

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. Alexander Schramm

**Bedeutung der Sentinellymphknoten - Detektion für die
Therapie des Mundhöhlenkarzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von

Jan-Anders Karstadt

Geburtsort Hansestadt Wismar

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Alexander Schramm

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Hoffmann

Tag der Promotion: 27.04.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	II
1 Einleitung.....	1
1.1 Plattenepithelkarzinom.....	3
1.2 Neck Dissection	7
1.3 Fragestellung.....	13
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Studiendesign.....	14
2.2 Sentinel Lymph Node Biopsy.....	15
2.3 Lymphabstromszintigraphie und SPECT/CT	17
2.4 Histopathologische Aufarbeitung	18
2.5 Antrag Ethikkommission	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Patientenkollektiv	20
3.2 Tumorlokalisierung.....	20
3.3 Detektion der Wächterlymphknoten	22
3.4 Entfernung und histologische Aufbereitung der Wächterlymphknoten	25
3.5 Prädiktion des Nodalstatus durch SNB.....	26
3.6 Lerneffekte	28
4 Diskussion.....	29
5 Zusammenfassung.....	36
6 Literaturverzeichnis.....	38
7 Danksagung	43
8 Lebenslauf	44

Abkürzungsverzeichnis

CT:	Computertomographie
END:	Elektive Halslymphknotenausräumung (engl: Elective Neck Dissection)
ITC:	Isolierte Tumorzellverbände (engl: Isolated Tumor Cells)
ITN:	Intubationsnarkose
MRT:	Magnetresonanztomographie
MM:	Mikrometastase
ND:	Halslymphknotenausräumung (engl: Neck Dissection)
NPV:	Negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (engl: Negative Predictive Value)
PEK:	Plattenepithelkarzinom
PET:	Positronenemissionstomographie
RND:	Radikale Halslymphknotenausräumung (engl: Radical Neck Dissection)
SLN:	Wächterlymphknoten (engl: Sentinel Lymph Node)
SLNB:	Wächterlymphknoten Biopsie (engl: Sentinel Lymph Node Biopsy)
SND:	Selektive Halslymphknotenausräumung (engl: Selective Neck Dissection)
Sono:	Sonografie
SPECT:	Single- (Einzel) photonen-Emissionscomputertomographie
TNM:	Tumor, Nodus, Metastasen
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer

1 Einleitung

Bei Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes ist sowohl die Untersuchung als auch die Behandlung der Patienten mit einem klinisch nicht Metastasen verdächtigem Lymphabflussgebiet umstritten (Stoeckli 2007). Es gilt die „wait-and-scan policy“ gegenüber einer elektiven Neck Dissection abzuwägen. Je nach Klassifizierung des Tumors nach dem TNM-System der Union internationale contre le cancer (Wittekind 2010), haben etwa 20 - 30% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich und klinisch nicht metastasensusppektem Lymphabflussgebiet subklinische (okkulte) Metastasen in den zervikalen Lymphknoten (Alex, Krag 1996, Robbins et al. 2002). Dies bedeutet, dass etwa 70 - 80% der Patienten mit einer prophylaktischen Neck Dissection übertherapiert werden.

Obwohl die Sonographie von Kopf, Hals und des Oberbauchs, die Computertomographie sowie die Magnetresonanztomographie von Kopf und Hals und seit einigen Jahren die nur in einigen Zentren verfügbare Positronen-Emissions-Tomographie standardmäßig zur Klassifizierung von Tumoren (des Halses) verwendet werden, ist ihre Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend, um abschließend zu klären, ob die Halslymphknoten von Metastasen befallen sind. Die einzige sichere Möglichkeit zur Identifizierung eines Lymphknotenbefalls stellt weiter die histopathologische Aufarbeitung nach operativer Lymphknotenentfernung dar.

Die vollständige, kurative Entfernung von Plattenepithelkarzinomen im Bereich der oberen Luft- und Speisewege gelingt bei Erkrankungen in frühen Stadien zumeist ohne größere Komplikationen. Jedoch besteht ein sehr hohes Restrisiko durch die hohe lymphogene Metastasierungsrate sowie durch die im späteren Krankheitsverlauf möglichen Fernmetastasen (Layland, Sessions, Lenox 2005). Dies wird besonders deutlich, wenn man die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Halslymphknotenmetastasen betrachtet. Diese variiert von 41,7% bei der Diagnose N1 bis zu 10% bei der Diagnose N3 (Abbildung 1) (Spengler 2006). Daher ist einem möglichst genauen Staging der Lymphknoten höchste Bedeutung für das Therapieverfahren und die Prognose des Patienten beizumessen (Stoeckli 2007).

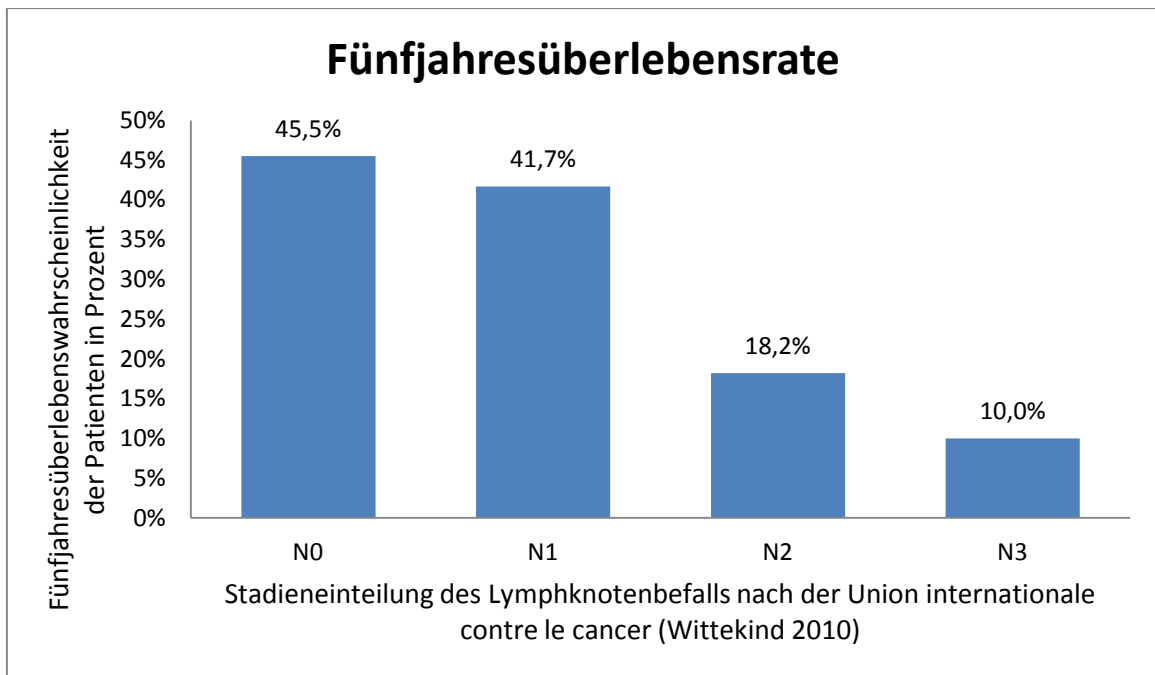


Abbildung 1: Fünfjahresüberlebensrate von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall (Spengler 2006).

Aus diesem Grund erfolgt im Zuge der chirurgischen Entfernung des Plattenepithelkarzinoms auch eine ein- bzw. beidseitige elektive Neck Dissection. Diese kann je nach angewandeter Methode minimal invasiv (selektive Neck Dissection) oder maximal invasiv (radikale Neck Dissection) sein und führt vor allem bei der zweiten Variante auch zu einer erhöhten Morbidität der Patienten (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), S3-Leitlinie 2012).

Die Wahl der geeigneten Behandlungsmethode zur Halslymphknotenausräumung hängt sowohl von der Lokalisation und dem Stadium des Primärtumors als auch von dem Vorhandensein von suspekten Lymphknoten ab (Werner et al. 1999). Wird die Diagnose N+ gestellt (i.e. eine Metastasierung in regionale Lymphknoten hat bereits stattgefunden), so werden in der Regel alle fünf Halslymphknotenregionen ausgeräumt (Robbins 1998), während bei einem N0 klassifizierten Hals (i.e. keine Metastasen ausgehend vom Primärtumor) versucht wird, mittels selektiver Neck Dissection die Morbidität des Eingriffs zu reduzieren. Additiv zu der oben bereits erwähnten erhöhten Morbidität kommt es bei der radikalen Neck Dissection häufig zu erheblichen funktionellen Einschränkungen (Entfernung des Nervus accessorius und / oder M. sternocleidomastoideus) (Shoab et al. 1999).

Jedoch gibt das relativ häufige Auftreten okkultter Lymphknotenmetastasen der Diskussion um die Reduktion des Resektionsausmaßes neuen Auftrieb. Busaba & Fabian verglichen die Anzahl an entnommenen Lymphknoten bei den verschiedenen Varianten der radikalen Neck Dissection. In allen Fällen wurden die Halslymphknotenregionen I-V ausgeräumt. Sie konnten folgendes nachweisen: Umso mehr nichtlymphatische Gewebe geschont werden, desto weniger Lymphknoten werden im Rahmen der Neck Dissection entnommen (Busaba, Fabian 1999).

Die Reduktion des Behandlungsausmaßes bei der chirurgischen Entfernung von Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich entspricht der generellen Tendenz, den Patienten ein Übermaß an funktionellen Einschränkungen zu ersparen.

Große Fortschritte wurden in diesem Zusammenhang z.B. bei der Therapie des Mammakarzinoms erzielt. Es wurde nicht nur erreicht, dass eine Ablatio mammae nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt werden muss, sondern zusätzlich hat sich das Sentinel Lymph Node Konzept gegenüber der Ausräumung ganzer Lymphknotenstationen durchgesetzt (Morton et al. 1992).

1.1 Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome im Bereich der oberen Luft- und Speisewege repräsentieren ca. 5% aller beim Menschen diagnostizierten malignen Tumore (Forastiere et al. 2001). Es gibt jedoch weltweit bedeutende Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz. Diese liegt zwischen 1,8 (Frauen in Japan) und 47 (Männer in Malaysia) pro 100.000 Einwohner per annum (Reichart 2001).

Ätiologie und Pathogenese

Durch das meist sehr schnelle, die umliegenden Geweben infiltrierende und destruierende Wachstum und der Tendenz zur Metastasierung werden alle Kriterien der Malignität erfüllt. Metastasen in den regionären Lymphknoten treten bei etwa 20 - 30% der Patienten auf und sind maßgeblich für die niedrige 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50% verantwortlich. Lunge, Leber und Knochenmark sind die häufigste Lokalisation von Fernmetastasen, welche jedoch nur äußerst selten und spät auftreten. (Goerkem, Braun, Stoeckli 2010).

Als Kofaktoren der Kanzerogenese sind Alkohol- und Nikotinabusus zu nennen. Das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes zu erkranken, steigt mit der konsumierten Gesamtmenge beider Stoffe (Schwenzer, Ehrenfeld 2002). Raucher erkranken zwei- bis viermal häufiger an einem Mundhöhlenkarzinom als Nichtraucher, Patienten mit kombiniertem Alkohol- und Nikotinabusus sogar 6 - 15mal häufiger (Bornstein et al. 2005). Der Alkohol bewirkt eine Loslösung der extrazellulären Lipide in der oralen Mukosa. Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität der Mundhöhlenschleimhaut gegenüber tabakassoziierten Karzinogenen. Eine starke Vernachlässigung der Mundhöhle kann eventuell begünstigend wirken (Forastiere et al. 2001). Der Einfluss der Mundhygiene wird zunehmend kontrovers diskutiert und zählt nach momentanem Wissensstand nicht zu den eindeutigen Kofaktoren (Stoekli et al. 2005).

Morphologie

Mundhöhlenkarzinome sind im Bereich der gesamten Mundschleimhaut auffindbar. Dennoch zeichnen sich folgende Prädilektionsstellen ab: der anteriore und laterale Mundboden, die retromolare Region, der Zungenrand und der Gaumenbogen.

Die Klassifizierung erfolgt nach dem TNM-Schema der Union International Contre le Cancer (Wittekind 2010). Es ist sowohl ein exophytisches als auch endophytisches Wachstum möglich. Der weitaus größte Teil entspricht dem zweitgenannten Wachstumsmuster und imponiert als ein sich invasiv ausbreitendes Ulkus mit aufgeworfenen Rändern (Schwenzer, Ehrenfeld 2002). Im Zentrum kommt es in der Regel zu Nekrosen, da die Blutversorgung mit der raschen Entwicklung des Tumors nicht Schritt halten kann. Die Oberfläche dieser zumeist schmerzlosen Schleimhautveränderung ist häufig zerklüftet und mit Fibrin belegt (Bornstein et al. 2005). Eine exakte Abgrenzung zum gesunden Gewebe ist inspektorisch und palpatorisch nicht möglich.

Stadieneinteilung und Prognose

Die Einteilung des Tumors erfolgt nach der TNM-Klassifikation der Union International Contre le Cancer (Wittekind 2010) (Tabelle 1 und Tabelle 2). Es werden jedoch weitere Parameter zur Einstufung hinzugezogen:

- Der Differenzierungsgrad des Karzinoms wird als Grading in 3 Stufen angegeben (G₁= gut, G₂ = intermediär und G₃ = schlecht differenziert)
- Der histologisch messbare Tumordurchmesser (angegeben in mm)
- Und der histologisch ermittelte Tumortyp

Tabelle1: Eigene Darstellung der TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der Haut und Schleimhaut nach Wittekind 2010.

TNM-Klassifikation	Tumormerkmale
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Solitäre ipsilaterale Lymphknotenmetastase ≤ 3 cm
N2a	Solitäre ipsilaterale Lymphknotenmetastase > 3 bis ≤ 6 cm
N2b	Multiple ipsilaterale Lymphknotenmetastasen ≤ 6 cm
N2c	Bilaterale Lymphknotenmetastase ≤ 6 cm
N3	Lymphknotenmetastase > 6 cm
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Eigene Darstellung der Stadieneinteilung von Plattenepithelkarzinomen der Haut und Schleimhaut nach Wittekind 2010.

