mm, Braun, Melsungen), zur Tracerapplikation möglicherweise die Präzision der Injektion erhöht werden.

Ungeachtet der Einhaltung aller zuvor angesprochenen Aspekte ist die Identifikation von Sentinel Nodes, die nicht für den lymphogenen Metastasierungsstatus repräsentativ sind, beim Plattenepithelkarzinom der oberen Luft- und Speisewege ebenso wie auch bei anderen Tumorentitäten nicht vermeidbar [24,31,33].

Die in der vorliegenden Untersuchung erhobene falsch-negativ Rate von 1,79% bezieht sich auf 2/112 Patienten mit klinischem N0-Hals, bei denen im Rahmen der histologischen Aufarbeitung der Sentinel Node eine Lymphknotenmetastase gefunden wurden. Bei dem einen Patienten (Oropharynx) lag hierbei eine kapselüberschreitend wachsende Lymphknotenmetastase vor. Im anderen Fall (Hypopharynx) lagen die metastastisch befallenen Lymphknoten in einer untypischen Metastasierungsregion (präalaryngeal). Letzgenannte Beobachtung unterstreicht, dass trotz relativ konstanter Drainagerichtungen im Kopf-Hals-Bereich in Einzelfällen eine große Variabilität bestehen kann. Die für die kranialen Hypopharynxabschnitte zu erwartende Drainage verläuft über 3 bis 6 durch den lateralen Teil der Membrana thyrohyoidea nahe der Arteria laryngea superior ziehende Kollektoren zu den Nodi lymphatici cervicales profundi der Level IIA und III [48]. Demgegenüber ist die initiale Metastasierung in einen präalaryngeal lokalisierten Lymphknoten in der Regel aus der Region

des Petiolus, der vorderen Kommissur und der Subglottis zu erwarten [14]. Demnach lag bei dem diskutierten retrocricoidal lokalisierten Karzinom eine von der Regel abweichende Lymphdrainage vor, die trotz Radiotracerapplikation unerkannt blieb.

In Übereinstimmung mit der Literatur [8] illustriert das Ergebnis des zweiten Patienten, dass aus einem fortgeschrittenen intranodalen Tumorwachstum, teilweise mit kapselüberschreitendem Metastasenwachstum, eine deutliche Verminderung der Radiopharmakonaufnahme und -speicherung bis hin zu einem völligen Verlust der nodalen Speicherkapazität resultiert. Entsprechend war auch nur bei 16 der 30 untersuchten Patienten mit klinisch fortgeschrittener lymphogener Metastasierung intraoperativ ein Sentinel Node nachweisbar. Von diesen 16 Fällen enthielt der identifizierte Sentinel Node bei 8 Patienten eine Metastase, wohingegen bei den übrigen 8 Patienten ein tumorfreier Sentinel Node trotz fortgeschrittener lymphogener Metastasierung vorlag. Da die Identifikation histologisch nicht repräsentativer Wächterlymphknoten nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sollte bei klinisch vermuteter lymphogener fortgeschrittener Metastasierung demzufolge ipsilateral auf ein Sentinel Lymphonodektomie verzichtet werden. Möglicherweise kann diesem Verfahren jedoch eine Bedeutung beim kontralateralen klinischen N0-Hals zukommen [77,79]. An dieser Stelle darf jedoch der kritische Hinweis nicht fehlen, dass das Phänomen des perinodalen Wachstums keinesfalls nur auf diejenigen Fälle zutrifft, bei denen eine fortgeschrittene Metastasierung besteht. Vielmehr können in Übereinstimmung mit unserem Patienten kleine, klinisch nicht suspekten Lymphknoten ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum mit hieraus resultierender, fehlender Radiopharmakonanreicherung aufweisen [14,16].

Ungeachtet der dargelegten Limitierungen, derer sich der Chirurg bei der Durchführung und insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse immer bewusst sein muss, sprechen die in der vorgelegten Promotionsschrift erhobenen Befunde für eine Eignung des intraoperativen Nachweises radioaktiv markierter Wächterlymphknoten zur Identifikation einer okkulten Metastasie-

rung bei unterschiedlich lokalisierten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx [78].

Die im Rahmen der Untersuchungen von 112 Patienten mit einem klinischen N0-Hals nachgewiesene okkulte Metastasierung von 25% steht im Einklang in der Literatur, wonach das Ausmaß der okkulten Metastasierung bei Kopf-Hals-Karzinomen mit Werten bis zu 25% anzunehmen ist [55,70].

Die Wertigkeit des vorgenannten Diagnostikkonzeptes findet auch darin ihre Bestätigung, dass im Falle des klinischen Verdachtes für das Vorliegen einer isolierten Lymphknotenmetastase, einem sog. klinischen N1-Hals, in 9/11 Fällen der klinisch suspekten Lymphknoten intraoperativ die höchste Traceranreicherung aufwies und entsprechend als Sentinel Node klassifiziert wurde. Bei allen neun Patienten wurde die klinische Verdachtsdiagnose histologisch bestätigt (pN1). Interessant ist ein Fall, bei dem der klinisch suspekten, 1,5 cm große Sentinel Node repräsentativ für das komplette Neck dissection Präparat tumorfrei war (pN0). Fasst man vor diesem Hintergrund die Ergebnisse zu den 123 Patienten mit klinischem N0- und N1-Hals zusammen, so konnte bei 121/123 Patienten aufgrund der histologischen Untersuchung der Wächterlymphknoten der korrekte Halslymphknotenstatus vorausgesagt werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 98% mit einer falsch-negativen Rate von 1,63%.

Die im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit ermittelten Lymphabflussrichtungen stellen keinesfalls neue Erkenntnisse dar. Sie verdeutlichen aber, dass sich die vorgestellte Technik nicht nur in den Fällen eines Metastasenachweises beim pN1-Hals bewährt hat, sondern auch hinsichtlich des ermittelten Lymphabflusses repräsentativ ist. Somit unterstreichen sie die Validität des Verfahrens, dessen Ereignisse mit den klassischen Vorstellungen zum regionären Lymphabfluss übereinstimmen [42]. Bei 23 Patienten mit einem klinischen N0-Hals drainierten Karzinome der vorderen Mundhöhle in aller Regel in eine maximal Radiopharmakon anreichernde, erstdrainierende Lymphknotenstation in Level I und Level II. Die detaillierte Analyse auch der beiden zusätzlich resezierten, geringer Radiopharmakon anreichenden Lymphknoten zeigte weiterhin eine Lymphdrainage auch in Level III. Der für

das vorliegende Patientengut beschriebene überwiegende Abfluss aus mobiler Zunge in Level II statt in Level I erklärt sich aus der Patientenauswahl.

Karzinome des Oropharynx wiesen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen erstdrainierenden Lymphknoten in Level II auf. Tiefsitzende Oropharynxkarzinome zeigten demgegenüber eine initiale Metastasierung in eine erstdrainierende Lymphknotenstation der Regio III. Wenngleich diese Ergebnisse eine okkulten Metastasierung oropharyngealer Karzinome insbesondere in die Lymphknotengruppe des Level II vermuten lassen, unterstützen die hier erhobenen Befunde die klinische Beobachtung, dass bei unvollständiger Ausräumung des Level II, insbesondere in diesem Bereich regionale Rezidive, mit dann deutlich reduziertem Langzeitüberleben, zu erwarten sind [28].

Bezogen auf alle 342 intraoperativ identifizierten und detailliert analysierten Wächterlymphknoten, waren insgesamt 31 (9%) Lymphknoten in Level I lokalisiert, in Level II lagen 218 (64%) Lymphknoten. Insgesamt 76 (22%) Lymphknoten wurden in Level III und 7 (3%) Lymphknoten in Level IV gefunden. Die relativ geringe Rate an Sentinel Node in Level I erklärt sich dabei vor allem durch den geringen Anteil an Karzinomen der vorderen Mundhöhle.

