Sentinel-Lymphknoten-Biopsie als minimal invasive Behandlung für orale Plattenepithelkarzinome im Frühstadium

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Zahnmedizin (Dr. med. dent)
an der
Zahnmedizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Dr.med. Daniela König
aus
München

2024

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 02.04.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Sabine Riethdorf
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Martin Gosau

Inhaltsverzeichnis

1 Arbeitshypothese und Fragestellung 5

2 Einleitung 6

2.1 Das orale Plattenepithelkarzinom 6
2.1.1 Histologie 8
2.1.2 Tumorstadien 9

2.2 Lymphknotenmanagement beim oralen Plattenepithelkarzinom 12
2.2.1 Anatomie der Halslymphknoten 12
2.2.2 Systematik der Lymphknotenmetastasierung beim oralen Plattenepithelkarzinom 14
2.2.3 Die Bedeutung des Lymphknotenstatus für die Prognose 17
2.2.4 Therapieoptionen der Lymphknoten 20

2.3 Vergleich der Morbidität von END und SLNB 24

2.4 Die Technik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie 29

2.5 Deutsche S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinome" – Empfehlungen zum Lymphknotenmanagement (Zusammenfassung) (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, 2021) 30

2.6 Internationale Leitlinien und Empfehlungen zur SLNB beim oralen Plattenepithelkarzinom (basierend auf (Vassiliou et al., 2020)) 31

3 Material und Methoden 32

3.1 Studiendesign 32

3.2 Ethikantrag 32

3.3 Datenerhebung 32

3.4 Behandlungspfad 33

3.5 Histopathologische Analyse und Tumorstaging 35

3.6 Statistische Analyse 35

4 Ergebnisse 37

4.1 Studienpopulation 37

4.2 Operative Ergebnisse 39

5 Diskussion 43

5.1 Einordnung der Ergebnisse 43

5.2 Risikoschwelle und Einflussfaktoren 44

5.3 Einfluss des korrekten präoperativen Stagings – Einfluss der Bildgebung 46

5.4 Detektion von unerwarteten kontralateralen Metastasen 47

5.5 Komorbidität und möglicher Einfluss auf die Krankheitskosten 47

5.6 Shine-Through-Effekt 48

5.7 SLNB bei Rezidiven 49

5.8 Wissenschaftliche Entscheidungsfindung 50

5.9 Kritische Betrachtung dieser Studie 51

5.10 Ausblick 52

6 Zusammenfassung 53

6.1 Summary in English 54

7 Literaturverzeichnis 55

8 Abkürzungsverzeichnis 66

9 Abbildungsverzeichnis 67

10 Tabellenverzeichnis 68

11 Vorstellung der Studie auf Kongressen 69

12 Erklärung des Eigenanteils an der Studie 70

13 Eidesstattliche Versicherung 71

14 Danksagung 71

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Die kontinuierliche Debatte über die Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim oralen Plattenepithelkarzinom reflektiert die beständige Abwägung zwischen der höchstmöglichen onkologischen Sicherheit für die Patienten und der minimalen Morbidität. Einerseits bietet die elektive Neck Dissection die Gelegenheit, ein präzises Staging mit pathologischer Gewissheit zu ermöglichen, was wiederum eine maßgeschneiderte Therapie und eine potenzielle Verringerung der lokoregionalen Tumorbelastung erlaubt. Andererseits hat sich gezeigt, dass die END bei 60-80 % der Patienten, bei denen keine okkulten Metastasen vorliegen, keinen unmittelbaren onkologischen Nutzen bringt, jedoch gleichzeitig mit erheblicher Morbidität einhergeht.

Infolgedessen besteht ein wachsender Bedarf nach einer onkologisch-chirurgischen Lösung, die die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen minimiert, gleichzeitig aber die onkologische Sicherheit beibehält. In den letzten Jahren hat daher intensive Forschung an der SLNB-Technik und deren Anwendung beim oralen Plattenepithelkarzinom stattgefunden.

Die zentrale Frage ist die Integration der SLNB in den onkologischen Therapiealgorithmus des oralen Plattenepithelkarzinoms und die Bestimmung der histopathologischen Kriterien, bis zu denen sie angewendet werden sollte.

2 Einleitung

2.1 Das orale Plattenepithelkarzinom

Ausgehend von den Daten des Global Cancer Observatory wurde für die Gruppe orale Plattenepithelkarzinome/Lippenkarzinome im Jahr 2020 eine Inzidenz von weltweit 377.713 Fälle errechnet, wobei die höchsten Zahlen in Asien (248.360), gefolgt von Europa (65.279) und Nordamerika (27.469) verzeichnet wurden (Sung et al., 2021). Damit sind 2 % der jährlich weltweit auftretenden Krebserkrankungen auf diese Krebsarten zurückzuführen (Sung et al., 2021). Jährlich gibt es etwa 4000 Neuerkrankungen bei Männern im Vergleich zu ungefähr 2000 bei Frauen in Deutschland, womit das männliche Geschlecht etwa doppelt so häufig betroffen ist wie das weibliche (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022).