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T4	N0	M0
	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Man unterscheidet bei der Prognose patientenbezogene und tumorbezogene Faktoren. Bei ersteren sind vor allem das Alter und der allgemeine Zustand des Patienten entscheidend. Immunsupprimierte haben ähnlich wie sehr junge Patienten eine deutlich ver-

ringerte Überlebenswahrscheinlichkeit. Tumorbezogene Faktoren wären der Lymphknotenstatus, die Tumorgöße, die Invasionstiefe und das Grading. Die Prognose ist stark davon abhängig, ob eine Metastasierung bereits stattgefunden hat und ob es zu Lokalrezidiven kommt (Alkureishi et al. 2010) .

Diagnostik

Vor Beginn einer kurativen Therapie wird nach einem standardisierten Verfahren die präoperative Diagnostik durchgeführt:

Nach einer klinischen Initialdiagnose wird, zur Bestätigung des Verdachts, eine Inzisions- bzw. Exzisionsbiopsie durchgeführt oder ein zytologischer Abstrich genommen. Auf Basis dieser Ergebnisse ist es möglich, eine histologisch gesicherte Diagnose stellen zu können. Zusätzlich werden weitere sogenannte Staging-Untersuchungen durchgeführt um evtl. vorhandene Metastasen oder Sekundärtumoren aufzufinden. Hierzu werden die Sonographie, die CT, die MRT, die SPECT/CT und seit jüngerer Zeit auch die PET/CT einzeln oder in Kombination eingesetzt. Bei den Patienten, welche die Einschlusskriterien der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie erfüllen, wird ein radioaktiver Tracer um den Tumor injiziert und dessen Abfluß im Lymphabstromgebiet des Karzinoms aufgenommen. Somit können die radioaktiv markierten Wächterlymphknoten detektiert werden.

Therapie

Jede Operation eines Plattenepithelkarzinoms des oberen Aerodigestivtraktes erfolgt onkologisch radikal, wobei der Organ- und somit der Funktionserhalt direkt nach der Radikalität der Operation von übergeordneter Bedeutung ist. Grundvoraussetzung ist eine optimale Übersicht über das Operationsgebiet und eine ausreichende Exposition des Tumors.

Das Ziel der Operation ist die vollständige Resektion des Tumors. Ein klinischer Sicherheitsabstand von ca. 5mm zum Tumor im gesunden Gewebe wird dabei angestrebt (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), S3-Leitlinie 2012). Um das Resektat herum werden Randschnitte gewonnen und diese umgehend einer Schnellschnittuntersuchung unterzogen. Sollte die Resektion nicht im Gesunden erfolgt sein, muss nachreseziert werden.

Neben der radikalen Tumorresektion wird die Ausräumung der zervikalen Lymphknotenstationen, die sogenannte Neck Dissection, in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors empfohlen.

Im Falle einer Metastasierung des Primärtumors wird eine adjuvante, postoperative Strahlentherapie angeraten.

Bei Inoperabilität des Tumors stellen die Radio- oder die kombinierte Radio-/Chemotherapie weitere Therapieoptionen dar. Die Prognose im Vergleich zu einer radikalen Tumorresektion ist jedoch als geringer einzuschätzen.

Weiter zeigt eine rein prophylaktische Bestrahlung des Lymphabstromgebietes post operationem keinerlei Verbesserung der Prognose (Steiner, Hommerich 1993).

1.2 Neck Dissection

Der wichtigste prognostische Faktor bei der Behandlung von Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs ist die Anwesenheit von zervikalen Lymphknotenmetastasen (Shaha 2005). Kommt es zu einer Invasion der Halslymphknoten, so sinkt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 50% bei N0 auf bis zu 10% bei der Diagnose N3 (Howlader et al. 2010).

Die Neck Dissection ist ein chirurgischer Eingriff, bei welchem die Halslymphknoten entfernt werden. Sie erfolgt in Kombination mit der Tumorentfernung bei Gefahr einer Absiedlung des Tumors in die regionalen Lymphknoten (Schwenzer, Ehrenfeld 2002). Das Ziel des Verfahrens ist es, verdächtige Lymphknoten im Lymphabstromgebiet des Tumors, in welche Krebszellen migriert sein könnten, zu entfernen (Hermanek et al. 1999).

Bereits im Jahr 1847 berichtete Warren über die Entfernung eines Malignoms aus dem Halsbereich. 30 Jahre später (1880) war es Kocher, der erstmals eine submandibuläre Lymphknotenausräumung beschrieb. George Crile beschrieb bereits 1906 die erste Methode der radikalen Neck Dissection (RND), welche er von der von Halsted angewendeten Mastektomie ableitete. Hier wurden alle Halslymphknoten zusammen mit 3 weiteren Strukturen entfernt: M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius. Diese Methode sollte zum Goldstandard bei der Behandlung zervikaler Lymphknoten für die nächsten 75 Jahre werden.

Schon zu dieser Zeit wurden häufige Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Blutungen und z.T. auch Dysfunktionen der Schulter beobachtet. Letztgenannte beruhen auf der Resektion des N. accessorius. Gerade die eingeschränkte Schulterfunktion post operationem ist für die Lebensqualität der Patienten jedoch von entscheidender Bedeutung. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts gab es durch Bartlett und Callander erste Versuche, den N. accessorius zu schonen. Die Radikale Neck Dissection (RND) blieb jedoch noch über Jahrzehnte die Therapie der Wahl.

Der Argentinier Osvaldo Suarez war 1963 der erste, der die funktionelle Neck Dissection beschrieb. Diese beruht zu großen Teilen auf der faszialen Kompartimentbildung des Halses und stellte eine weiter entwickelte Therapieoption dar. Hierbei wird der N. accessorius sorgfältig freipräpariert und abhängig vom Ausmaß des Tumors erhalten. Somit war es möglich, die schwerwiegendste Folgeerscheinung der radikalen Neck Dissection, die Dysfunktion der Schulter nach der Operation, zu eliminieren (Gavilán, Herranz 2004). Durch die Verwendung neuer technischer Hilfsmittel und einer verbesserten Früherkennung war man in der Lage, Plattenepithelkarzinome im Oropharynx früher zu diagnostizieren. Damit einhergehend stieg auch die Anzahl kleiner Karzinome. Die Folge dessen war eine Zunahme an Patienten ohne Lymphknotenbefall.

In den 1980er Jahren erfolgte ein Wechsel von der radikalen Neck Dissection hin zur modifiziert radikalen Neck Dissection, um sowohl die Lebensqualität als auch die komplette Funktion der Schulter der Patienten zu erhalten (Koch et al. 1998). Etwa zur gleichen Zeit beschrieb eine Publikation die Lage der Metastasen in den Halslymphknoten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors (Shah 1990). Bis Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts gab es keine einheitliche Nomenklatur zu den verschiedenen Modifikationen. Ein systematischer Ansatz, welcher 4 verschiedene Methoden unterscheidet, wurde erstmals 1991 von der American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery entwickelt und vorgestellt (Robbins et al. 1991). Zusätzlich wurden 6 Halslymphknotenstationen und die sie begrenzenden anatomischen Strukturen definiert. Die aktuell verwendete Nomenklatur basiert im Wesentlichen auf der o.g. Einteilung. Sie wurde von der selben Arbeitsgruppe im Jahre 2002 veröffentlicht:

Diese vier Methoden sind:

Radikale Neck Dissection

Entfernung aller zervikalen Lymphknotenstationen und zusätzlich der Vena jugularis interna, des Musculus sternocleidomastoideus, Musculus sternohyoideus, Musculus sternothyroideus, Musculus omohyoideus, Glandula submandibularis und des Nervus accessorius.

Modifizierte radikale Neck Dissection

Gleiche Vorgehensweise wie bei der radikalen Neck Dissection jedoch unter Schonung mindestens einer anatomischen-, nichtlymphatischen Struktur.

Selektive Neck Dissection

Hierbei werden selektiv Regionen einer- bzw. beider Halsseiten eröffnet und vorwiegend die Lymphknoten entfernt. Es wird mindestens eine Struktur geschont, welche bei der radikalen ND entfernt werden würde.

Erweiterte Neck Dissection (Extended ND)

Bei diesem Verfahren werden eine oder mehrere Lymphknotenstationen oder nicht lymphatische, anatomische Strukturen zusätzlich zum Umfang der radikalen Neck Dissection entfernt.

Im Zuge dieser Veröffentlichung wurde nicht nur versucht, einen Standard in Bezug auf die vier verschiedenen Varianten der Neck Dissection zu definieren. Zusätzlich wurden die verschiedenen Regionen des Halses in die „Level“ I-VI unterteilt, deren Begrenzungen benannt und auch die Lymphknotenstationen beschrieben, welche sich innerhalb der oben genannten Grenzen befinden (Abbildung 2, Tabelle 3). Die in Abbildung 2 als Level VII definierte Region gehört nicht zu den Halslymphknoten sondern wird als oberes Mediastinum beschrieben und zählt somit zur Brusthöhle.

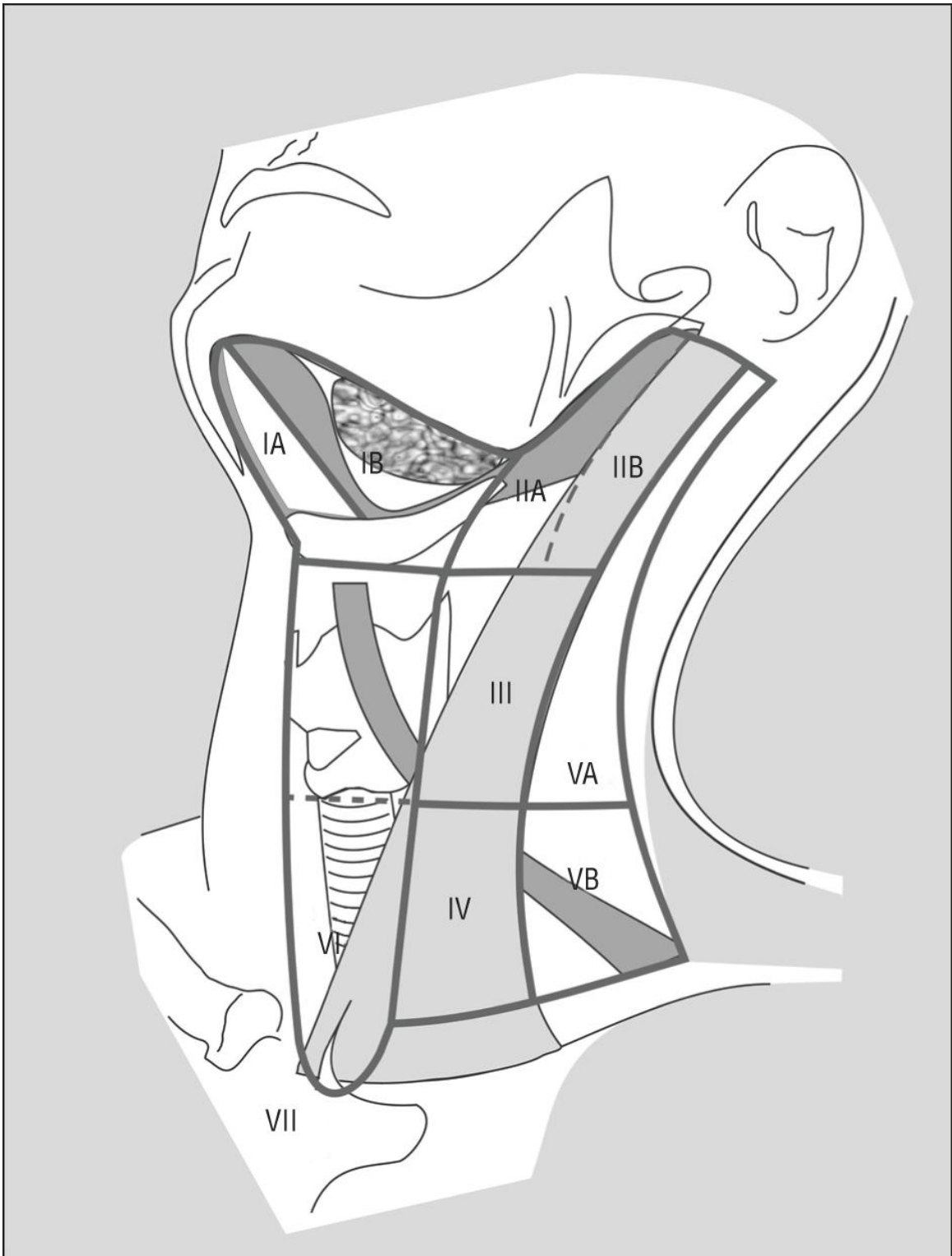


Abbildung 2: Schematische Darstellung der anatomischen Einteilung der unterschiedlichen Halslymphknotenstationen (Level I-VI) nach Robbins et al. 2008.

Tabelle 3: Genaue anatomische Einteilung der unterschiedlichen Halslymphknotenstationen anhand anatomischer Strukturen nach Robbins et al. 2002, LK= Lymphknoten, M= Musculus, Mm= Musculi, N= Nervus, VJI= Vena jugularis interna, MSM= Musculus scalenus medius, A= Arteria, Aa= Arteriae.