Die kritische Analyse dieser Ergebnisse zeigte, dass die für Karzinome im Bereich der hinteren Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx dominierenden Hauptmetastasierungsregion in Level II und weniger in Level III lokalisierten Lymphknoten besteht. Dementsprechend ist zu erwarten, dass bei der Ausräumung dieser beiden Halslymphknotenlevel ein Großteil der klinisch okkulten Metastasen erfasst werden kann. Diese anhand der hier vorgestellte Daten untermauerte Annahme, könnte im Umfeld der kontroversen Diskussion unter Einbeziehung des Sentinel Node Konzeptes möglicherweise dazu beitragen, die Sicherheit im Falle einer limitierteren Form der selektiven Neck dissection zu erhöhen.

So erlaubt die im Rahmen dieser Promotionsschrift vorgestellte intraoperative Nachweismethode in einem sehr hohen Prozentsatz die Identifikation der repräsentativen, einen Primärtumor erstdrainierenden Wächterlymphknoten.

Dies bezieht sich auf alle exponierbaren pharyngealen und laryngealen T1-T2-Karzinome sowie T1-T2-Karzinome (in den mittleren oder auch hinteren Abschnitt reichenden) der Mundhöhle. Eingeschlossen sind weiterhin T3-Glottiskarzinome.

#### **5.4 Feinnadelpunktion (FNP)**

Zur Verbesserung der Aussagekraft bei der Beurteilung zervikaler Raumforderungen wurde in den letzten Jahren die Sonographie zunehmend mit einer Punktionszytologie kombiniert.

Der Nutzen der sonographisch-kontrollierten FNP wurde auch in anderen Untersuchungen für unterschiedliche Tumorentitäten bestätigt [5,44,82]. Zudem ist die Feinnadelpunktion eine einfache diagnostische Methode. Sie ist rasch verfügbar und kostengünstig, ambulant durchführbar, für den Patienten wenig belastend und kann im Bedarfsfall leicht wiederholt [84]. Gegenüber der palpationsgesteuerten Punktion liegt der Vorteil der sonographisch-Kontrollierten FNP darin, dass die Raumforderung sicher unter Sicht punktiert werden kann. Dies ist vor allem dann bedeutsam, wenn Raumforderungen klein und in tieferen Halsschichten lokalisiert sind und palpatorisch nicht erfasst werden können [74]. Lymphknoten mit einer Größe von teilweise unter 0,5 cm im Durchmesser oder sehr nah an den Gefäßen liegende Lymphknoten können gezielt punktiert werden [56]. Des Weiteren lässt sich differenzieren, ob das Zellaspirat aus einem soliden oder aus einem zystischen Anteil des Lymphknotens gewonnen wird, was insbesondere bei nekrotischen Lymphknotenmetastasen von großer diagnostischer Bedeutung sein kann. Ausserdem ist die sonographisch kontrollierte Punktion grundsätzlich mit jedem Schallkopf möglich.

Die diagnostische Aussagekraft der FNP beschränkt sich häufig auf die Unterscheidung zwischen maligne und benigne. Für die Planung des weiteren Vorgehens, diagnostisch wie auch therapeutisch, ist diese Aussage in den meisten Fällen jedoch ausreichend.



Die Komplikationsrate der FNP ist gering [76,84]. Durch die sonographische Kontrolle kann die versehentliche Punktion von Gefäßen mit nachfolgender Hämatombildung in der Regel vermieden werden. Besondere Vorsicht ist allerdings bei Gerinnungsstörungen oder medikamentöser Antikoagulation geboten [34]. Infektionen sind selten, so dass eine prophylaktische Antibiotikagabe nicht erforderlich ist.

Die Indikation zur FNP sollte bei der besprochenen Tumorentität großzügig gestellt werden, da sich hindurch die diagnostische Trefferquote deutlich steigern lässt [43]. Da kleine Lymphknoten hinsichtlich ihrer Dignität mit Hilfe der Sonographie alleine nicht sicher beurteilt werden können und die farbkodierte Dupluxsonographie bei kleinen Lymphknoten nicht hilfreich ist [65], kommt in diesen Fällen der sonographisch-gesteuerten FNP eine besondere Bedeutung zu.

Basierend auf der histologischen Untersuchung der Halslymphknoten konnte im vorliegend analysierten Krankengut bei 36 von 42 Patienten der korrekte Lymphknotenstatus vorausgesagt werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 54% bzw. einer Spezifität von 100%, während in der Literatur für die sonographisch-kontrollierte FNP bei klinischem N0-Hals Werte zwischen 44-73% bzw. 100% angegeben werden [4,15,51,58,61,69,84].

## **5.5 Kapselruptur**

Die extrakapsuläre Karzinomausdehnung ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches [58].

Der Nachweis eines extranodalen Wachstums zeigt ein dreifach erhöhtes Risiko (6,7% beim Fehlen des extrakapsulären Wachstums) für die Entwicklung von Fernmetastasen [84].

Drei der untersuchten Patienten mit extrakapsulärer Karzinomausdehnung zeigten eine Fernmetastasierung. Der Primärtumor befand sich in einem Fall im supraglottischen Bereich, im zweiten Fall am Zungengrund und im dritten Falle im Bereich des Sinus piriformis.

Mit zunehmendem Lymphknotendurchmesser steigt die Häufigkeit des extrakapsulären Wachstums [18], allerdings kann extrakapsuläres Wachstum auch bei sehr kleinen Lymphknoten nachgewiesen werden [27,84].

## 6. Zusammenfassung

Der Stellenwert der Sentinel-Node-Diagnostik wird in der Kopf-Hals-Onkologie immer noch kontrovers diskutiert. Vor diesem Hintergrund wurde anhand eines 153 Patienten umfassenden Kollektives, das in der Marburger Univ.-HNO- Klinik im Zeitraum von April 1998 bis April 2007 mit diesem Verfahren diagnostiziert wurde, die Wertigkeit der Sentinel Node Diagnostik bei Patienten mit Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege analysiert.

Bei 139 (90%) der untersuchten Patienten wurde mindestens ein Sentinel Node nachgewiesen. Im Falle eines klinischen N0-Halses wurden bei 112 Patienten 342 Sentinel Nodes identifiziert. Bei den 11 Patienten mit einem N1-Hals bzw. bei den 30 Patienten mit N2-Hals erfolgte der Nachweis von insgesamt 21 bzw. 45 Sentinel Nodes. Bezogen auf alle 342 intraoperativ identifizierten und analysierten Sentinel Nodes beim N0-Hals, waren 31 Lymphknoten (9%) in Level I lokalisiert. In Level II lagen 218 Lymphknoten (64%), 76 Lymphknoten (22%) wurden in Level III und 7 (3%) Lymphknoten in Level IV gefunden. Bei Patienten mit klinischem N0- und N1-Hals wurden im Rahmen einer konventionell durchgeführten Neck dissection ein bis mehrere Sentinel Nodes identifiziert. Basierend auf den histologischen Untersuchungen der Präparate des Sentinel Nodes konnte über deren Identifizierung bei 121 von 123 Patienten der korrekte Halslymphknotenstatus bestimmt werden. Dies entspricht einer Sensivität von 98,37% mit einer falsch-negativ Rate von 1,63%. Bei 22 der 112 Patienten (19,64%) mit klinischem N0-Hals war der histologische Nachweis einer Metastase auf der ipsilateralen Seite möglich. Hierbei wurden 28 Sentinel Node Metastasen und 40 Nicht-Sentinel Node Metastasen identifiziert. Bei 9 der 11 Patienten (81,9%) mit klinischem N1-Hals wurden histologisch Metastasen gefunden. Insgesamt wurden 9 Sentinel Node Metastasen identifiziert, welche sich alle auf der ipsilateralen Seite fanden. Bei 20/30 (66,66%) Patienten mit fortgeschrittener lymphogener Metastasierung (N2) war histologisch eine Metastasenidentifikation möglich. Hierbei wurden insgesamt 9 Sentinel Node Metastasen und 79 Nicht-Sentinel Node Metastasen gefunden.

Bei 8 der vorerwähnten 112 Patienten (7,1%) mit klinischem N0-Hals war der histologische Nachweis einer regionsüberspringenden Metastase möglich. Insgesamt wurden 5 Sentinel Node Metastasen und 14 Nicht-Sentinel Node Metastasen identifiziert. Bei keinem der 11 Patienten mit klinischem N1-Hals wurden histologisch Metastasen auf der kontralateralen Seite gefunden. Bei 10/30 (36,6%) Patienten mit klinisch vermuteter fortgeschrittener lymphogener Metastasierung war histologisch eine Metastasenidentifikation auf der kontralateralen Seite möglich. Hier wurden insgesamt 3 Sentinel Node Metastasen und 36 Nicht-Sentinel Node Metastasen gefunden.

Bei 8 der 112 Patienten (7,14%) mit klinischem N0-Hals war der histologische Nachweis einer Mikrometastase auf der ipsilateralen Seite möglich. Weiterhin konnten Mikrometastasen identifiziert werden bei 2 der 11 Patienten (18%) mit klinischer N1-Situation sowie bei 4/30 (6,66%) Patienten mit klinisch vermuteter fortgeschrittener lymphogener Metastasierung. Es wurde insgesamt 11 Sentinel Node Mikrometastasen und 10 Nicht-Sentinel Node Mikrometastasen gefunden.

Die ermittelten Ergebnissen unterstützen die Vorgehensweise, bei klinisch vermuteter lymphogener ipsilateraler Metastasierung auf eine Sentinel Lymphonodektomie zu verzichten. Beim kontralateralen klinischen N0-Hals jedoch kann diesem Verfahren allerdings eine mögliche Bedeutung zugeschrieben werden. Hier sind weiterführende Untersuchungen erforderlich.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde weiterhin untersucht, ob der Feinnadel-punktionszytologie (FNP) ein möglicher Stellenwert im Diagnostikkonzept der lymphogenen Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs zukommt. Bei 42 Patienten (27,5%) ging eine präoperative Feinnadel-punktion von verdächtigen Lymphknoten voraus. Basierend auf der histologischen Untersuchung der Halslymphknoten konnte bei 36 von 42 Patienten der korrekte Lymphknotenstatus vorausgesagt werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 54% bzw. einer Spezifität von 100%, während in der Literatur für die sonographisch-kontrollierte FNP bei klinischem N0-Hals Werte zwischen 44-73% bzw. 100% angegeben werden.

Die erzielten Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Sentinel Node Nachweis auch in der sog. Kopf-Hals-Onkologie eine klinische Relevanz zukommt, deren tatsächliches Ausmaß in weiterführenden Untersuchungen zu definieren ist.

## 7. Literatur

[1] Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, Wong KT. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging* 2008; 8: 48-56.

[2] Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5: 33-41.

[3] Audet N, Beasley NJ, MacMillan C, Jackson DG, Gullane PJ, Kamel-Reid S. Lymphatic vessel density, nodal metastases, and prognosis in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 1065-70.

[4] Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Lameris JS, Harthoorn M, Verwoerd CD, Knegt P. Metastatic neck disease. Palpation vs ultrasound examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 689-90.

[5] Baek CH, Kim SI, Ko YH, Chu KC. Polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium tuberculosis* from fine-needle aspirate for the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. *Laryngoscope* 2000; 110: 30-4.

[6] Becker N. Cancer mortality and prevention in the European Union. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 370-4.

[7] Becker N. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg): *Deutscher Krebsatlas*. Berlin, Springer, 1997.

[8] Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*. 1998; 186:275-83.

[9] Busaba NY, Fabian RL. Extent of lymphadenectomy achieved by various modifications of neck dissection: a pathologic analysis. *Laryngoscope* 1999; 109: 212-5.

[10] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39:456-66.

[11] Carr I. Lymphatic metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1983; 2: 307-17.

[12] Chiesa F, Mauri S, Grana C, Tradati N, Calabrese L, Ansarin M, Mazzarol G, Paganelli G. Is there a role for sentinel node biopsy in early N0 tongue tumors? *Surgery* 2000; 128: 16-21.

[13] Civantos F, Zitsch R, Bared A. Sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 96: 330-6.

[14] Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002; 24: 258-61.

[15] Colnot DR, Quak JJ, Roos JC, van Lingen A, Wilhelm AJ, van Kamp GJ, Huijgens PC, Snow GB, van Dongen GA. Phase I therapy study of 186Re-labeled chimeric monoclonal antibody U36 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med* 2000; 41: 1999-2010.

[16] Croce A, Bianchedi M, Moretti A, Minni A. Il trattamento chirurgico delle adenopatie latero-cervicali da tumori maligni cervico-facciali. *G Chir* 1992; 13: 553-6.

[17] Debarbieux S, Duru G, Dalle S, Beatrix O, Balme B, Thomas L. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. *Br J Dermatol* 2007; 157: 58-67.

[18] Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, Fu YS, Calcaterra TC. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; 105: 669-74.

[19] Duenne AA, Werner JA. Functional anatomy of lymphatic vessels under the aspect of tumor invasion. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 82-9.

[20] Dunne AA, Kulkens C, Ramaswamy A, Folz BJ, Brandt D, Lippert BM, Behr T, Moll R, Werner JA. Value of sentinel lymphonodectomy in head and neck cancer patients without evidence of lymphogenic metastatic disease. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28: 339-44.

[21] Fajardo LF. Lymph nodes and cancer. A review. *Front Radiat Ther Oncol* 1994; 28: 1-10.

[22] Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol* 2006; 120: 87-92.

[23] Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suarez C, Medina JE, Kowalski LP, Johnson JT, Strome M, Rodrigo JP, Werner JA, Takes RP, Towpik E, Robbins KT, Leemans CR, Herranz J, Gavilan J, Shaha AR, Wei WI. Neck dissection: then and now. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33: 365-74.

[24] Ferwerda CC, Stadius Muller MG, Meijer S. The sentinel node concept in melanoma and breast cancer: relevancy and therapeutic consequences. *Acta Chir Belg* 2000; 100: 243-6.

[25] Fische U. *Lymphographische Untersuchungen über das zervikale Lymphsystem*. Karger, Basel, 1966.

[26] Ginter E. Recent trends in cancer mortality in the Slovak Republic and in Europe. *Neoplasma* 2000; 47: 68-72.



[27] Glanz H, Eichhorn T. Prognoserelevante pathohistologische Klassifikation von Halslymphknotenmetastasen (pN) laryngealer Karzinome. HNO 1989; 37: 481-4.

[28] Godden DRP, Ribeiro NFF, Hassanein K, Langton SG. Recurrent neck disease in oral cancer. J Oral Maxillofac Surg 2002; 60: 748-53; discussion753-5.

[29] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. V: Update 1998. Recent Results Cancer Res 1998; 152: 481-97.

[30] Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. Eur J Cancer 2005; 41: 238-43.

[31] Gutzmer R, Satzger I, Thoms K, Volker B, Mitteldorf C, Kapp A, Bertsch HP, Kretschmer L. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick ( or = 4 mm) melanomas. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6: 198-203.