Level	Bezeichnung	Begrenzung
IA	Submentale LK	Zwischen den vorderen Bäuchen der Mm. digastrici und dem Zungenbein
IB	Submandibuläre LK	Zwischen den vorderen und hinteren Bäuchen des M. digastricus, dem M. stylohyoideus und dem Unterkieferast
II	Kraniojuguläre LK	Zwischen der Schädelbasis und der Unterkante des Zungenbeins lokalisierte LK um die VJI und entlang des N.XI Anteriore Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus und des M. stylohyoideus; Posteriore Grenze: MSM
IIA		Vor (medial) einer vertikal durch den N.XI gedachten Ebene
IIB		Hinter (lateral) einer vertikal durch den N.XI gedachten Ebene
III	Mediojuguläre LK	Zwischen der Unterkante des Zungenbeins und der Unterkante des Ringknorpels um das mittlere Drittel der VJI lokalisierte LK Anteriore Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus Posteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM
IV	Kaudojuguläre LK	Zwischen der Unterkante des Ringknorpels und der Klavikula um das untere Drittel der VJI lokalisierte LK Anteriore Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus Posteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM
V	LK des posterioren Dreiecks	Um die untere Hälfte des N. XI und die A. transversa colli lokalisierte LK einschließlich der supraklavikulären LK Obere Grenze: Zusammentreffen von MSM und M. trapezius Untere Grenze: Klavikula; Anteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM; Posteriore Grenze: Vorderkante des M. trapezius
VA		Oberhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachte Ebene
VB		Unterhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachte Ebene
VI	LK des vorderen Kompartments	Prä- und paratracheale LK, präkrikoidaler (Delphischer) LK, perithyreoidale LK einschließlich der LK entlang des N. recurrens Obere Grenze: Zungenbein; Untere Grenze: Sternumoberkante; Laterale Grenze: Aa. carotes communes

Noch ist die einseitige / beidseitige elektive Neck Dissection der Goldstandard bei der Operation von Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, jedoch wird ihre Bedeutung zunehmend diskutiert. Einerseits kommt es zu einer Übertherapie von mindestens 70 - 80% der Patienten und somit zu einer prophylaktischen Entfernung eines intakten Lymphsystems einschließlich höherer OP-Kosten und verlängerter stationärer Liegezeit.

Andererseits führt diese Therapieoption zu einer erhöhten Komplikationsrate sowie Morbidität. Daher wird diese zurzeit in vielen wissenschaftlichen Publikationen kontrovers diskutiert (Thompson et al. 2013, Schilling et al. 2015).

Folgende Komplikationen und Risiken können auftreten:

- Wundinfektion mit Sekundärheilung
- arterielle oder venöse Nachblutung
- Blutung aus der A. carotis communis oder interna, A. subclavia,
- Chylusfistel (milchiger Sekretaustritt),
- Verletzung des N. vagus,
- Durchtrennung des Ramus marginalis mandibulae n. facialis,
- Durchtrennung des N. phrenicus,
- Verletzung des Plexus brachialis,
- vorübergehende Ödembildung im Larynx-/ Pharynxbereich mit Heiserkeit, Schluckstörungen und selten auch Atemnot,
- hochgradige Ödembildungen (nach beidseitiger radikaler Neck Dissection und nach Bestrahlung zu befürchten),
- Gefühlsstörungen im Ausbreitungsgebiet des Plexus brachialis, Bewegungsstörungen durch Ausfall des N. accessorius und Absinken der Schulter,
- Bewegungsstörung im Hals- und Halswirbelsäulenbereich durch den Verlust des M. sternocleidomastoideus und Narbenbildung,
- Verletzung der Pleurakuppel mit Pneumothorax und Pneumo-mediastinum
- Horner-Syndrom

Quelle: eigene Darstellung nach Theissing, Rettinger, Werner 2006.

Unbedingt hervorzuheben ist jedoch, dass die Entfernung der Halslymphknoten und die darauffolgende histopathologische Untersuchung allein detaillierte Informationen über den Befall der Lymphknoten liefern. Alle non-invasiven Verfahren - auch in Kombination - sind bisher nicht in der Lage, eine derart präzise Aussage zu treffen. Dies wäre jedoch wünschenswert, da der Lymphknotenstatus der wichtigste Prognoseparameter für ein Rezidiv und somit für die Morbidität des Patienten ist. Diesem Umstand schuldend wurden neue Therapieformen beschrieben, die den oben beschriebenen Risiken Rechnung

tragen (Alkureishi et al. 2010). Trotz aller Fortschritte ist die möglichst vollständige kurative Entfernung des Tumors sowie seiner Filiae die essentielle Grundlage für eine gewissenhafte lokoregionale Tumorkontrolle.

1.3 Fragestellung

Bei der Entfernung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- Halsbereich wird bei Patienten mit unverdächtigen Halslymphknoten (cN0) begleitend eine elektive Neck Dissection der Level I-III als Goldstandard durchgeführt. Das Lymphknotenresektat weist jedoch nur in 20 - 30% der Fälle metastasierte Lymphknoten auf (Stoeckli 2007, Denoth et al. 2015).

Die vorliegende Dissertation soll einerseits Erkenntnisse liefern, ob es mit Hilfe der Sentinel Lymph Node Technik möglich ist, bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf/Hals Bereiches auf eine elektive Neck Dissection zu verzichten.

Weiterhin soll andererseits versucht werden zu evaluieren, ob mit dieser Technik Lymphknoten im direkten Abstromgebiet des Tumors identifiziert und entfernt werden, welche bei der herkömmlichen Therapie belassen worden wären.

Hierzu wurden alle Patienten nicht nur einer Neck Dissection sondern auch einer Lymphabstromszintigraphie mit Detektion der Wächterlymphknoten (SLN) unterzogen. Neben der histopathologischen Auswertung aller Lymphknoten wurden die Sentinel Lymph Nodes zusätzlich nach definierten Sentinel Lymph Node Kriterien aufgearbeitet.

Zusätzlich soll geprüft werden, ob das Phänomen einer Metastasierung in einem dem Wächterlymphknoten nachgeschalteten Lymphknoten, die sogenannte Skip Metastasis, in relevanter Häufigkeit auftritt.

Weiterhin von Interesse ist die Lernkurve verbunden mit der Anwendung der Lymphabstromszintigraphie: wie hoch ist die Detektionsrate der Sentinel Lymph Nodes und die Anzahl der falsch negativen Sentinel Lymph Nodes?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Zeitraum zwischen März 2005 und Juni 2013 erfüllten insgesamt 36 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 62 Jahren die Einschlusskriterien dieser retrospektiven, nicht randomisierten Kohortenstudie. Diese waren:

- Erkrankung an einem Primärkarzinom im Mund-Rachenraum cTis bis cT2
- klinisch unverdächtige Halslymphknoten cN0
- hinreichende Introspektionsfähigkeit und Compliance

Im folgenden Flussdiagramm ist der Ablauf der Studie dargestellt (Abbildung 4):

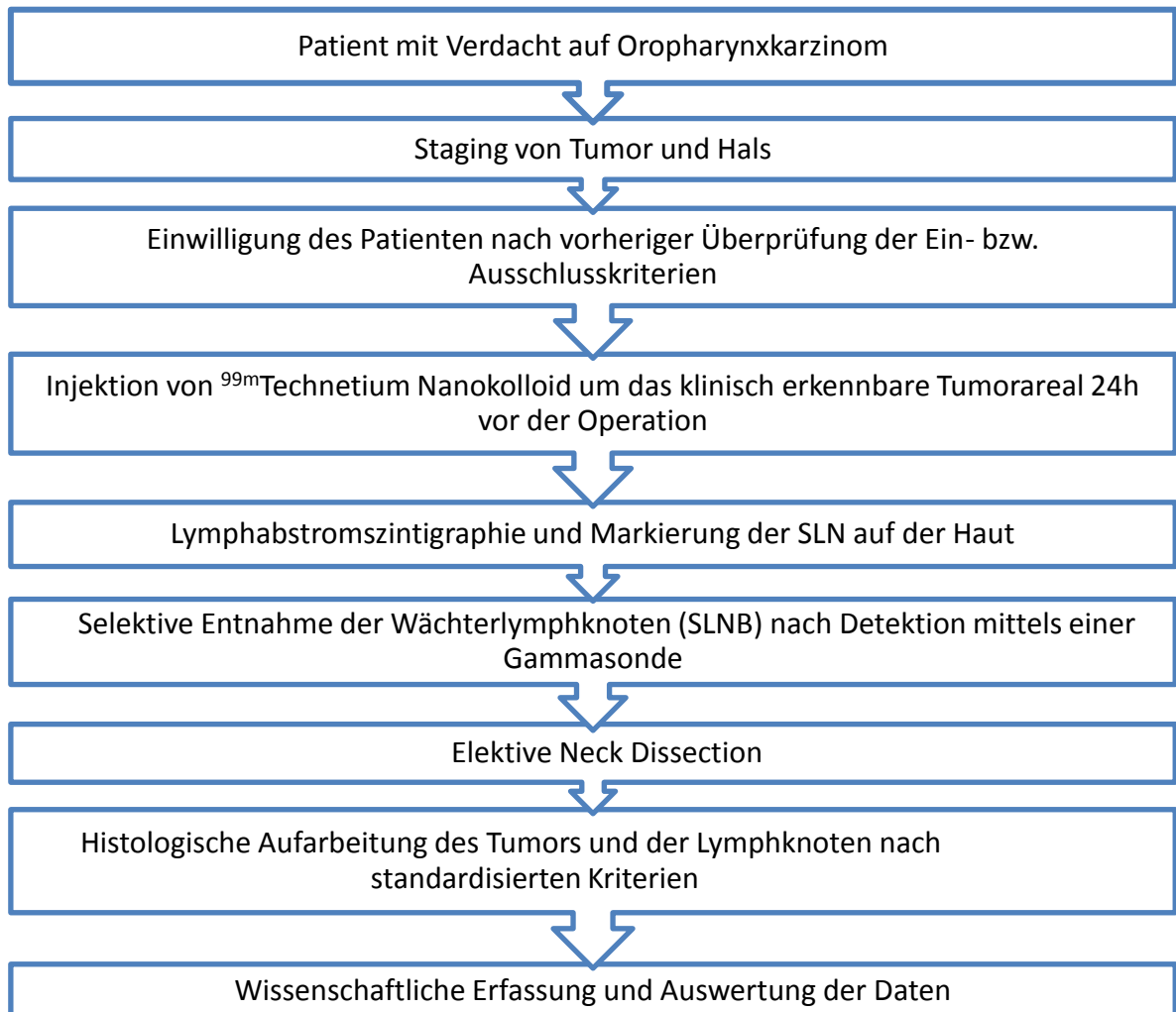


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Erläuterung des Studiendesigns der Studie „Bedeutung der Sentinellymphknoten - Detektion für die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (Universität Ulm, 2005-2013), h= Stunden, SLN= Sentinel Lymph Node, SLNB= Sentinel Lymph Node Biopsy.

Bei allen Patienten, welche unter einem Tumor des oberen Aerodigestivtraktes leiden, wird ein Tumorstaging durchgeführt. Dies beinhaltete im Studienzeitraum in der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm folgende Maßnahmen: Inspektion, Palpation, Sonographie von Kopf und Hals, Sonographie des Oberbauchs, Magnetresonanztomographie von Kopf und Hals, Computertomographie von Kopf und Hals, Positronen-Emissions-Tomographie und eine Einzelphotonenemissionscomputertomographie mit Lymphabstromszintigraphie.

2.2 Sentinel Lymph Node Biopsy

Der Sentinel-Lymphknoten (Wächterlymphknoten) ist per Definition der erste Lymphknoten, welcher von einer metastasierenden Tumorzelle, ausgehend vom Primärtumor, über den lymphatischen Weg erreicht werden kann (Wittekind et al. 2002). Mit Hilfe der Lymphabstromszintigraphie ist es möglich, den Lymphabfluss aus dem Tumor in die lokoregionären Lymphknoten darzustellen, um den Wächterlymphknoten (SLN) zu lokalisieren. Ist man in der Lage, den oder die Sentinel Lymph Nodes zu identifizieren und zu entfernen, so kann dem Patienten eine elektive Neck Dissection unter Umständen erspart bleiben. Die Darstellung erfolgt entweder mittels der Injektion von Blue Dye zum Anfärben der Sentinel Lymph Nodes, der Injektion des Nanokolloids ^{99m}Tc oder einer Kombination beider Varianten.

Der Begriff „Sentinel lymph node“ wurde erstmals von Gould et al. im Jahr 1960, im Zusammenhang mit Parotis-Malignomen genannt (Gould et al. 1960). Einige Jahre später war es Cabanas, der 1977 die Sentinel Lymph Node Technik erstmals bei der Therapie des Peniskarzinoms beschrieb. Er stellte die Theorie auf, dass die lymphogene Metastasierung eines Karzinoms primär im ersten Lymphknoten des Lymphabstromgebietes beginnt und im weiteren Verlauf von diesem ausgehend sich weitere Metastasen über das Lymphsystem absiedeln (Cabanas 1977). Es wird erwartet, dass im Frühstadium der lymphogenen Metastasierung die erste Metastase im Sentinel Lymph Node anzufinden ist (Dünne et al. 2001).

Große Verbreitung erlangte das Verfahren jedoch erst durch die Publikationen von Morton et al. (Morton et al. 1992) und Krag et al. (Krag et al. 1993). Erstere beschrieben die Sentinel Lymph Node Biopsy mit Hilfe von Blue Dye bei Patienten mit einem Malignen

Melanom der Haut, bei der zweiten wurde die Technik zur Therapie von Brustkrebs angewendet. Die zwei genannten Krebsarten stellen noch heute das Hauptanwendungsgebiet dieses relativ jungen medizinischen Verfahrens dar.

Das Sentinel Lymph Node Konzept hat sowohl eine diagnostische als auch eine therapeutische Bedeutung. In diagnostischer Hinsicht ist es möglich, mittels Lymphszintigraphie in etwa 94-100% der Fälle den Sentinel Lymph Node zu ermitteln (Stoeckli, Alkureishi, Ross 2009). Dieser wird nach Entnahme durch den Chirurgen vom Pathologen auf eventuell vorhandene Metastasen untersucht. Wird dieser fündig, kommt die therapeutische Bedeutung zum Tragen: bei histopathologisch positiven Sentinel Lymph Nodes muss eine selektive Neck Dissection an einer oder beiden Halsseiten erfolgen. Sind die Sentinel Lymph Nodes jedoch negativ, so umfasst die Sentinel Lymph Node Biopsy lediglich die Identifikation und die alleinige Entnahme der Wächterlymphknoten unter Schonung sämtlicher Strukturen des Halses (Thompson et al. 2013).

Sentinel Lymph Node Biopsy vereint somit mehrere Vorteile gegenüber der Elektiven Neck Dissection (END): die Morbiditätsrate ist deutlich geringer (Alkureishi et al. 2010), die OP-Zeit ist stark reduziert und auch die Liegedauer des Patienten im Krankenhaus verkürzt sich um mehrere Tage (Schiefke et al. 2009). Zusätzlich können so dem Patienten ein ein- / bzw. beidseitiger Lymphstau und die damit einhergehenden Schwellungen erspart werden. Der einzig gravierende Nachteil dieser Methode ist, dass die Präzision der während der Operation durchgeführten Schnellschnittuntersuchung der Wächterlymphknoten als unzureichend bezeichnet werden muss. Gibt es einen positiven Befund, so erfolgt eine adjuvante elektive Neck Dissection. Bei einem negativen Befund erfolgen keine weiteren Maßnahmen. Die einzig valide Studie zu diesem Thema beschreibt eine falsche negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (NPV) für die so untersuchten Sentinel Lymph Nodes von 17% (Stoeckli 2007). Diese Patienten müssen sich nun einem weiteren operativen Eingriff in Intubationsnarkose unterziehen, um eine elektive Neck Dissection der Halslymphknoten durchzuführen.

Nachdem diese Methode schon seit einigen Jahren Anwendung im Bereich des Mundes und des Oropharynx findet, erscheinen nun auch immer mehr Studien, welche auch den Larynx und Hypopharynx miteinschließen (Stoeckli et al. 2011). Es bedarf jedoch noch weiterer Studien, um eine ausreichende Validität zu erreichen.

2.3 Lymphabstromszintigraphie und SPECT/CT

Der Patient befindet sich am Tag vor der Operation- liegend unter einer SPECT/CT-Gammakamera (Symbia T, Siemens, Germany). Zunächst erfolgt eine Oberflächenanästhesie (10% Lidocain, 2% Tetracain), um die unangenehmen Einstiche im Mundraum abzumildern. Dann wird dem Patienten ^{99m}Tc Technetium Nanokolloid (Nanocoll Nycomed Amersham - Amersham Buchler GmbH & Co. KG, Gieselweg 1, 38110 Braunschweig) in einer Dosis von 40 MBq (in 0,2ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst) an vier Stellen peritumoral- injiziert. Ein Austreten des Radiokolloids auf die freiliegende Mukosa wird strengstens vermieden und der Patient wird nach der Injektion zum sofortigen Ausspülen des Mundes angehalten. Unmittelbar nach der Applikation beginnt nun die erste dynamische Aufnahmesequenz von 60 Frames à 10 Sekunden. Dieser folgt eine zweite Sequenz von 120 Sekunden Aufnahmen bis zur 30. Minute. Zusätzlich werden alle 5 Minuten Aufnahmen von anterior und lateral beidseits nach 30, 60 und 120 Minuten durchgeführt. Als Kamera dient ein LEHR-Kollimator (20% Energiefenster für ^{99m}Tc). Ein Nuklearmediziner überwacht die Aufzeichnung des Lymphabflusses. Nach der SPECT/CT Erfassung werden die Sentinel Lymph Nodes mittels Gammasonde (C-TRAK Omniprobe, Care Wise, UK) aufgesucht und deren Lokation auf der Haut farblich markiert. Daraufhin werden die Ergebnisse mit dem behandelnden Chirurgen und / oder im interdisziplinären radiologischen Kolloquium diskutiert.

Am Tag der Operation wird der Tumor entfernt und es wird eine ein- bzw. beidseitige selektive Neck Dissection durchgeführt. Die Entscheidung ist sowohl abhängig von der Lokalisation des Tumors als auch von den Ergebnissen der Lymphabstromszintigraphie. Hierbei wird zu Beginn eine orientierende Anreicherungsmessung mittels Gammasonde durchgeführt, woraufhin die Sentinel Lymph Nodes entfernt werden bis kein Strahlenherd mehr auffindbar ist. Erst dann wird das restliche lymphatische Gewebe entnommen. Auf diese Weise ist es möglich, valide Informationen zur SNB zu sammeln, ohne den Patienten einem erhöhten Risiko des Belassens eines metastasierten Lymphknotens auszusetzen.

2.4 Histopathologische Aufarbeitung

Zusammen mit dem resezierten Tumor und den entfernten Halslymphknoten werden die Wächterlymphknoten der Pathologie zugesandt. Sie werden jedoch in unterschiedlichen Gefäßen eingeschickt, um eine gesonderte Aufarbeitung durchzuführen und sie getrennt von den weiteren Lymphknoten bewerten zu können. Die Sentinel Lymph Nodes werden gemäß des internationalen Standards (Alkureishi et al. 2007) in 10% Formalin fixiert, je nach Größe zweigeteilt oder in 2mm Scheiben geschnitten. Sie werden dann einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung unterzogen. Darauf erfolgt die Einbettung in Paraffin und ein weiteres lamellieren in 150µm Scheibchen. Zusätzlich wird eine immunhistochemische Untersuchung mit Anti-Pan-Zytokeratin Epithelmarkern vom Typ AE1/AE3 durchgeführt. Somit ist man in der Lage, sowohl Metastasen, Mikrometastasen als auch isolierte Tumorzellen (ITC – Isolated Tumor Cells) zu detektieren.

Was das Auffinden einzelner Zellverbände für den Patienten prognostisch bedeutet, ist momentan nicht zu klären. Zur Zeit gibt es zu diesem Thema nur sehr wenige Studien (Atula et al. 2009). Die Wahrscheinlichkeit für weitere Metastasen ist bei Auffinden einer Mikrometastase deutlich erhöht und wurde in einer Publikation auf 46% beziffert (Alkureishi et al. 2010). Dem gegenüber stehen 20% bei gefundenen Isolated Tumor Cells (Sloan 2009).

Alle weiteren entnommenen Lymphknoten werden nach einer standardisierten Technik aufbereitet: zunächst kommt es zur Fixierung in vierprozentigem Formalin, dann werden sorgfältig Fett und Gewebesreste entfernt und die verbliebenen Lymphknoten gezählt. Diese werden nun, je nach Größe, entweder halbiert oder lamelliert und in Paraffin eingebettet. Im Falle einer makroskopischen Infiltration wird die weitere stufenweise Aufbereitung unterlassen. In allen anderen Fällen kommt es jedoch zu einem Zerschneiden der Gewebeblöcke in zehn Stufen und dann zur Anfärbung mit Hämatoxylin-Eosin. Die daraus resultierenden Ergebnisse werden dokumentiert und ein abschließender pathologischer Befund erstellt.

2.5 Antrag Ethikkommission

Im Jahr 2012 erfolgte die Darstellung dieses Forschungsprojektes bei der Ethikkommission der Universität Ulm mit der Antragsnummer 328/11. Das positive Votum erfolgte am 13.04.2012.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Eine konsekutive, nicht randomisierte Kohorte von 36 Patienten nahm ab März 2005 bis Juni 2013 an der retrospektiven Kohortenstudie zur Evaluierung der Sentinel Lymph Node Technik teil. Alle Probanden hatten ein kürzlich diagnostiziertes Plattenepithelkarzinom des oberen Kopf-/ Halsbereichs und sowohl klinisch als auch radiologisch nicht metastasensuspekte Halslymphknoten (cN0). Jeder Patient wurde präoperativ einer Lymphabstromszintigraphie im Rahmen einer SPECT/CT Untersuchung zugeführt. 24 Männer (66,6%) und 12 Frauen (33,3%) mit einem Durchschnittsalter von 62,8 Jahren (29 – 81 J.) erfüllten die Einschlusskriterien der Studie.

3.2 Tumorlokalisation

Bezüglich der Lokalisation des Primärtumors waren 52,8% linksseitig und 47,2% rechtsseitig lokalisiert. 44,4% (16/36) der Plattenepithelkarzinome befanden sich im Mundboden. 27,8% der Patienten (10/36) litten an einem Zungenkarzinom. Mit absteigender Häufigkeit kamen folgende Lokalisationen vor: Alveolarkamm (11,1%; 4/36), Wange (5,5%; 2/36), Retromolarenbereich (5,5%; 2/39), Unterlippe (2,8%; 1/36) und bei einem Patienten am Retropharynx (2,8%; 1/36).

Das Tumorstaging erfolgte anhand der TNM-Klassifikation der UICC (Wittekind 2010). Die Hälfte der Probanden (50,0%; 18/36) hatte einen T1 Tumor. Weitere 44,4% (16/36) wurden T2 gestaged und bei zwei weiteren Patienten wurde ein Carcinoma in Situ diagnostiziert (5,6%) (Tabelle 4, Abbildung 5).

Tabelle 4: Histopathologische Ergebnisse der entnommenen Strukturen nach erfolgter Tumorentfernung und Neck Dissection (Universität Ulm, 2005-2013), TNM= Tumor, Nodus, Metastase, SLN= Sentinel Lymph Node, ND= Neck Dissection, bds= beidseits.

Patient	Finale TNM Einteilung	Anzahl SLN	Metastasentyp	Anzahl Me-tastasen	Art der ND	Grading
1	pT2pN0	5			Level I-III	G2
2	pT1pN0	5			Level I-III rechts	G2
3	pT2pN1	4	Metastase	1	Level I-III links	G2-3
4	pT2pN0	3			Level I-III	G1
5	pT1pN0	4			Level I-III	G1
6	pT1pN0	1			Level I-III	G1-2
7	pT1pN1	5	Mikrometastase/ Metastase	2	Level I-III links	G2
8	pT2pN0	1			Level I-III links	G2
9	pT1pN0	4			Level I-III	G2-3
10	pTispN0	3			Level I-III	G1
11	pT2pN0	2			Level I-III	G2
12	pT2pN1	4	Metastase	1	Level I-II	G2-3
13	pT2pN1 (mi)	6	Mikrometastase	1	Level I-III	G2-3
14	pT2pN0	7			Level I-III	G2
15	pT1pN0	6			Level I-III	G3
16	pT2pN1	7	Metastase	2	Level I-IV	G3
17	pT1pN1 (mi)	7	Mikrometastase	1	Level I-III	G2
18	pT1pN0	4			Level I-III links	G2
19	pT2pN1 (mi)	6	Mikrometastase	1	Level I-III	G2-3
20	pT1pN1	4	Metastase	1	Level I-III links	G2
21	pT1pN1	3	Metastase	1	Level I-IV	G1-2
22	pT1pN1	3	Metastase	1	Level I-III+V	G1-2
23	pT1pN0	4			Level I-III	G2
24	pT2pN0	5			Level I-III bds.+ Level V links	G1-2
25	pT2pN0	3			Level I-IV	G2
26	pT2pN0	5			Level I-III	G1-2
27	pT2pN0	3			Level I-III bds. + Level V links	G1-2
28	pTispN0	7			Level I-IV	G2
29	pT1pN1 (mi)	1	Mikrometastase	1	Level I-IV	G2
30	pT2pN0	5			Level I-III	G2-3
31	pT1pN0	2			Level I-III	G2
32	pT1pN0	2			Level I-III	G1
33	pT1pN0	3			Level I-III	G1
34	pT1pN0	7			Level I-V	G1-2
35	pT2pN2b	1	Metastase	2	Level I-IV	G2
36	pT1pN0	3			Level I-IV	G2

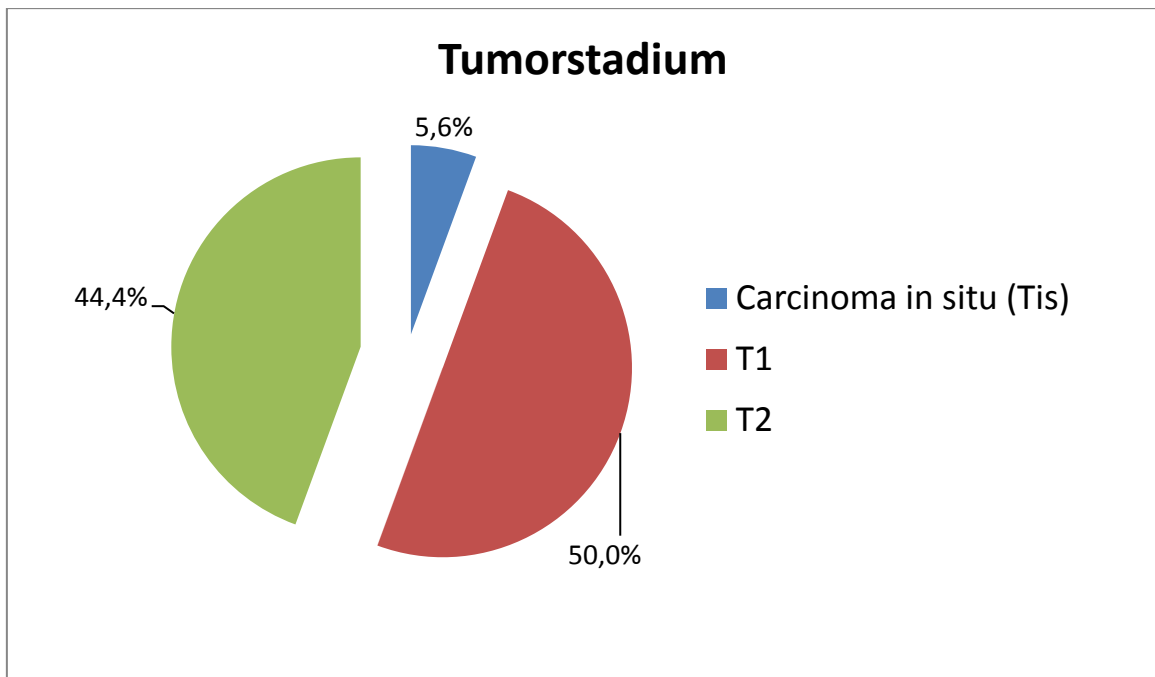


Abbildung 5: Schematische Darstellung der verschiedenen Tumorstadien der Probanden (Universität Ulm, 2005-2013), eingeteilt nach Union Internationale Contre le Cancer (Wittekind 2010).