[32] Heidelberg D. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Internet: <http://www.dkfz-heidelberg.de>

[33] Heuts EM, van der Ent FWC, Hulsewe KWE, Heeren PAM, Hoofwijk AGM. Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. Acta Chir Belg 2007; 107: 279-83.

[34] Hoft S, Maune S, Klutmann S, Bohuslavizki KH, Brenner W, Werner JA. Lymphoscintigraphy for detection of metastases in head and neck squamous

cell carcinoma. Eur J Lymph Rel Prob 1999; 7: 93-96.

[35] Hosemann W, Kuhnel T, Burchard AK, Werner JA. Histochemical detection of lymphatic drainage pathways in the middle nasal meatus. Rhinology 1998; 36: 50-4.

[36] Kilpatrick LA, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Use of sentinel lymph node biopsy for melanoma of the head and neck. Am Surg 2007; 73: 754-8; discussion 758-9.

[37] Klutmann S, Bohuslavizki KH, Höft S, Kröger S, Brenner W, Tinnemeyer S, Werner JA, Henze E. Lymphszintigraphie in Doppeltracertechnik bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Laryngorhinootologie. 1997; 76:740-744.

[38] Klutmann S, Bohuslavizki KH, Brenner W, Hoft S, Kroger S, Werner JA, Henze E, Clausen M. Lymphoscintigraphy in tumors of the head and neck using double tracer technique. J Nucl Med 1999; 40: 776-82.

[39] Knock T. Nachweis ionisierender Strahlung. MTA Dialog 2000; 4: 46-51.

[40] Koch WM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 455-9.

[41] Lechuga R, Mart\_n C, M\_guez I, Cajade J, Velez MLT. Estudio e incidencia del carcinoma de laringe en mujeres. Acta Otorrinolaringol Esp 2000; 51: 129-132.

[42] Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 1972; 29: 1446-9.

[43] Lohaus M, Hansmann J, Witzel A, Flechtenmacher C, Mende U, Reisser C. Ungewöhnlicher sonographischer Befund einer Epidermoidzyste. HNO

1999; 47: 737-40.

[44] Mancuso AA, Harnsberger HR, Muraki AS, Stevens MH. Computed tomography of cervical and retropharyngeal lymph nodes: normal anatomy, variants of normal, and applications in staging head and neck cancer. Part II: pathology. *Radiology* 1983; 148: 715-23.

[45] Marrazzo A, Taormina P, Gebbiab V, David M, Riili I, Lo Gerfo D, Casa L, Noto A. Is sentinel lymph node biopsy more accurate than axillary dissection for staging nodal involvement in breast cancer patients? *Chir Ital* 2007; 59: 693-9.

[46] Menard JP, Extra JM, Jacquemier J, Buttarelli M, Lambaudie E, Bannier M, Brenot Rossi, I., Houvenaeghel G. Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009.

[47] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang H. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.

[48] Most A. Über den Lymphgefäßapparat von Kehlkopf und Trachea und seine Beziehungen zur Verbreitung krankhafter Prozesse. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie* 1900; 57: 199.

[49] Payoux P, Dekeister C, Lopez R, Lauwers F, Esquerre JP, Paoli JR. Effectiveness of lymphoscintigraphic sentinel node detection for cervical staging of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1091-5.

[50] Pitman KT, Johnson JT, Edington H, Barnes EL, Day R, Wagner RL, Myers EN. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;

124: 790-3.

[51] Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, Juillard G, Maddahi J, Phelps ME. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. 1994.

[52] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 751-8.

[53] Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. Otolaryngol Clin North Am 1998; 31: 639-55.

[54] Ross GL, Soutar DS, Shoaib T, Camilleri IG, MacDonald DG, Robertson AG, Bessent RG, Gray HW. The ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically N0 neck for patients with head and neck squamous cell carcinoma. Br J Radiol 2002; 75: 950-8.

[55] Schmitz S, Machiels J, Weynand B, Gregoire V, Hamoir M. Results of selective neck dissection in the primary management of head and neck squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266: 437-43.

[56] Schroder RJ, Maurer J, Hidajat N, Willam C, Hell B, Weber S, Vogl T, Felix R. Signalverstärkte farbkodierte Duplexsonographie reaktiv und metastatisch vergrößerter Lymphknoten. Rofo 1998; 168: 57-63.

[57] Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. Breast J 2002; 8: 124-38.

[58] Sessions DG. Surgical Pathology of Cancer of the Larynx and Hypopharynx. Laryngoscope. 1976; 86:814.

[59] Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, Robertson AG, Oliver R, MacDonald DG. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21: 728-33.

[60] Shpitzer T, Segal K, Schachter J, Hardoff R, Guttman D, Ulanovski D, Feinmesser R, Gutman H. Sentinel node guided surgery for melanoma in the head and neck region. *Melanoma Res* 2004; 14: 283-7.

[61] Stern WB, Silver CE, Zeifer BA, Persky MS, Heller KS. Computed tomography of the clinically negative neck. *Head Neck* 1990; 12: 109-13.

[62] Subramanian, S., Chiesa, F., Lyubaev, V., Aidarbekova, A., and V. Brzhezovskiy. The evolution of surgery in the management of neck metastases. 2007; 27: 309-16.

[63] Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, Hyodo I, Ogawa T, Hanai N, Ikeda A, Nagashima Y, Masui T, Hirakawa H, Nakashima T. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral Oncol* 2008; 44: 838-43.

[64] Tomifuji M, Shiotani A, Fujii H, Araki K, Saito K, Inagaki K, Mukai M, Kitagawa Y, Ogawa K. Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2568-75.

[65] Toriyabe Y, Nishimura T, Kita S, Saito Y, Miyokawa N. Differentiation between benign and metastatic cervical lymph nodes with ultrasound. *Clin Radiol* 1997; 52: 927-32.

[66] Uren RF, Howman-Giles R, Chung DKV, Morton RL, Thompson JF. The reproducibility in routine clinical practice of sentinel lymph node identification by pre-operative lymphoscintigraphy in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 899-905.

[67] Vaggelli L, Castagnoli A, Distante V, Orzalesi L, Cataliotti L, Cesco P. Lymphoscintigraphy and gamma probe tracing in detecting breast cancer lymph node involvement: can they replace axillary lymph node dissection? *Tumori* 2000; 86: 322-4.

[68] Van Deurzen CHM, Borgstein PJ, van Diest PJ. In-transit lymph node metastases in breast cancer: a possible source of local recurrence after Sentinel Node procedure. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1314-6.

[69] Van den Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 153-6.

[70] van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996; 106(8): 987-91.

[71] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.

[72] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.

[74] Warburg O, Wind F, Negelein E. Über den Stoffwechsel von Tumoren im Körper. *J Mol Med.* 1926; 5: 829-832.

[75] Wells KE, Rapaport DP, Cruse CW, Payne W, Albertini J, Berman C, Ly-

man GH, Reintgen DS. Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 591-4.

[76] Werner JA. Aktueller Standard der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumoren. *Eur Arch Otorhinolaryng (Suppl.)* 1998; : 1-85.

[73] Werner J, Schünke M, Lippert B, Koeleman-Schmidt H, Gottschlich S, Tillmann B. Das laryngeale Lymphgefäßsystem des Menschen: Eine morphologische und lymphographische Untersuchung unter klinischen Gesichtspunkten. *HNO. Hals-, Nasen-, Ohrenärzte*. 1995; 43:525-531.

[77] Werner JA, Dunne A, Ramaswamy A, Brandt D, Kulkens C, Folz BJ, Moll R, Lippert BM. Das Sentinel Node Konzept bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege - eine kritische Analyse an 100 Patienten. *Laryngorhinootologie* 2002; 81: 31-9.

[78] Werner JA, Dunne A, Ramaswamy A, Folz BJ, Lippert BM, Moll R, Behr T. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer* 2002; 87: 711-5.

[79] Werner JA, Dunne AA, Brandt D, Ramaswamy A, Kulkens C, Lippert BM, Folz BJ, Joseph K, Moll R. Untersuchungen zum Stellenwert der Sentinel Lymphonodektomie bei Karzinomen des Pharynx und Larynx. *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 663-70.

[80] Werner JA, Dunne AA, Lippert BM. Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen. Teil 2. Neck dissection beim klinischen NO-Hals. *HNO* 2002; 50: 370-8; quiz 378-9.

[81] Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Folz BJ, Brandt D, Kulkens C, Moll R, Lippert BM. Number and location of radiolabeled, intraoperatively identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 91-6.

[82] Werner JA. Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. *Onkologie*

und Differenzialdiagnostik. Springer Verlag 2002;.

[83] Werner JA. Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem der oberen Luft- und Speisewege. Aachen: Shaker 1995; : 1-152.

[84] Werner JA. Lymphknotenerkrankungen Im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik. Springer, 2002; 246-50,301.

[85] Zitsch RP3, Todd DW, Renner GJ, Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122(5): 662-6.



## 8. Anhang

Tabelle 19: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node Metastasen (N0-Hals)

| <b>Tumor-lokalisierung</b>                              | <b>Lokalisation<br/>SN<br/>Metastasen</b> | <b>Perinodales<br/>Wachstum der<br/>SN Metasta-<br/>sen</b> | <b>Lokalisation<br/>Nicht-SN<br/>Metastasen</b>           | <b>Perinodales<br/>Wachstum der<br/>Nicht-SN<br/>Metastasen</b> |
|---|---|---|---|---|
| <b>vordere<br/>Mundhöhle<br/>(n=5)</b>                  | 3x Level I<br>4x Level II                 | Nein<br>1x ja   | 3x Level II<br>1x Level IV                                | ja<br>nein  |
| <b>hintere<br/>Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=10)</b> | 13x Level II<br>1x Level III              | 4x ja<br>Nein   | 3x Level I<br>14x Level II<br>2x Level III<br>1x Level IV | nein<br>1x ja<br>nein<br>nein                                   |
| <b>Larynx<br/>(n=5)</b>                                 | 2x Level II<br>3x Level III               | Nein<br>1x ja   | 1x Level II<br>4x Level III<br>5x Level IV<br>6x Level V  | ja<br>1x ja<br>nein<br>ja                                       |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=2)</b>                            | 1x Level II<br>1x Level III               | Nein<br>nein  | -   | -   |

Tabelle 20: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node Metastasen (N1-Hals)

| <b>Tumorlokalisierung</b>                          | <b>Lokalisation<br/>SN-<br/>Metastasen</b> | <b>Perinodales<br/>Wachstum der<br/>SN<br/>Metastasen</b> | <b>Lokalisation<br/>Nicht-SN<br/>Metastasen</b> | <b>Perinodales<br/>Wachstum der<br/>Nicht-SN<br/>Metastasen</b> |
|--|--|---|---|---|
| <b>vordere Mundhöhle<br/>(n=2)</b>                 | 2x Level III                               | nein  | -   | -   |
| <b>hintere Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=3)</b> | 1x Level I<br>3x Level II                  | nein<br>1 x ja  | -   | -   |
| <b>Larynx<br/>(n=2)</b>                            | 2x Level II                                | 1 x ja  | -   | -   |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=1)</b>                       | 1x Level III                               | ja  | -   | -   |

Tabelle 21: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node Metastasen (N2-Hals)

| <b>Tumor-lokalisierung</b>                     | <b>Lokalisation SN-Metastasen</b> | <b>Perinodales Wachstum der SN Metastasen</b> | <b>Lokalisation andere LK-Metastasen</b>                               | <b>Perinodales Wachstum der Nicht-SN Metastasen</b> |
|--|-----------------------------------|---|--|---|
| <b>vordere Mundhöhle (n=4)</b>                 | 1x Level II                       | ja  | 4x Level II<br>5x Level III<br>1x Level IV<br>3x Level V               | 3x ja<br>3x ja<br>nein<br>ja                        |
| <b>hintere Mundhöhle/<br/>Oropharynx (n=4)</b> | 2x Level II<br>1x Level III       | ja<br>ja                                      | 4x Level I<br>12x Level II<br>6x Level III<br>4x Level IV              | ja<br>9x ja<br>4x ja<br>2x ja                       |
| <b>Larynx (n=6)</b>                            | 2x Level III<br>2x Level IV       | nein<br>nein                                  | 5x Level I<br>6x Level II<br>3x Level III<br>2x Level IV<br>1x Level V | nein<br>5x ja<br>1x ja<br>ja<br>ja                  |
| <b>Hypopharynx (n=6)</b>                       | 1x Level IV                       | ja  | 6x Level II<br>9x Level III<br>3x Level IV<br>5x Level V               | 5x ja<br>8x ja<br>ja<br>3x ja                       |

Tabelle 22: Lokalisation und Ergebnisse der Feinnadelpunktion bzw. der Neck dissection  
(N0-Hals)

| <b>Tumor-<br/>lokalisation</b>                         | <b>Ort der FNP</b> | <b>Ergebnis<br/>der FNP</b> | <b>Ort der<br/>ND</b> | <b>ND-<br/>Ergebnis</b> | <b>Ort der<br/>Metastasen</b> |
|--|--------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>vordere<br/>Mundhöhle<br/>(n=5)</b>                 | Regio I re.        | neg.                        | Hals bds.             | pos.                    | Regio I re.                   |
|  | Hals re.           | neg.                        | Hals re.              | neg.                    | -                             |
|  | Hals bds.          | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |
|  | Hals bds.          | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |
|  | Hals li.           | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |
| <b>hintere<br/>Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=7)</b> | Hals li.           | neg.                        | Hals li.              | neg.                    | -                             |
|  | Regio I re.        | neg.                        | Hals re.              | neg.                    | -                             |
|  | Hals re.           | neg.                        | Hals li.              | neg.                    | -                             |
|  | Hals re.           | neg.                        | Hals re.              | neg.                    | -                             |
|  | Regio I re.        | neg.                        | Hals re.              | neg.                    | -                             |
|  | Hals re.           | neg.                        | Hals re.              | neg.                    | -                             |
|  | Regio I li.        | neg.                        | Hals li.              | neg.                    | -                             |
| <b>Larynx<br/>(n=9)</b>                                | Hals li.           | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |
|  | Regio II re.       | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |
|  | Regio I re.        | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |
|  | Regio III li.      | neg.                        | Hals bds.             | pos.                    | Regio III, IV li.             |
|  | Regio II li.       | neg.                        | Hals bds.             | pos.                    | Regio II li.                  |
|  | Regio III li.      | neg.                        | Hals bds.             | pos.                    | Regio III li.                 |
|  | Regio III li.      | neg.                        | Hals bds.             | pos.                    | Regio II li.                  |
|  | Hals re.           | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |
|  | Hals re.           | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=3)</b>                           | Regio I re.        | neg.                        | Hals re.              | neg.                    | -                             |
|  | Hals re.           | neg.                        | Hals re.              | pos.                    | Regio III re.                 |
|  | Hals re.           | neg.                        | Hals bds.             | neg.                    | -                             |