3.3 Detektion der Wächterlymphknoten

Bei 35 von 36 Probanden (97,2%) konnten präoperativ Wächterlymphknoten ermittelt werden. Die Sentinel Node Erkennungsrate mittels SPECT/CT und Lymphabstromszintigraphie lag somit bei 97,2%. Bei dem Patienten, bei welchem die oben genannten Methoden präoperativ zu keinem Ergebnis führten, konnte intraoperativ mittels Gammasonde ein ipsilateraler Sentinel Lymph Node in Level III gefunden werden. Der Proband hatte ein Plattenepithelkarzinom am Übergang zwischen Zungenwurzel und Mundboden. Zusätzlich wurde bei einem weiteren Probanden ein bisher nicht detektierter Sentinel Lymph Node erst während der pathologischen Aufbereitung des Tumorresektats ermittelt. Einmalig wurde ein Sentinel Lymph Node zwischen den Leveln IV - V präoperativ diagnostiziert, welcher dann jedoch intraoperativ nicht aufgefunden werden konnte. Somit lag die endgültige Sentinel Lymph Node Erkennungsrate mittels Gammasonde bei 94,4% (34/36).

Durch die Anwendung von SPECT/CT und Lymphabstromszintigraphie konnten 109 sogenannte „hot spots“ bei 36 Patienten ermittelt werden. Dies entspricht im Durchschnitt 3,03 Sentinel Lymph Nodes je Patient. Die minimale Anzahl an detektierten Sentinel Lymph Nodes betrug einen, die maximale sechs je Patient. Ein Wächterlymphknoten wur-

de präoperativ bei 4 Patienten gefunden, 2 Sentinel Lymph Nodes bei 4 Patienten, 3 Sentinel Lymph Nodes bei 15 Patienten, 4 Sentinel Lymph Nodes bei 7 Patienten, 5 Sentinel Lymph Nodes bei 4 Patienten und 6 Sentinel Lymph Nodes bei einem Patienten (Abbildung 6).

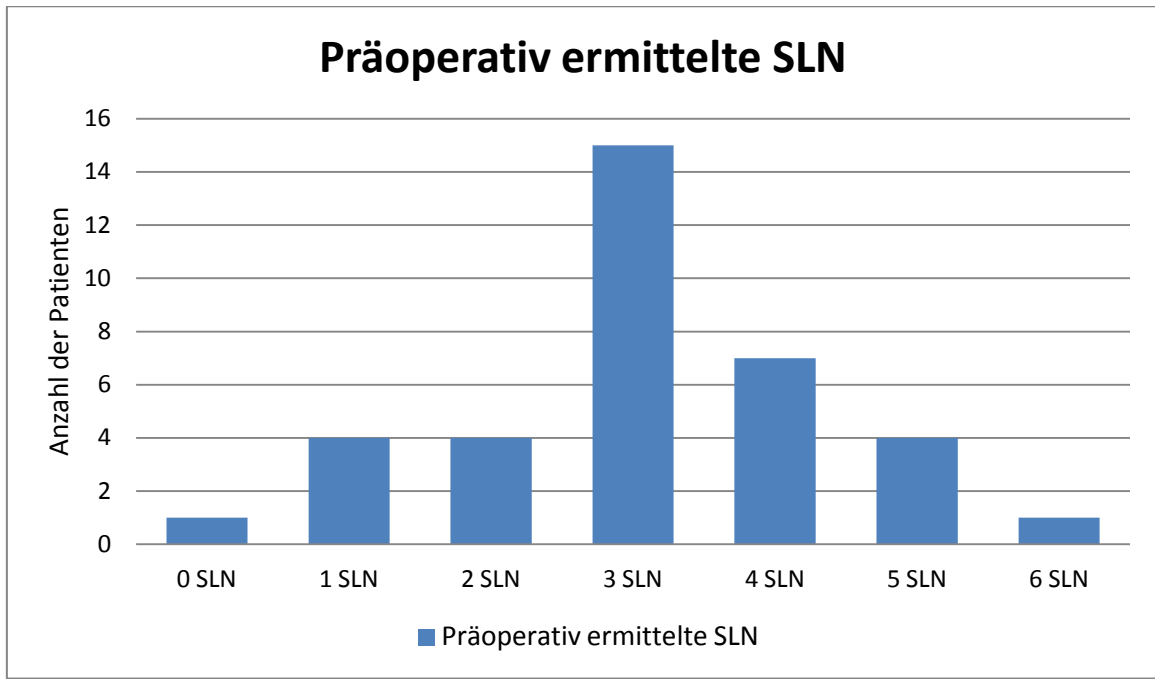


Abbildung 6: Anzahl der vor der Operation mittels Lymphabstromszintigraphie ermittelten Sentinel Lymph Nodes (SLN) je Patient (Universität Ulm, 2005-2013).

Intraoperativ wurden mit Hilfe der Gammasonde 145 „hot spots“ bei 36 Patienten detektiert und entfernt. Dies entspricht 4,03 Sentinel Lymph Nodes je Patient. Die minimale Anzahl an entfernten Sentinel Lymph Nodes betrug einen, die maximale sieben je Patient. Intraoperativ konnte im Durchschnitt ein Sentinel Lymph Node zusätzlich je Patient aufgefunden werden. Diese waren zu 100% den bereits detektierten Sentinel Lymph Nodes nachgeschaltet. Bei 4 Patienten konnte jeweils ein Sentinel Lymph Node entfernt werden, bei 3 Patienten 2 Sentinel Lymph Nodes, bei 8 Patienten 3 Sentinel Lymph Nodes, bei 7 Patienten 4 Sentinel Lymph Nodes, bei 6 Patienten 5 Sentinel Lymph Nodes, bei 3 Patienten 6 Sentinel Lymph Nodes und bei 5 Patienten 7 Sentinel Lymph Nodes (Abbildung 7).

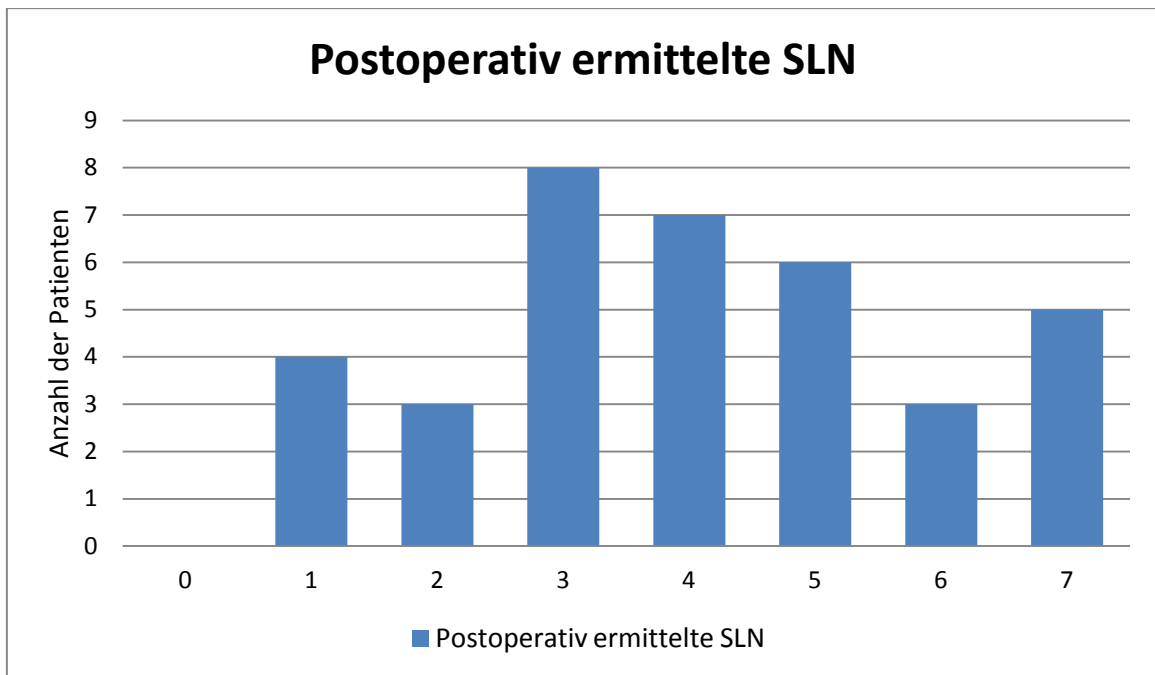


Abbildung 7: Anzahl der während der Operation mittels Gammasonde detektierten Sentinel Lymph Nodes (SLN) je Patient (Universität Ulm, 2005-2013).

Bei 17 der 36 Probanden (47,2%) wurden demnach mehr Sentinel Lymph Nodes entfernt als präoperativ detektiert.

Bei 18 Patienten (50,0%) konnte ein ipsi- sowie kontralateraler Lymphabfluss beobachtet werden. In 47.2% (n=17) der Fälle wurden ausschließlich ipsilaterale Wächterlymphknoten detektiert. Bei einem der 36 Probanden (2,8%) wurde ein rein kontralateraler Lymphabfluss festgestellt (Abbildung 8).

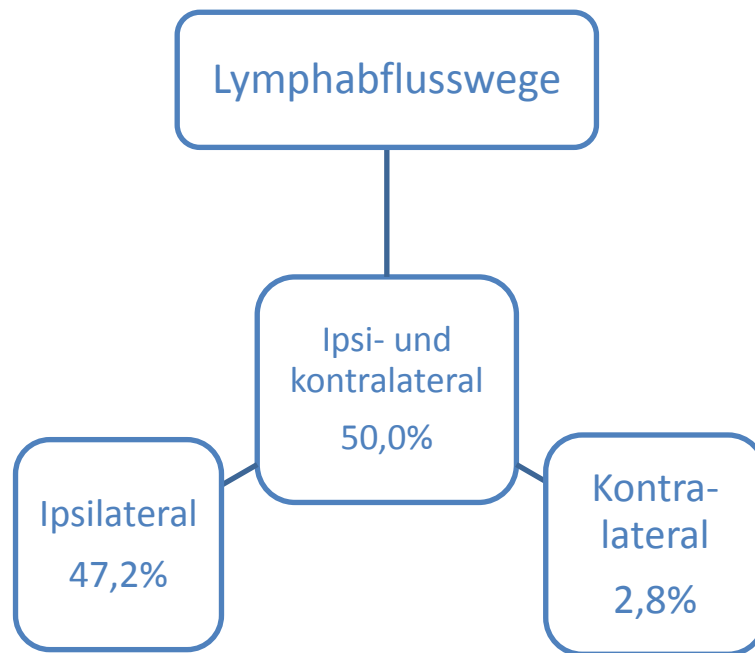


Abbildung 8: Schematische Darstellung der in dieser Studie mittels Lymphabstromszintigraphie und Singlephotonen-Emissionscomputertomografie ermittelten Lymphabstromwege der Kopf-/Halstumoren (Universität Ulm, 2005-2013).

3.4 Entfernung und histologische Aufbereitung der Wächterlymphknoten

Eine beidseitige Ausräumung erfolgte bei 30 der 36 Patienten (83,3%). Bei 18 Patienten (18/36; 50%) wurden die Lymphknotenstationen I-III beidseitig (linke und rechte Halsseite) ausgeräumt, bei 7 Probanden (7/36; 19,4%) wurden die Level I-IV und bei jeweils einem Patienten die Level I-II (1/36; 2,8%), Level I-V (1/36; 2,8%) bzw. die Level I-III sowie Level V (1/36; 2,8%) beidseits ausgeräumt. Bei zwei Patienten (2/36; 5,6%) wurden die Level I-III beidseitig und zusätzlich Level V auf der linken Halsseite ausgeräumt. Bei 5 Probanden (5/36; 13,9%) wurden die Lymphknotenstationen I-III nur linksseitig und bei einem Patienten (1/36; 2,8%) die Level I-III nur rechtsseitig ausgeräumt.

Okkulte Metastasen wurden bei 12 der 36 Patienten (33,3%) gefunden. Drei Patienten hatten mehr als eine Filia: Bei zweien konnten zwei Metastasen und bei einem eine Mikrometastase und eine Metastase aufgefunden und entfernt werden. Nach der Unterteilung von Hermanek et al. (Tabelle 5) wurden bei 7 Patienten Metastasen, bei 4 Patienten Mikrometastasen und bei einem Patienten sowohl eine Metastase als auch eine Mikrometastase gefunden (Abbildung 9) (Hermanek et al. 1999). Isolated Tumor Cells (ITC) wurden bei keinem Patienten entdeckt. Die durchschnittliche Größe der metastasierten Lymphknoten betrug 15,2mm. Nach erfolgter histopathologischer Aufarbeitung der

Lymphknoten wurde ein Patient auf pN2b heraufgestuft. Die anderen 11 Patienten auf pN1 (Tabelle 4). Eine elektive Neck Dissection wurde lege artis bei allen Probanden durchgeführt, unabhängig von ihrem Lymphknotenstatus.

Tabelle 5: Histologische Einteilung aufgefundener Lymphknotenmetastasen in Isolierte Tumorzellen (ITC), Mikrometastasen und Metastasen nach Hermanek et al. 1999, ITC= Isolated Tumor Cells.

Merkmal	ITC	Mikrometastase	Metastase
Kontakt zur Wand des Lymphsinus	Ja	Ja	Ja
Invasion in die Wand des Lymphsinus	Nein	Ja	Ja
Extrasinusoidale Stromareaktion	Nein	Normalerweise Ja	Normalerweise Ja
Extrasinusoidale Tumorzellproliferation	Nein	Ja	Ja
Größe	Einzelne Tumorzellen	0,2-2mm	>2mm

Bei einem Patienten der Studie konnte präoperativ mittels Gammasonde kein Sentinel Lymph Node detektiert werden. Intraoperativ war es möglich, bei diesem Probanden einen Lymphknoten mit erhöhter Radioaktivität aufzufinden und zu entfernen. Wie es sich nach histopathologischer Aufbereitung zeigte, enthielt dieser Sentinel Lymph Node eine Mikrometastase. Einmalig konnte im Resektat eines Tumors der Zungenwurzel ein bisher nicht detektierter Sentinel Lymph Node in direkter Nähe des Karzinoms entdeckt werden. Auch hier wurde eine Metastase aufgefunden.

3.5 Prädiktion des Nodalstatus durch SNB

In 17 Fällen (47,2%) konnte ein kontralateraler Lymphabfluss mittels Lymphabstromszintigraphie erkannt werden (Abbildung 8). Bei einem dieser Patienten wurde im weiteren Verlauf eine kontralaterale Metastase entfernt. Bei vier Patienten (11,1%) konnte ein Sentinel Lymph Node am Übergang zwischen Level III/IV und V ermittelt werden. Einer dieser Lymphknoten wies eine Metastase auf. Die restlichen okkulten Metastasen befanden sich in den Leveln I-III (Abbildung 9).

Bei einem Patienten war es intraoperativ nicht mehr möglich, den Wächterlymphknoten am Übergang von Level IV zu Level V mittels Gammasonde zu detektieren. Es erfolgte dann eine elektive Neck Dissection der Level I-V. Zirka 6 Monate post operationem wurde dann eine Lymphknotenmetastase in Level V entdeckt und reseziert. Bei drei weiteren

Patienten wurden Sentinel Lymph Nodes in Level V detektiert und erfolgreich reseziert. Bei keinem dieser Lymphknoten konnten einzelne Tumorzellverbände (ITC) bzw. Metastasen ermittelt werden.

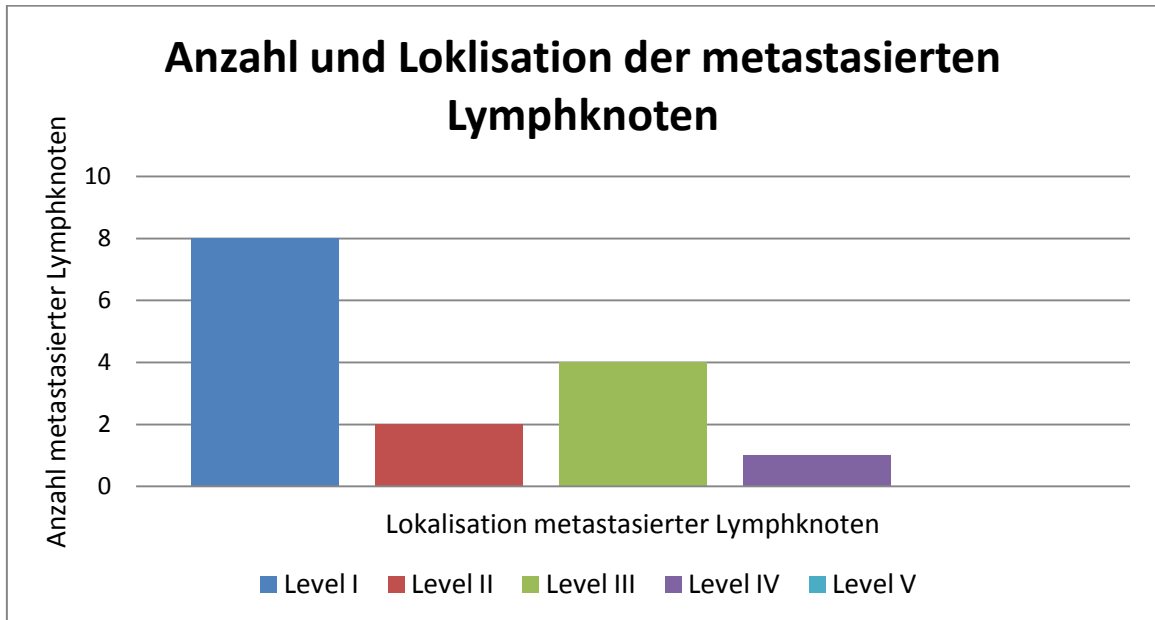


Abbildung 9: Graphische Darstellung über Anzahl und Lokalisation der in dieser Studie entnommenen metastasierten Lymphknoten (Universität Ulm, 2005-2013).

Eine sogenannte „Skip Metastasis“, d.h. ein Überspringen der unmittelbar nächsten Lymphknotenstation durch Tumorzellverbände, konnte in keinem der Fälle nachgewiesen werden.

Bei allen Patienten wurden Metastasen und Mikrometastasen ausschließlich in den Wächterlymphknoten detektiert. In keinem Fall konnte im Resektat der Neck Dissection, bei gleichzeitig negativem Sentinel Lymph Node, eine okkulte Metastase entdeckt werden. Somit beträgt die Anzahl der richtig positiven Lymphknoten 12 bei keinem falsch negativen Sentinel Lymph Node. Damit erreichen wir eine Vorhersagerate für einen richtig negativen Halslymphknotenstatus von 100%. Die Sensitivität lag bei 94,4%.

3.6 Lerneffekte

Folgende Lerneffekte wurden bei der Anwendung der Sentinel Lymph Node Technik erzielt: Bei den ersten zwei Patienten wurde adjuvant zur Injektion des Radiotracers ein Farbstoff namens Blue Dye verwendet. Dieser führte zu „Vertuschungseffekten“ des Gewebes und somit zu einem erschwerten Aufsuchen der Sentinel Lymph Nodes. Ab dem dritten Patienten wurde daher auf die Verwendung von Blue Dye verzichtet. Die Kommunikation zwischen den verschiedenen Fachbereichen (Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, Nuklearmedizin, Pathologie, Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde) funktionierte von Beginn an reibungslos. Dies ist vermutlich die entscheidende Ursache für sehr gute Detektionsraten der Sentinel Nodes sowohl prä- als auch intraoperativ. Eine Lernkurve kann somit nicht beschrieben werden, da kein signifikanter Unterschied zwischen den Daten der ersten und letzten Patienten dieser Studie ermittelt werden konnte.

Die Ergebnisse dokumentieren anschaulich die präzise Detektion und Resektion der radioaktiv markierten Wächterlymphknoten.

4 Diskussion

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle sind, wie das maligne Malignom, charakterisiert durch eine in anatomischer Hinsicht stufenweise Progression regionaler lymphatischer Metastasen (Civantos et al. 2010). Diese sind durch die herkömmlichen Stagingmethoden jedoch nicht ausreichend präzise zu bestimmen. Dies hat zur Folge, dass bei einem klinisch negativen Hals in 20 - 30% der Fälle okkulte Metastasen vorliegen (Shah 1990, Stoeckli 2007). In der Wissenschaft gibt es unterschiedliche Meinungen zu dieser Problematik: entweder man vollzieht eine selektive Neck Dissection oder man verfährt nach der sogenannten „wait-and-see-policy“ und untersucht den Hals in regelmäßigen Intervallen (Nieuwenhuis et al. 2002, Asthana et al. 2003). Eine elektive Neck Dissection führt bei 70 - 80% der Patienten zu einer „Übertherapie“ mit einer erhöhten Morbidität im Vergleich zur Sentinel Lymph Node Biopsy und möglichen negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität (Schiefke et al. 2009). Auf der anderen Seite wird eine lymphogene Metastasierung möglicherweise zu spät erkannt, zumal neuere Untersuchungen zeigen konnten, dass invasive Lymphknotenmetastasen auch in sehr kleinen, ansonsten unauffälligen Lymphknoten gefunden wurden (Goerkem, Braun, Stoeckli 2010).

Die Sentinel Lymph Node Methode kann auch bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Hypopharynx, der Zungenwurzel und am Larynx angewendet werden (Werner et al. 2004). Hier ist die Durchführung der Lymphszintigraphie jedoch wesentlich erschwert: Eine Injektion des Nanokolloids kann aufgrund der anatomischen Verhältnisse nur unter Vollnarkose durchgeführt werden. Somit kann ein Aufsuchen der Wächterlymphknoten mittels Gammasonde erst während der OP erfolgen und nicht mittels SPECT/CT 24h vorher. Weiterhin erschwerend ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass sich in den genannten anatomischen Regionen, sowohl der Tumor als auch die Lymphknoten in unmittelbarer Nachbarschaft befinden und sich somit die Detektion des Sentinel Lymph Node wesentlich schwieriger darstellt. (Bilde et al. 2006). Ein weiterer gravierender Nachteil ist, dass Tumore des Hypopharynx und des Larynx in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden. Dem Einschlusskriterium eines frühen Stadiums der Erkrankung (cTis-cT2) kann somit in der Regel nicht entsprochen werden. Dies ist bedeutend, da es dem Nuklearmediziner in den Stadien T3-T4 stark erschwert ist, die Ausdehnung des Tumors richtig einzuschätzen und somit die Injektionen gezielt am Tumor-

rand zu setzen. Die Folge ist eine weitaus größere Anzahl und Streuung an detektierbaren Wächterlymphknoten. Ein weiterer wesentlicher Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass bei fortgeschrittenem Tumorstadium die Wahrscheinlichkeit einer Metastase stark erhöht ist und somit ein chirurgisches Eingreifen in Form einer elektiven Neck Dissection unabdingbar ist.

Die Sentinel Lymph Node Biopsy, als das präziseste Staging- Verfahren bei einem nodal unauffällig klassifizierten Hals, hat das Potenzial, die oberhalb erwähnten Probleme zumindest bei gut erreichbaren Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes zu lösen (Stoeckli 2007).

Im Rahmen dieser Studie untersuchten wir Patienten, welche an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkrankt sind. Ein frühes Stadium der Erkrankung (cTis, cT1, cT2) sowie ein unverdächtiger, metastasenfrier Hals (cN0) waren weitere Einschlusskriterien.

Die technische Umsetzung der Sentinel Lymph Node Biopsy unterscheidet sich je nach Klinikum und Operateur. Variationen gibt es bei den verwendeten radioaktiven Indikatoren, Gammasonden und bei der Durchführung der Lymphszintigraphie durch den Nuklearmediziner. Da sich in jedem Land die medizinische Gesetzgebung unterscheidet, hängt die Wahl des geeigneten Radiopharmakons eher von der Zulassung als von den medizinischen Eigenschaften ab (Stoeckli et al. 2001). In unserer Studie und auch hauptsächlich in Europa wird ^{99}Tc Nanokolloid verwendet. Während größere Partikel zu träge sind, zu leicht vorzeitig in den Lymphbahnen gefiltert werden und somit kaum oder keine relevanten Ergebnisse bei der Lymphszintigraphie ermöglichen, kommt es bei zu kleinen Partikeln zu einer übermäßig schnellen Verbreitung im Lymphsystem, kaum Speicherung im Wächterlymphknoten und somit wiederum zu kaum verwertbaren Ergebnissen. Mittlere Partikelgrößen zwischen 50 - 80 nm sind somit zu bevorzugen (Frerich et al. 2007). Diese recht kleinen Partikel drainieren schnell in das Lymphsystem und in den meisten Fällen akkumulieren sie sich bereits in den ersten 10 - 15min nach Injektion in den Sentinel Lymph Nodes. Somit kann der Chirurg in Echtzeit den Lymphabfluss nachverfolgen.

Beachtenswert ist, dass trotz der Anwendung verschiedener Techniken das Auffinden der Sentinel Lymph Nodes durch geübte Chirurgen weitestgehend problemlos und sicher funktioniert. Gemeinsam mit einem Radiotracer wird, z.T. auch im Kopf-Hals-Bereich,

Isosulfan Blue Dye verwendet. Es dient dazu, die Sentinel Lymph Nodes dunkelblau anzufärben und sie somit während der Operation leichter auffindbar zu machen (Shoaib et al. 1999). Bei unserer Studie wurde Blue Dye lediglich bei den ersten beiden Patienten verwendet. Anstatt das Auffinden der markierten Lymphknoten zu erleichtern, trat durch die „Vertuschung“ der umliegenden Gewebe ein gegenteiliger Effekt ein. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Isosulfan Blue Dye in der Wissenschaft zunehmend kontrovers diskutiert. Die umfassendste Studie zu diesem Thema von Ross et al. kommt zu dem Schluss, dass die alleinige Verwendung eines Radiotracers ohne Blue Dye die Detektion der Sentinel Lymph Nodes nicht verschlechtert (Ross et al. 2004). Erschwerend kommt hinzu, dass es durch dessen adjuvante Zugabe zur Verfärbung von Geweben mit Verdunkelung wichtiger Strukturen und der Schleimhautränder kommen kann (Genden et al. 2010). Mehrfach wurde von eingefärbten Strukturen berichtet, in welchen seitens der Pathologie keine Lymphknoten aufgefunden werden konnten (Zitsch et al. 2000). Vereinzelt können auch anaphylaktische Reaktionen auftreten (Longnecker, Guzzardo, Van Voris 1985). Aus den oben genannten Gründen haben wir uns gegen eine weitere Verwendung von Isosulfan Blue Dye entschieden. Lediglich den ersten zwei Probanden unserer Studie wurde das Mittel injiziert. Letztendlich war es uns möglich, 99,3% aller Sentinel Lymph Nodes mit Hilfe der Gammasonde aufzufinden und zu entfernen. Dies entspricht den Ergebnissen, welche in jüngster Zeit publiziert wurden (Stoekli et al. 2011).

Im Gegensatz zu anderen Studiengruppen detektierten wir intraoperativ im Durchschnitt einen „hot spot“ mehr als präoperativ (Ross et al. 2004, Genden et al. 2010). Dies kann einerseits mit der Partikelgröße des Radiotracers oder andererseits mit der in diesem Zusammenhang als unzureichend beschriebenen Ortsauflösung des SPECT/CT in Verbindung gebracht werden (Haerle et al. 2009, Pietsch et al. 2015). Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Strahlung der Sentinel Lymph Nodes während der transcutanen Detektion von der Haut abgeschwächt wird.

Die alleinige Durchführung von SNB hätte den Vorteil, dass die Quantität der resezierten Lymphknoten deutlich abnehmen würde und somit eine noch aufwändigere Aufarbeitung des verbleibenden Resektates möglich wäre. Für den Patienten ist solch ein Eingriff durch eine deutlich reduzierte Invasivität gekennzeichnet. Komplikationen, welche im Speziellen

im Zusammenhang mit der Sentinel Node Biopsy stehen, konnten bisher nicht festgestellt werden (Stoekli et al. 2011).