Tabelle 23: Lokalisation und Ergebnisse der Feinnadelpunktion bzw. der Neck dissection  
(N1-Hals)

| <b>Tumor-<br/>lokalisation</b>                         | <b>Ort der FNP</b>   | <b>Ergebnis der<br/>FNP</b>                  | <b>Ort der<br/>ND</b>   | <b>ND-<br/>Ergebnis</b>                      | <b>Ort der<br/>Metastasen</b>  |
|--|--|--|---|--|--|
| <b>vordere<br/>Mundhöhle<br/>(n=2)</b>                 | Regio III li.<br>Regio II re.  | pos.<br>pos.                                 | Hals bds.<br>Hals bds.  | pos.<br>pos.                                 | Regio III li.<br>Regio II re.  |
| <b>hintere<br/>Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=6)</b> | Regio III re.<br>Regio I re.<br>Regio II li.<br>Regio II li.<br>Regio II re.<br>Regio II re. | pos.<br>pos.<br>pos.<br>pos.<br>pos.<br>pos. | Hals bds.<br>Hals re.<br>Hals li.<br>Hals bds.<br>Hals bds.<br>Hals re. | pos.<br>pos.<br>pos.<br>pos.<br>pos.<br>pos. | Regio III re.<br>Regio I, II, III re.<br>Regio II, III li.<br>Regio II III li.<br>Regio II re.<br>Regio II re. |
| <b>Larynx<br/>(n=1)</b>                                | Regio II li.   | pos.   | Hals bds.   | pos.   | Regio II li.   |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=0)</b>                           | ---  | ---  | ---   | ---  | ---  |

Tabelle 24: Lokalisation und Ergebnisse der Feinnadelpunktion bzw. der Neck dissection  
(N2-Hals)

| <b>Tumor-<br/>lokalisation</b>                         | <b>Ort der<br/>FNP</b>                                      | <b>Ergebnis der<br/>FNP</b>  | <b>Ort der<br/>ND</b>                           | <b>ND-<br/>Ergebnis</b>      | <b>Ort der<br/>Metastasen</b>                                       |
|--|---|------------------------------|---|------------------------------|---|
| <b>vordere<br/>Mundhöhle<br/>(n=4)</b>                 | Regio II re.<br>Regio III li.<br>Regio I re.<br>Regio I re. | pos.<br>pos.<br>pos.<br>pos. | Hals bds.<br>Hals bds.<br>Hals re.<br>Hals bds. | pos.<br>pos.<br>pos.<br>pos. | Regio II,III re.<br>Regio III li.<br>Regio I re.<br>Regio I, II re. |
| <b>hintere<br/>Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(n=3)</b> | Regio III re.<br>Regio III li.<br>Regio II re.              | pos.<br>pos.<br>pos.         | Hals bds.<br>Hals bds.<br>Hals bds.             | pos.<br>pos.<br>pos.         | Regio III, IV re.<br>Regio III, IV li.<br>Regio I, II re.           |
| <b>Larynx<br/>(n=1)</b>                                | Regio III re.   | pos.                         | Hals bds.                                       | pos.                         | Regio 3,5 re.   |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=1)</b>                           | Regio III li.   | pos.                         | Hals li.  | pos.                         | Regio II, III, IV, V li.  |

Tabelle 25: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung bei 110/112 Pat. (N0-Hals)

|  | <b>Tumorlokalisation</b>     | <b>n=</b> | <b>post<br/>N-Status</b>        | <b>Histologie SN</b>                                    |
|--|------------------------------|-----------|---------------------------------|---|
| <b>vordere<br/>Mundhöhle<br/>(23)</b>                    | Oberlippe                    | 1         | 1x pN1                          | 1x Makrometastase                                       |
|  | Unterlippe                   | 3         | 3x pN0                          | 3x Tumorfrei  |
|  | Mundboden                    | 12        | 9x pN0<br>3x pN1                | 9x Tumorfrei<br>3x Makrometastase                       |
|  | Zunge                        | 7         | 5x pN0<br>2x pN1                | 5x Tumorfrei<br>2x Makrometastase                       |
| <b>hintere<br/>Mundhöhle/<br/>Oropharynx<br/>(43/44)</b> | Tonsille                     | 12        | 8x pN0<br>3x pN1<br>1x pN1(mi)  | 8x Tumorfrei<br>3x Makrometastase<br>1x Mikrometastase  |
|  | Zungengrund                  | 20        | 15x pN0<br>5x pN1               | 15x Tumorfrei<br>5x Makrometastasen                     |
|  | Uvula                        | 5         | 3x pN0<br>2x pN1                | 3x Tumorfrei<br>2x Makrometastase                       |
|  | Vallecula                    | 1         | 1x pN0                          | 1x Tumorfrei  |
|  | Gaumenbogen                  | 4         | 4x pN0                          | 4x Tumorfrei  |
|  | Plica glosso-<br>epiglottica | 1         | 1x pN1                          | 1x Makrometastase                                       |
| <b>Larynx<br/>(39)</b>                                   | Supraglottis                 | 14        | 10x pN0<br>2x pN1<br>2x pN1(mi) | 10x Tumorfrei<br>2x Makrometastase<br>2x Mikrometastase |
|  | Subglottis                   | 5         | 3x pN0<br>2x pN1                | 3x Tumorfrei<br>2x Makrometastase                       |
|  | Epiglottis                   | 6         | 5x pN0<br>1x pN1                | 5x Tumorfrei<br>1x Makrometastase                       |
|  | Stimm lippen                 | 12        | 11x pN0<br>1x pN1(mi)           | 11x Tumorfrei<br>1x Mikrometastase                      |
|  | Aryepiglottis                | 2         | 2x pN0                          | 2x Tumorfrei  |
| <b>Hypo-<br/>pharynx<br/>(5/6)</b>                       | Rachen hinterwand            | 1         | 1x pN0                          | 1x Tumorfrei  |
|  | Sinus piriformis             | 4         | 2x pN1<br>2x pN0                | 2x Makrometastase<br>2x Tumorfrei                       |

Tabelle 26: Histopathologische Begutachtung bei 11 Patienten (N1-Hals)

|  | <b>Tumorlokalisation</b> | <b>n=</b> | <b>Post N-Status</b> | <b>Histologie SN</b>              |
|--|--------------------------|-----------|----------------------|-----------------------------------|
| <b>vordere Mundhöhle (n=2)</b>             | Mundboden                | 1         | 1x pN1               | 1x Makrometastase                 |
|  | Zunge                    | 1         | 1x pN1               | 1x Makrometastase                 |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=5)</b> | Tonsille                 | 4         | 1x pN0<br>3x pN1     | 1x Tumorfrei<br>3x Makrometastase |
|  | Vallecula                | 1         | 1x pN1               | 1x Makrometastase                 |
| <b>Larynx (n=3)</b>                        | Supraglottis             | 3         | 1x pN0<br>2x pN1     | 1x Tumorfrei<br>2x Makrometastase |
| <b>Hypopharynx (n=1)</b>                   | Sinus piriformis         | 1         | 1x pN1               | 1x Makrometastase                 |

Tabelle 27: Histologie des Sentinel Nodes bzw Nicht-Sentinel Nodes und deren kapselrupturierte Metastasen

| <b>Tumor-Lokalisation</b>                   | <b>Nachweis SN</b> | <b>Histo SN</b> | <b>Kapselruptur</b> | <b>Histo Nicht-SN</b> | <b>Kapselruptur</b> |
|---|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>vordere Mundhöhle (n=31)</b>             | 27x pos.           | 10x pos.        | 3x ja               | 2x pos.               | 2x ja               |
|   |                    |                 | 7x nein             | 1x pos.               | 1x ja               |
|   | 4x neg.            | 17x neg.        | ---                 | 1x pos.               | 1x ja               |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=57)</b> | 55x pos.           | 19x pos.        | 9x ja               | 7x pos.               | 4x ja               |
|   |                    |                 | 10x nein            | 7x pos.               | 4x ja               |
|   | 2x neg.            | 36x neg.        | ---                 | 3x pos.               | 3x ja               |
| <b>Larynx (n=50)</b>                        | 46x pos.           | 9x pos.         | 2x ja               | 2x neg.               | ---                 |
|   |                    |                 | 7x nein.            | 3x pos.               | 2x ja               |
|   | 4x neg.            | 36x neg.        | ---                 | 6x pos.               | 5x ja               |
| <b>Hypopharynx (n=15)</b>                   | 11x pos.           | 5x pos.         | 2x ja               | 2x pos.               | 2x ja               |
|   |                    |                 | 3x nein             | 1x pos.               | 1x ja               |
|   | 4x neg.            | 6x neg.         | ---                 | 3x pos.               | 3x ja               |
|   |                    | ---             | ---                 | 4x pos.               | 3x ja               |

Tabelle 28: Tumorlokalisation und klinisches TNMG-Stadium des Patientenkollektives bei N0-Hals

|   | <b>Tumorlokalisation</b>      | <b>Klinisches T-Stadium</b>                    | <b>Klinisches M-Stadium</b> | <b>Grading</b>                        |
|---|-------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------------------|
| <b>N0-Hals</b>                              |                               |  |                             |                                       |
| <b>vordere Mundhöhle (n=23)</b>             | Oberlippe (n=1)               | 1 x T1<br>0 x T2<br>0 x T3                     | M0                          | 0 x G1<br>0 x G2<br>1 x G3            |
|   | Unterlippe (n=3)              | 2 x T1<br>1 x T2<br>0 x T3                     | M0                          | 1 x G1<br>2 x G2<br>0 x G3            |
|   | Mundboden (n= 12)             | 8 x T1<br>3 x T2<br>1 x T3                     | M0                          | 1 x G1<br>8 x G2<br>3 x G3            |
|   | Zunge (n=7)                   | 3 x T1<br>2x T2<br>1 x T3<br>1 x Tx            | M0                          | 3 x G1<br>3 x G2<br>1 x G3            |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=44)</b> | Tonsillen (n=13)              | 2 x T1<br>10 x T2<br>1 x T3                    | M0                          | 1 x G1<br>10 x G2<br>2 x G3           |
|   | Zungengrund (n=20)            | 6 x T1<br>11 x T2<br>2 x T3<br>1 x T4          | M0                          | 4 x G1<br>11 x G2<br>3 x G3<br>2 x Gx |
|   | Uvula (n=5)                   | 2 x T1<br>1 x T2<br>0 x T3<br>1 x T4<br>1 x Tx | M0                          | 0 x G1<br>4 x G2<br>0 x G3<br>1 x Gx  |
|   | Vallecula (n=1)               | 1 x T1<br>0 x T2<br>0 x T3                     | M0                          | 1 x G1<br>0 x G2<br>0 x G3            |
|   | Gaumenbogen (n=4)             | 2 x T1<br>2 x T2<br>0x T3                      | M0                          | 0 x G1<br>4 x G2<br>0 x G3            |
|   | Plica glossoepiglottica (n=1) | 0 x T1<br>0 x T2<br>1 x T3                     | M0                          | 0 x G1<br>0 x G2<br>0 x G3<br>1 x Gx  |
| <b>Larynx (n=39)</b>                        | Supraglottis (n=14)           | 3 x T1<br>8 x T2<br>1 x T3<br>2 x T4           | M0                          | 1 x G1<br>10 x G2<br>3 x G3           |

|                              |                                 |                                      |    |                                      |
|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----|--------------------------------------|
|                              | Subglottis<br>(n=5)             | 0 x T1<br>1 x T2<br>2 x T3<br>2 x T4 | M0 | 3 x G1<br>2 x G2<br>0 x G3           |
|                              | Epiglottis<br>(n=6)             | 1 x T1<br>4 x T2<br>1 x T3           | M0 | 1 x G1<br>4 x G2<br>1 x G3           |
|                              | Stimm lippen<br>(n=12)          | 2 x T1<br>2 x T2<br>4 x T3<br>3 x T4 | M0 | 0 x G1<br>10 x G2<br>2 x G3          |
|                              | Aryepiglottis<br>(n =2)         | 0 x T1<br>2 x T2<br>0 x T3           | M0 | 1 x G1<br>1 x G2<br>0 x G3           |
| <b>Hypopharynx<br/>(n=6)</b> | Rachenhinterwand<br>(n=1)       | 0 x T1<br>1 x T2<br>0 x T3           | M0 | 0 x G1<br>0 x G2<br>1 x G3           |
|                              | Sinus Piriformis<br>(n=4)       | 1 x T1<br>1 x T2<br>2 x T3           | M0 | 0 x G1<br>0 x G2<br>3 x G3<br>1 x G4 |
|                              | Retrocricoidale Region<br>(n=1) | 0 x T1<br>1 x T2<br>0 x T3           | M0 | 0 x G1<br>0 x G2<br>1 x G3           |



Tabelle 29: Tumorlokalisation und klinisches TNMG-Stadium des Patientenkollektives bei N1-Hals

|  | <b>Tumorlokalisation</b> | <b>Klinisches T-Stadium</b> | <b>Klinisches M-Stadium</b> | <b>Grading</b>             |
|--|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <b>N1-Hals</b>                             |                          |                             |                             |                            |
| <b>vordere Mundhöhle (n=2)</b>             | Mundboden (n= 1)         | 0 x T1<br>1 x T2<br>0 x T3  | M0                          | 0 x G1<br>0 x G2<br>3 x G3 |
|  | Zunge (n=1)              | 1 x T1<br>0 x T2<br>0 x T3  | M0                          | 0 x G1<br>2 x G2<br>0 x G3 |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=5)</b> | Tonsillen (n=4)          | 2 x T1<br>2 x T2<br>0 x T3  | M0                          | 0 x G1<br>4 x G2<br>0 x G3 |
|  | Vallecula (n=1)          | 1 x T1<br>0 x T2<br>0 x T3  | M0                          | 0 x G1<br>0 x G2<br>3 x G3 |
| <b>Larynx (n=3)</b>                        | Supraglottis (n=3)       | 1 x T1<br>0 x T2<br>2 x T3  | M0                          | 0 x G1<br>2 x G2<br>1 x G3 |
| <b>Hypopharynx (n=1)</b>                   | Sinus piriformis (n=1)   | 0 x T1<br>1 x T2<br>0 x T3  | M0                          | 0 x G1<br>0 x G2<br>3 x G3 |

Tabelle 30: Tumorlokalisation und klinisches TNMG-Stadium des Patientenkollektives bei N2-Hals

|  | <b>Tumorlokalisation</b> | <b>Klinisches T-Stadium</b>          | <b>Klinisches M-Stadium</b> | <b>Grading</b>                                 |
|--|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|
| <b>N2-Hals</b>                             |                          |                                      |                             |  |
| <b>vordere Mundhöhle (n=6)</b>             | Mundboden (n= 2)         | 0 x T1<br>2 x T2<br>0 x T3           | M0                          | 0 x G1<br>1 x G2<br>1 x G3                     |
|  | Zunge (n=4)              | 1 x T1<br>3 x T2<br>0 x T3           | M0                          | 1 x G1<br>3 x G2<br>0 x G3                     |
| <b>hintere Mundhöhle/ Oropharynx (n=8)</b> | Tonsillen (n=4)          | 1 x T1<br>3 x T2<br>0 x T3           | M0                          | 0 x G1<br>3 x G2<br>1 x G3                     |
|  | Zungengrund (n=4)        | 0 x T1<br>2 x T2<br>1 x T3<br>1 x Tx | 3 x M0<br>1 x M1            | 1 x G1<br>3 x G2<br>0 x G3                     |
| <b>Larynx (n=8)</b>                        | Supraglottis (n=8)       | 1 x T1<br>4 x T2<br>2 x T3<br>1 x T4 | 7x M0<br>1 x M1             | 0 x G1<br>5 x G2<br>3 x G3                     |
| <b>Hypopharynx (n=8)</b>                   | Sinus piriformis (n=8)   | 2 x T1<br>2 x T2<br>1 x T3<br>2 x Tx | 7 x M0<br>1 x M1            | 0 x G1<br>2 x G2<br>4 x G3<br>1 x G4<br>1 x Gx |