Bei allen bis auf einen Patienten ist es uns mittels Lymphabstromszintigraphie und Gammasonde gelungen, Sentinel Lymph Nodes zu identifizieren. Dies bedeutet, dass eine Sentinel Detektionsrate von 97,2% erreicht wurde und diese weitestgehend im Bereich der durchschnittlich publizierten Detektionsraten von 97% liegt (Pitman et al. 1998, Sloan 2009). Obwohl die Sentinel Lymph Node Technik z.T. regional deutlich variiert, sind die Ergebnisse in Bezug auf die Ermittlung und Lokalisation der Sentinel Lymph Nodes in den bisher veröffentlichten Studien sehr gut miteinander vergleichbar. Um sich gegen den momentanen Goldstandard, die elektive Neck Dissection, durchzusetzen, bedarf es mindestens ebenbürtiger Ergebnisse bei der Abklärung des Lymphknotenstatus des gesamten Halses. Entscheidend hierfür ist die Frage, ob in dem entnommenen Lymphknotenresektat entartete Zellverbände bzw. Metastasen auch außerhalb der Sentinel Lymphknoten auffindbar sind. Diese Situation gab es im Laufe der Studie einmal: es wurde ein Lymphknoten im Resektat eines Tumors der Zungenwurzel gefunden, welcher aufgrund der unmittelbaren Nähe und der Strahlung des Primarius weder prä- noch intraoperativ als Sentinel Lymph Node detektiert wurde. Bei diesem Probanden wurden sowohl in einem Sentinel Lymph Node als auch in dem histopathologisch detektierten Lymphknoten Metastasen entdeckt. Diese Situation ist von daher unproblematisch, da eine Resektion des entarteten Gewebes stets in einem Abstand von mindestens fünf Millimetern in der gesunden Schleimhaut erfolgen sollte. Der oben beschriebene Lymphknoten wurde somit gemeinsam mit dem Karzinom entnommen. Ursächlich dafür, dass der Sentinel Lymph Node nicht als solcher diagnostiziert wurde, ist der geringe Abstand zwischen Tumor und Lymphknoten und damit verbunden, die in dieser Situation zu geringe Ortsauflösung der verwendeten bildgebenden Verfahren und intraoperativ die Streustrahlung des direkt benachbarten Tumors. In der Annahme eines weiteren technischen Fortschritts ist von einer deutlichen Zunahme der Auflösung der bildgebenden Verfahren und damit einhergehend einer Detektion von unmittelbar dem Tumor angrenzenden Sentinel Lymph Nodes auszugehen.

Wichtigster Parameter bei der Abklärung des Lymphknotenstatus ist die negative Vorhersagewahrscheinlichkeit für nicht metastasenverdächtige (negative) Sentinel Lymph Nodes

(NPV). Hierfür galt es festzustellen, wie viele befallene Lymphknoten nicht von der Sentinel Lymph Node Technik detektiert werden konnten. Wie oben beschrieben, gab es nur einen Fall, bei welchem ein positiver Lymphknoten nicht detektiert werden konnte. Daher erlangten wir eine Rate von 97,2% (1/36). Dies entspricht den bisher publizierten Werten (Broglie, Haile, Stoeckli 2011, Stoeckli et al. 2012). Da jedoch bei dem selben Patienten eine weitere Metastase in einem Sentinel Lymph Node gefunden wurde, liegt das NPV in Bezug auf die SNB-Technik bei 100%. Diese Ergebnisse untermauern anschaulich die Ausführbarkeit und Vorhersagekraft dieser bisher nicht etablierten Technik.

Diverse bildgebende Verfahren wie MRT, CT, SPECT, PET und die Sonographie helfen präoperativ bei der Einschätzung der Halslymphknoten. Hauptsächliches Augenmerk gilt hierbei der Größe und dem Stoffwechsel. Ersteres beruht auf der Vermutung, dass sich Metastasen häufig in vergrößerten Lymphknoten mit einer Größe ab 10mm befinden (Friedman et al. 1993). Nur wenige Studien gehen jedoch explizit auf die Größe der metastasierten Lymphknoten ein. Wir konnten eine durchschnittliche LK Größe von 15,2mm feststellen.

Es scheint jedoch falsch, sich nur auf die vergrößerten LK festzulegen, da in weiteren Studien nachgewiesen werden konnte, dass sich Mikrometastasen und Isolated Tumor Cells auch in deutlich kleineren Lymphknoten, mit nur wenigen Millimetern Durchmesser, finden lassen (Werner et al. 2004, Stoeckli 2007). Der kleinste von uns aufgefundene metastasierte Wächterlymphknoten hatte einen Durchmesser von 5mm.

Selbst mit den modernsten bildgebenden Verfahren wie MRT oder CT ist es auf Grund der unzureichenden Auflösung nicht möglich, derartige Lymphknoten zu identifizieren. Somit sind sowohl Spezifität als auch Sensitivität dieser präoperativen Diagnostik als unzureichend zu beurteilen (Terada et al. 2006, Atula et al. 2009). Auch die Kombination aus Positronenemissionstomograph und Computertomograph (PET/CT) ist sehr weit von der histologischen Aussagekraft der Sentinel Node Biopsy entfernt (Robbins et al. 2008, Pietsch et al. 2015). Deshalb gibt es auch heute noch keine Alternative zu der histopathologischen Aufarbeitung der Halslymphknoten.

Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Sentinel Lymph Node Technik besteht in der graphischen Darstellung des Lymphabflusses. Es ist somit möglich, genau festzustellen, ob es

nur einen ipsilateralen oder zusätzlich auch einen kontralateralen Abflussweg gibt. Danach kann eine Entscheidung getroffen werden, ob ein einseitige oder beidseitige Neck Dissection empfehlenswert ist. Je nach Tumorlokalisation werden nur die Level I-III bzw. I-IV einer selektiven Neck Dissection unterzogen (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). S3-Leitlinie, 2012). Mit der Sentinel Lymph Node Methode war es uns möglich, bei vier Patienten (11,1%; 4/36) Wächterlymphknoten am Übergang zu Level V zu detektieren und somit die Ausräumung des Halses auch auf diesen Bereich auszuweiten. Eine derartig hohe Anzahl an Sentinel Lymph Nodes in Level V wurde bisher noch nicht beschrieben.

Bei einem der Probanden konnte jedoch ein Sentinel Lymph Node in Level V intraoperativ nicht mehr aufgefunden werden. Bereits 6 Monate post operationem wurde dann eine Metastase in Level V diagnostiziert und wenig später reseziert. Ursächlich hierfür könnte der relativ weite Drainageweg zwischen dem Tumor und Level V sein. Wie bereits detailliert ausgeführt, wird eine mittlere Partikelgröße von 50 - 80nm bei der Auswahl des Radiopharmakons bevorzugt, da sich das Mittel andernfalls zu schnell in der Lymphbahn ausbreiten würde und eine zu große Anzahl an markierten Wächterlymphknoten hervorbringen würde. Erschwerend kommt hinzu, dass die Patienten ca. 24h nach der Injektion von ⁹⁹Tc Nanokolloid operiert werden. Dies könnte dafür verantwortlich sein, dass die Strahlendosis nach vier Halbwertszeiten während der Operation bereits zu gering und gleichzeitig die Streustrahlung der umliegenden Gewebe zu hoch zum Auffinden dieses Sentinel Lymph Node war. Somit stellt die Kombination aus großer Entfernung zum Tumor, einer geringen Konzentration des Radiopharmakons und der verstrichenen Zeit zwischen der Lymphabstromszintigraphie und dem tatsächlichen Eingriff eine plausible Erklärung für das nicht Auffinden des Sentinel Lymph Node dar.

Das Ziel dieser Studie war es zu beurteilen, ob diese recht neue Technik technisch durchführbar ist, ob sie eine ausreichende Aussagekraft besitzt, ob sie vorteilhaft gegenüber den momentanen Behandlungsmethoden ist und ob die klinischen Resultate den an sie gestellten Erwartungen entsprechen.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie und den Ergebnissen weiterer internationaler Studien liegt es nahe festzustellen, dass die SNB-Technik das derzeit präziseste Verfahren darstellt, um den klinisch metastasenfren Hals bei Patienten mit frühen Plattenepithel-

karzinomen des Oropharynx und der Mundhöhle zu stagen (Paleri et al. 2005, Stoeckli et al. 2009, Alkureishi et al. 2010).

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern die These, dass die Sentinel Node Biopsy, durchgeführt durch ein erfahrenes Behandlungsteam, dem momentanen Goldstandard, der elektiven beidseitigen Neck Dissection, zumindest ebenbürtig zu sein scheint. Bereits veröffentlichte Studien von Stoeckli et al. und Civantos et al. belegen, dass die Technik sehr gut funktioniert (Stoeckli, Alkureishi, Ross 2009, Civantos et al. 2010). Einziger Nachteil ist die relativ hohe falsch negative Vorhersage eines befallenen Lymphknotens durch die pathologische Schnellschnittuntersuchung von 17% (Stoeckli 2007). Dies hat zur Folge, dass ein Teil der Patienten (17%) sich nach endgültiger Histologie möglicherweise einer erneuten Operation zum Ausräumen des Halses unterziehen muss.

Neuere Studien beschäftigen sich mit der qualitativen Echtzeit Reverse Transkriptase-Polymerase Kettenreaktion (qRT-PCR) (Ferris et al. 2011). Mit dieser neuen Technik ist man in der Lage, die großen Mengen tumorbezogener Messenger RNA (mRNA), die von den Tumorzellen sezerniert werden, von den in Relation gesehenen kleinen Mengen mRNA, welche von nicht neoplastischen Zellen erzeugt werden zu unterscheiden (Vorburger et al. 2012). Es konnte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 96% nachgewiesen werden. Somit kann man sowohl Isolated Tumor Cells als auch Mikrometastasen und Metastasen in einem durchschnittlichen Zeitintervall von 35 Minuten nachweisen. Die Kombination dieser Technik mit SNB besitzt das große Potenzial, die Schnellschnittuntersuchung der Sentinel Lymph Nodes abzulösen und deren Genauigkeit deutlich zu verbessern.

Weitere prospektive Studien sind nötig, um die klinische Bedeutung der Sentinel Node Biopsy bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes abschließend zu beurteilen. Die bisher verfügbaren Daten lassen vermuten, dass die SNB das Potenzial besitzt, das derzeitige operative Vorgehen abzulösen.

5 Zusammenfassung

Die Diagnosesicherung eines nicht metastasenverdächtigen Halses bei einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes stellt die Medizin vor ein großes Problem. Es gilt, ein Nichteingreifen („wait and see policy“) gegenüber einer chirurgischen Resektion (elektive Neck Dissection) der Halslymphknoten abzuwägen. Entweder riskiert man eine okkulte Metastase oder es kommt zu einer Übertherapie eines Großteils der Patienten - verbunden mit einer möglichen hohen postoperativen Morbidität. Das Verfahren der radioaktiven Markierung der ersten Lymphknoten, welche den Tumor drainieren (SLN), und die damit verbundene bildgebende Darstellung des Lymphabflussweges mittels einer Kombination aus einem SPECT-System (Single Photon Emission Computed Tomography) und einem Computertomographen (CT), genannt SPECT/CT, stellt eine sinnvolle Ergänzung zur bisherigen Diagnostik dar.

Ziel dieser Studie war es zu evaluieren, ob die Sentinel Lymph Node Technik im Bereich der Mundhöhle und im Oropharynx zuverlässig anwendbar ist und ob sie eine Verbesserung der Diagnosesicherheit gegenüber den etablierten Techniken darstellt. Es galt zu klären, ob mit Hilfe der Sentinel Lymph Node Technik Lymphknoten detektiert werden, welche unter herkömmlichen Bedingungen belassen worden wären, und ob in diesen ein metastatischer Befall ermittelt werden konnte. Zusätzlich wurde versucht zu evaluieren, ob die selektive Entnahme der radioaktiv markierten Wächterlymphknoten (SNB) möglicherweise eine Therapiealternative zur elektiven Neck Dissection sein kann.

Im Zeitraum zwischen März 2005 und Juni 2013 nahmen 36 Personen mit einem Erstkarzinom im Mund-Rachenraum und klinisch unverdächtigen Halslymphknoten an dieser retrospektiven, nicht randomisierten Kohortenstudie teil. Bei allen Probanden wurde am Tag vor der Operation eine Lymphabstromszintigraphie mit Detektion und Markierung der Wächterlymphknoten durchgeführt. Am Folgetag wurden sowohl der Tumor, die Sentinel Lymph Nodes als auch die restlichen Halslymphknoten durch eine elektive Neck Dissection entfernt. Nach der histopathologischen Aufarbeitung des gesamten Resektates nach standardisierten Sentinel Lymph Node Kriterien wurden die Daten erfasst und ausgewertet.

Die präoperative Sentinel Lymph Node Detektionsrate lag bei 97,2% (35/36). Es wurden bei vier Patienten (11,1%) Wächterlymphknoten in Level V aufgefunden. Diese wären bei herkömmlicher Herangehensweise belassen worden. Okkulte Metastasen wurden bei 33,3% der Patienten (12/36) ermittelt. Diese wurden ausschließlich in den zuvor markierten Wächterlymphknoten aufgefunden. Dies bedeutet, dass im Rahmen dieser Studie weder Metastasen in nicht markierten Lymphknoten noch Skip Metastasen gefunden werden konnten. Für die Sentinel Lymph Node Technik wurde eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 94,4% festgestellt.

Das Studiendesign ermöglichte es, zuverlässig Daten zu erfassen, ohne den Patienten einem erhöhten Risiko bzw. einer erhöhten Invasivität auszusetzen. Die so erhobenen Daten untermauern, dass die Sentinel Lymph Node (SLN) Methode das derzeit präziseste diagnostische Verfahren zur Prädiktion des Nodalstatus der Halslymphknoten darstellt. Im Rahmen von Folgestudien gilt es zu ermitteln und zu validieren, ob Sentinel Node Biopsy (SNB), ohne adjuvante elektive Neck Dissection, zum neuen Goldstandard werden kann. Die qualitative Echtzeit Reverse Transkriptase-Polymerase Kettenreaktion hat das Potenzial, die Aussagekraft der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung deutlich zu erhöhen und somit den einzigen manifesten Kritikpunkt am oben genannten Verfahren zu entkräften.