## Tabellenverzeichnis

|   |        |
|---|--------|
| Tabelle 1: Anzahl und Lokalisation des Sentinel Nodes (N0-Hals) .....   | - 13 - |
| Tabelle 2: Anzahl und Lokalisation des Sentinel Nodes (N1-Hals) .....   | - 14 - |
| Tabelle 3: Anzahl und Lokalisation des Sentinel Nodes (N2-Hals) .....   | - 15 - |
| Tabelle 4: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node<br>Metastasen auf der kontralateralen Seite (N0-Hals) ..... | - 21 - |
| Tabelle 5: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node<br>Metastasen auf der kontralateralen Seite (N2-Hals) ..... | - 23 - |
| Tabelle 6: Sentinel Node Mikrometastasen und Nicht-Sentinel Node<br>Mikrometastasen (N0-Hals) .....                     | - 24 - |
| Tabelle 7: Sentinel Node Mikrometastasen und Nicht-Sentinel Node<br>Mikrometastasen (N2-Hals) .....                     | - 26 - |
| Tabelle 8: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung bei<br>110/112 Pat. (N0-Hals) .....                           | - 27 - |
| Tabelle 9: Ergebnisse der histopathologischen Beobachtung bei<br>2/112 Pat. (N0-Hals) .....                             | - 27 - |
| Tabelle 10: Stellenwert des Sentinel Node Nachweises beim<br>klinischen N0-Hals .....                                   | - 28 - |
| Tabelle 11: Histopathologische Begutachtung bei 11 Patienten<br>(N1-Hals).....  | - 29 - |
| Tabelle 12: Histopathologisches Ergebnis bei 30 Patienten (N2-Hals) .....   | - 30 - |
| Tabelle 13: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung bei<br>23/29 Pat. (N0-Hals) .....                            | - 33 - |
| Tabelle 14: Ergebnisse der histopathologischen Begutachtung bei<br>6/13 Pat. (N0-Hals) .....                            | - 33 - |
| Tabelle 15: Stellenwert der FNP beim klinischen N0-Hals.....  | - 34 - |
| Tabelle 16: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung bei<br>3/3 Pat. (N1-Hals) .....                              | - 34 - |
| Tabelle 17: Ergebnisse der histopathologischen Begutachtung bei<br>10 Pat. (N2-Hals) .....                              | - 35 - |

|   |        |
|---|--------|
| Tabelle 18: Bevorzugte Metastasenlokalisation in Abhängigkeit vom Primärtumor.....                              | - 40 - |
| Tabelle 19: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node Metastasen (N0-Hals) .....                         | - 68 - |
| Tabelle 20: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node Metastasen (N1-Hals) .....                         | - 68 - |
| Tabelle 21: Sentinel Node Metastasen und Nicht-Sentinel Node Metastasen (N2-Hals) .....                         | - 69 - |
| Tabelle 22: Lokalisation und Ergebnisse der Feinnadelpunktion bzw. der Neck dissection (N0-Hals) .....          | - 70 - |
| Tabelle 23: Lokalisation und Ergebnisse der Feinnadelpunktion bzw. der Neck dissection (N1-Hals) .....          | - 71 - |
| Tabelle 24: Lokalisation und Ergebnisse der Feinnadelpunktion bzw. der Neck dissection (N2-Hals) .....          | - 71 - |
| Tabelle 25: Ergebnisse der histopathologischen Beurteilung bei 110/112 Pat. (N0-Hals) .....                     | - 72 - |
| Tabelle 26: Histopathologische Begutachtung bei 11 Patienten (N1-Hals).....                                     | - 73 - |
| Tabelle 27: Histologie des Sentinel Nodes bzw Nicht-Sentinel Nodes und deren kapselrupturierte Metastasen ..... | - 73 - |
| Tabelle 28: Tumorlokalisation und klinisches TNMG-Stadium des Patientenkollektives bei N0-Hals .....            | - 74 - |
| Tabelle 29: Tumorlokalisation und klinisches TNMG-Stadium des Patientenkollektives bei N1-Hals .....            | - 76 - |
| Tabelle 30: Tumorlokalisation und klinisches TNMG-Stadium des Patientenkollektives bei N2-Hals .....            | - 77 - |

## **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine Akademischen Lehrer waren: Mit großer Dankbarkeit

### In Marburg:

Alter, Arnold, Aumüller, Bals, Barth, Basler, Baum, Behr, Berger, Bien, Bertalanffy, Bette, Christiansen, Cetin, Czubayko, Daut, Duda, El Farra, Engenhard-Cabillic, Feuser, Funk, Görg, Görg, Grundmann, Grimm, Griss, Groß, Hasilik, Hassan, Happle, Herzum, Hesse, Hoffmann, Hofmann, Höffken, Jungclas, Kalder, Kann, Kill, Kimberger, Klaus, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lange, Leonhard, Lohoff, Löffler, Maisch, Mandric, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Oertel, Ramaswamy, Renz, Rausch, Renschmidt, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Rüper, Schäfer, Schäfer, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Schneider, Seitz, Sesterhenn, Sommer, Sprinzi, Steiniger, Stiletto, Sure, Teymoortasch, Vogelmaier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf. Wenimut, Wündisch, Zettl, Zwiork

### In Stanford/USA :

Belvins, Chang, Demrose, Hwang, Jackler, Kaplan, Koltai, Messner, Most

### In Syrien :

Abbas, Juratli, Kablan

### In Cleveland/USA :

Moussa

### In Houtson/USA :

Comiar

## Danksagung

Ich möchte als erstes meinen besonderen Dank an meine Eltern aussprechen, die mir immer und überall bei allen Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen, die für mich und meine Geschwister alles taten, um aus uns gute Ärzte und erfolgreiche Wissenschaftler zu machen.

Ich bedanke mich vor allem bei meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. Jochen A. Werner, Direktor der Klinik für Hals, Nasen, und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, für die Überlassung des Themas, für seine großartige Unterstützung und konstruktive Hilfestellung bei dieser Arbeit. Durch seine Korrekturen und Anregungen, im Rahmen der Fertigstellung dieser Dissertation bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Ganz herzlich bedanke ich mich beim Herrn Dr. Brandon Greene, Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg, für seine große Unterstützung bei der Auswertung dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. Dünne, Herrn Prof. Dr. Teymoortash, Herrn PD Dr. Sesterhenn und allen anderen Ärztinnen und Ärzten, für ihre Bereitschaft, meine Fragen zu beantworten.

An dieser Stelle möchte ich auch Herrn Dr. Christian Güldner für die Hilfe bei der Korrektur dieser Arbeit danken.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei den Mitarbeiterinnen des Sekretariats und Archivs für die Hilfe bei der Aktensuche.

Meinen Geschwistern und meinen Freunden- darunter insbesondere Markus, Philipp, Felix und Axel- danke ich für die hilfreiche Unterstützung.