6 Literaturverzeichnis

1. Alex, J., Krag, D. (1996). The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* , 5: 33-41.
2. Alkureishi, L., Ross, G., MacDonald, D., Shoaib, T., Gray, H., Robertson, G., Soutar, D. (2007). Sentinel node in head and neck cancer: use of size criterion to upstage the no neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* , 29: 95-103.
3. Alkureishi, L., Ross, G., Shoaib, T., Soutar, D., Robertson, A., Thompson, R., Hunter, K., Sorensen, J., Thomsen, J., Krogdahl, A., Alvarez, J., Barbier, L., Santamaria, J., Poli, T., Sesenna, E., Kovács, A., Grünwald, F., Barzan, L., Sulfaro, S., Alberti, F. (2010). Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* , 17: 2459-2464.
4. Asthana, S., Deo, S., Shukla, N., Jain, P., Anand, M., Kumar, R. (2003). Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. *Head Neck* , 25: 368-372.
5. Atula, T., Hunter, K., Cooper, L., Shoaib, T., Ross, G., Soutar, D. (2009). Micrometastases and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* , 35: 532-538.
6. Bilde, A., Von Buchwald, C., Mortensen, J., Marving, J., Hamilton Therkildsen, M., Kirkegaard, J., Charabi, B., Specht, L. (2006). The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol* , 126: 1096-1103.
7. Bornstein, M., Lys, O., Altermatt, H., Stauffer, E., Buser, D. (2005). Primärdiagnose beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* , 115: 542-548.
8. Broglie, M., Haile, S., Stoeckli, S. (2011). Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* , 18: 2732-2738.
9. Busaba, N., Fabian, L. (1999). Extent of lymphadenektomie achieved by various modifications of neck dissection: a pathologic analysis. *Laryngoscope* , 109: 212-215.
10. Cabanas, R. (1977). An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* , 39: 456-466.
11. Civantos, F., Stoeckli, S., Takes, R., Woolgar, J., de Bree, R., Paleri, V., Devaney, K., Rinaldo, A., Silver, C., Mondin, V., Werner, J., Ferlito, A. (2010). What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2010? *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 267: 839-844.
12. Denoth, S., Broglie, M., Haerle, S., Huber, G., Haile, S., Soltermann, A., Jochum, W., Stoeckli, S. (2015). Histopathological mapping of metastatic tumor cells in sentinel lymph nodes of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck* , 37: 1477-1482.
13. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). S3-Leitlinie. (16. November 2012). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-100OL.html>. abgerufen am 17. Januar 2016.

14. Dünne, A., Kùlkens, C., Ramaswamy, A., Folz, B., Brandt, D., Lippert, B., Behr, T., Moll, R., Werner, J. (2001). Value of sentinel lymphonodectomy in head and neck cancer patients without evidence of lymphogenic metastatic disease. *Auris Nasus Larynx* , 28: 339-344.
15. Ferris, R., Xi, L., Seethala, R., Chan, J., Desai, S., Hoch, B., Gooding, W., Godfrey, T. (2011). Intraoperative qRT-PCR for detection of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* , 17: 1858-1866.
16. Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A., Sidransky, D. (2001). Head and neck cancer. *N Engl J Med* , 345: 1890-1900.
17. Friedman, M., Roberts, N., Kirshenbaum, G., Colombo, J. (1993). Nodal size of metastatic squamous cell carcinoma of the neck. *Laryngoscope* , 103: 854-856.
18. Gavilán, J., Herranz, J. (2004). Modified Neck Dissection. *Operative Techniques in General Surgery* , 6: 83-94.
19. Genden, E., Ferlito, A., Silver, C., Takes, R., Suárez, C., Owen, R., Haignetz, M Jr., Stoeckli, S., Shaha, A., Rapidis, A., Rodrigo, J., Rinaldo, A. (2010). Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 267: 1001-1017.
20. Goerkem, M., Braun, J., Stoeckli, S. (2010). Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ann Surg Oncol* , 17: 527-535.
21. Gould, E., Winship, T., Philbin, P., Kerr, H. (1960). Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* , 13: 77-78.
22. Hermanek, P., Hutter, R., Sobin, L., Wittekind, C. (1999). International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* , 86: 2668-2673.
23. Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Waldron, W., Altekruse, S., Kosary, C., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Cho, H., Mariotto, A., Eisner, M., Lewis, D., Chen, H., Feuer, E., Cronin, K., Edwards, B. (November 2010). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD.* http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/. abgerufen am 12. Februar 2014.
24. Koch, W., Choti, M., Civelek, A., Eisele, D., Saunders, J. (1998). Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* , 124: 455-459.
25. Krag, D., Weaver, D., Alex, J., Fairbank, J. (1993). Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* , 2: 335-339.
26. Layland, M., Sessions, D., Lenox, J. (2005). The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* , 115: 629-639.
27. Longnecker, S., Guzzardo, M., Van Voris, L. (1985). Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharm* , 4: 219-221.

28. Morton, D., Wen, D., Wong, J., Economou, J., Cagle, L., Storm, F., Foshag, L., Cochran, A. (1992). Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* , 127: 392-399.
29. Nieuwenhuis, E., Castelijns, J., Pijpers, R., van den Brekel, M., Brakenhoff, R., van der Waal, I., Snow, G., Leemans, C. (2002). Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck* , 24: 282-289.
30. Pietsch, C., de Galiza Barbosa, F., Hüllner, M., Schmid, D., Haerle, S., Huber, G., Studer, G., Hany, T., Veit-Haibach, P. (2015). Combined PET/CT-perfusion in patients with head and neck cancers might predict failure after radio-chemotherapy: a proof of concept study. *BMC Med Imaging* , 15: 60.
31. Pitman, K., Johnson, J., Edington, H., Barnes, E., Day, R., Wagner, R., Myers, E. (1998). Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* , 124: 790-793.
32. Reichart, P. (2001). Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Invest* 5 , 5: 207-213.
33. Robbins, K. (1998). Classification of neck dissection. Current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin N Amer* , 31: 639-655.
34. Robbins, K., Clayman, G., Levine, P., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., Som, P., Wolf, G. (2002). 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* , 128: 751-758.
35. Robbins, K., Medina, J., Wolfe, G., Levine, P., Sessions, R., Pruet, C. (1991). Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* , 117: 601-605.
36. Robbins, K., Shaha, A., Medina, J., Califano, J., Wolf, G., Ferlito, A., Som, P., Day, T. (2008). Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* , 134: 536-538.
37. Ross, G., Soutar, D., Gordon MacDonald, D., Shoaib, T., Camilleri, I., Robertson, A., Sorensen, J., Thomsen, J., Grupe, P., Alvarez, J., Barbier, L., Santamaria, J., Poli, T., Massarelli, O., Sesenna, E., Kovács, A., Grünwald, F., Barzan, L., Sulfaro, S., Alberti, F. (2004). Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* , 11: 690-696.
38. Schiefke, F., Akdemir, M., Weber, A., Akdemir, D., Singer, S., Frerich, B. (2009). Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head and Neck* , 31: 503-512.
39. Schilling, C., Stoeckli, S., Haerle, S., Broglie, M., Huber, G., Sorensen, J., Bakholdt, V., Krogdahl, A., von Buchwald, C., Bilde, A., Sebbesen, L., Odell, E., Gurney, B., O'Doherty, M., de Bree, R., Bloemena, E., Flach, G., Villarreal, P., Fresno Forcelledo, M., Junquera Gutiérrez, L., Amézaga, J.,

- Barbier, L., Santamaría-Zuazua, J., Moreira, A., Jacome, M., Vigili, M., Rahimi, S., Tartaglione, G., Lawson, G., Nollevaux, MC., Grandi, C., Donner, D., Bragantini, E., Dequanter, D., Lothaire, P., Poli, T., Silini, E., Sesenna, E., Dolivet, G., Mastronicola, R., Leroux, A., Sassoon, I., Sloan, P., McGurk, M. (2015). Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* , 51: 2777-2784.
40. Ehrenfeld, M., Prein, J. (2002). Spezielle Onkologie. In: Schwenzer, N., Ehrenfeld, M. (Hrsg), *Zahn-Mund-Kieferheilkunde, Spezielle Chirurgie*. Bd. 2, 3.Aufl. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, S. 123-124.
41. Shah, J. (1990). Patterns of lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* , 160: 405-409.
42. Shaha, A. (2005). Neck dissection: an operation in evolution. *World J Surg Oncol* , 3: 22.
43. Shoaib, T., Soutar, D., Prosser, J., Dunaway, D., Gray, H., McCurrach, G., Bessent, R., Robertson, A., Oliver, R., MacDonald, DG. (1999). A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* , 21: 728-733.
44. Sloan, P. (2009). Head and neck sentinel lymph node biopsy: current state of the art. *Head Neck Pathol* , 3: 231-237.
45. Spengler, K. (2006). Langzeitresultate der Behandlung von Tumorerkrankungen im Bereich von Mundhöhle und Oropharynx. <http://d-nb.info/999565893>, Med Dissertation, Universität Tübingen.
46. Steiner, W., Hommerich, C. (1993). Diagnosis and treatment of the N0 neck of carcinomas of the upper aerodigestive tract. Report of an international symposium, Göttingen, Germany, 1992. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 250: 450-456.
47. Stoeckli, S. (September 2007). Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* , 117: 1539-1551.
48. Stoeckli, S., Alkureishi, L., Ross, G. (Juni 2009). Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 266: 787-793.
49. Stoeckli, S., Pfaltz, M., Ross, G., Steinert, H., MacDonald, D., Wittekind, C., Soutar, D. (2005). The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* , 12: 919-924.
50. Stoeckli, S., Steinert, H., Pfaltz, M., Schmid, S. (2001). Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* , 125: 221-226.
51. Terada, A., Hasegawa, Y., Goto, M., Sato, E., Hyodo, I., Ogawa, T., Nakashima, T., Yatabe, Y. (2006). Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. *Head Neck* , 28: 114-120.
52. Werner, J. (2006). Eingriffe am äußeren Hals. In: Theissing, J., Rettinger, G., Werner, J. (Hrsg), *HNO-Operationslehre*. 4. Aufl. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, S. 269-277.

53. Thompson, C., St John, M., Lawson, G., Grogan, T., Elashoff, D., Mendelsohn, A. (2013). Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 270: 2115-2122.
54. Vorburger, M., Broglie, M., Soltermann, A., Haerle, S., Haile, S., Huber, G., Stoeckli, S. (2012). Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* , 106: 816-819.
55. Werner, J., Dünne, A., Ramaswamy, A., Dalchow, C., Behr, T., Moll, R., Folz, B., Davis, R. (2004). The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck* , 26: 603-611.
56. Wittekind, C. (2010). Kopf- und Halstumoren In: Wittekind, C., Meyer, H-J. (Hrsg). *TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag, S. 17-31.
57. Wittekind, C., Compton, C., Greene, F., Sobin, L. (2002). TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* , 94: 2511-2516.
58. Zitsch, R. 3., Todd, D., Renner, G., Singh, A. (2000). Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* , 122: 662-666.

7 Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Schramm für die Möglichkeit zur Verfassung dieser Dissertation danken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. Wilde für den regen und überaus schnellen Austausch gerade in der Endphase der Erstellung dieser Arbeit.

Meinem Doktorvater Herrn Dr. Riese danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die hervorragende Betreuung und Unterstützung dieser Promotionsarbeit.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken, die mich nicht nur während des Studiums und der Promotionszeit unterstützt hat.

Abschließend möchte ich meiner Freundin Carolin danken, die zu jeder Zeit hinter mir stand und somit einen großen Anteil an dieser Arbeit hat.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname: Jan-Anders
Name: Karstadt
Geburtsdatum: 03.02.1983
Geburtsort: Wismar

Erfahrungen

06/2016 **angestellter Zahnarzt**, Berlin Kreuzberg
Zahnärztliche Gemeinschaftspraxis Exner & Hausl

09/2015 -
05/2016 **angestellter Zahnarzt**, Berlin Alt-Buckow
Zahnärzte Buckow

03/2015 -
08/2015 **angestellter Zahnarzt**, Lübeck
Kirsten Uthgenannt-Volk

07/2012 -
03/2015 **Assistenz Zahnarzt und angestellter Zahnarzt**, Berlin-Spandau.
Zahnärzte am Forstacker/ ÜBAG Haensch

10/2011 -
06/2012 **Assistenz Zahnarzt**, Berlin-Pankow
ÜBAG Dr. A. Mokabberi, Dr. A. Grajetzki, P. Stauder, G. Schönborn & Partner

09/2011 **Assistenz Zahnarzt**, Berlin Lichterfelde
ÜBAG Dr. Herbst, Hellmer & Partner

Ausbildung

2017 **Promotion zum Dr. med. dent.**, Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm.
Thema: Bedeutung der Sentinellymphknoten – Detektion für die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

2005 - 2010 **Studium Zahnmedizin**, Universität Ulm.
- Zahnärztliche Prüfung II/2010: gut (2)
- Zahnärztliche Vorprüfung I/2008: sehr gut (1.5)

2004 - 2005 **Studium Politik- und Verwaltungswissenschaften**,
Universität Konstanz.

2003 - 2004 **Spanischunterricht**, Mediterráneo Asociacion Lengua y Cultura para Extranjeros en Catalunya in Barcelona.
- Abschluss: D.E.L.E Intermedio

2002 - 2003 **Zivildienst in der Behindertenhilfe**, Evangelisches Johannesstift Berlin-Spandau.

1993 - 2002 **Gymnasium Am Tannenberg**, Grevesmühlen.
- Abitur im Juni 2002 (2,1)

1998 - 1993 **Grundschule**, Ostseebad Boltenhagen.

Sprachen

Englisch Verhandlungssicher

Spanisch Verhandlungssicher