Tabelle 1 - Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Karzinomen der Mundhöhle (ICD C01-06 und C14) in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022)

GESCHLECHT	**JAHRE**								
	2009	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**
WEIBLICH	1948	2020	2236	2188	2281	2252	2347	2175	2430
MÄNNLICH	4670	4764	4759	4566	4683	4571	4560	4712	4531

Diese Ungleichheit kann auf den häufigeren Konsum von Alkohol und Nikotin bei Männern im Vergleich zu Frauen zurückgeführt werden (Wolfer et al., 2022). Bei Frauen ist die relative 5-Jahres- Überlebensrate mit 62 % im Vergleich zu Männern mit 52 % höher (Robert-Koch-Institut, 2021). Dies ist teilweise darauf zurückzuführen, dass bei Frauen ein geringerer Anteil von Krebserkrankungen auf Tabak- und Alkoholkonsum zurückzuführen sind, welche mit schlechteren Überlebensaussichten verbunden sind. Außerdem wird bei Frauen im Durchschnitt der Tumor in einem früheren Stadium diagnostiziert (Robert-Koch-Institut, 2021). Laut den derzeit verfügbaren Angaben zum UICC-Tumorstadium werden etwa ein Drittel der Mundhöhlenkarzinome bei Frauen im Stadium I diagnostiziert,

während dies bei Männern nur bei jeder vierten Erkrankung der Fall ist (Abbildung 1) (Robert-Koch-Institut, 2021).

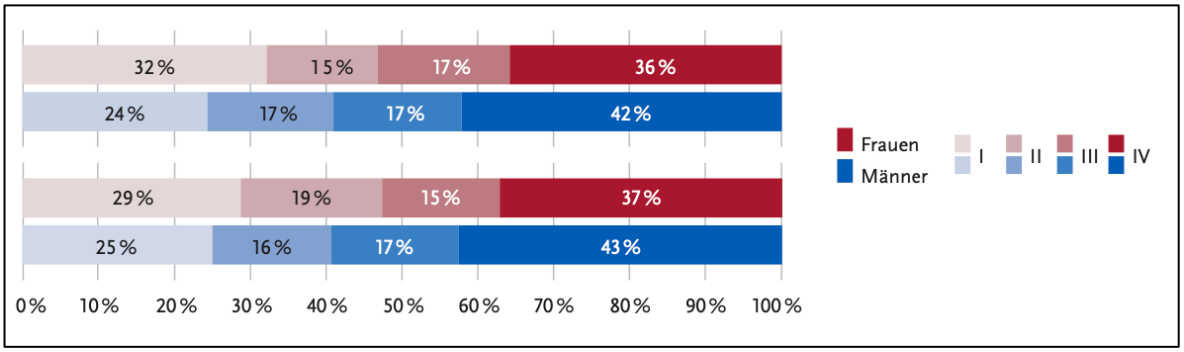


Abbildung 1 - Verteilung der UICC-Stadien 2017-2018 bei Erstdiagnose nach Geschlecht aus (Robert-Koch-Institut, 2021), oben nach 7. Auflage TNM, unten nach 8. Auflage TNM

Nikotin- und Alkoholkonsum sind für sich betrachtet bereits Risikofaktoren für die Erkrankung an einem oralen Plattenepithelkarzinom, in Kombination haben sie zudem einen multiplikativen Effekt (Feller et al., 2013). Der synergistische Effekt kommt zustande, da Alkohol die Permeabilität des oralen Epithels erhöht und als Lösungsmittel für Tabakkarzinogene wirkt (Feller et al., 2013). Auch Kau- und Schnupftabakprodukte sind karzinogen und stellen in manchen Ländern in Südostasien den größten Risikofaktor dar (Gupta et al., 2022a). Das Kauen von Betelnüssen ist zum Beispiel in der chinesischen Population der größte Risikofaktor (Lee et al., 2019b). Bezüglich der mittlerweile weit verbreiteten E-Zigaretten sind in zahlreichen Studien karzinogene Effekte nachgewiesen worden (Worden et al., 2024, Cameron et al., 2024, Herzog et al., 2024).

Während es als erwiesen gilt, dass die Infektion mit den Humanen Papilloma Viren 16 und 18 ein bedeutender Risikofaktor für das Oropharynxkarzinom darstellt, ist die Datenlage bezüglich des oralen Plattenepithelkarzinoms aktuell noch uneindeutig (Melo et al., 2021, Katirachi et al., 2023, Assmann and Sotlar, 2011).

Bei bestimmten seltenen Vorerkrankungen der Mundschleimhaut, wie Leukoplakie, Erythroplakie, proliferative verruköse Leukoplakie, oraler Lichen planus, orale submuköse Fibrose, Lupus erythematosus, Epidermolysis bullosa und Dyskeratosis congenita, besteht ein erhöhtes Entartungsrisiko (Bugshan and Farooq, 2020, Warnakulasuriya et al., 2021).

Eine Studie aus dem Jahr 2016 konnte mehreren Genorten eine Assoziation mit oralen Plattenepithelkarzinomen zuordnen, unter anderem 2p23.3 (rs6547741, GPN1) und 9q34.12 (rs928674, LAMC3) (Lesseur et al., 2016). Insbesondere jedoch die Akkumulation von genetischen Alterationen zeichnet verantwortlich für die Entartung des Plattenepithels

(Chamoli et al., 2021). Darüber hinaus tragen auch mangelnde Mundhygiene und Refluxerkrankungen zum erhöhten Risiko für ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle bei (Yan, Wistuba et al. 2011).

2.1.1 Histologie

Histologisch ist die Gruppe der Kopf-Hals-Tumore zwar sehr heterogen, bei Mundhöhlenkarzinomen handelt es sich jedoch in über 90 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome (Robert-Koch-Institut, 2021, Dolens et al., 2021). Ziel der histopathologischen Untersuchung ist neben der Bestimmung der Tumorentität das Eruieren prognostischer Parameter, um basierend darauf gute Therapieentscheidungen treffen zu können.

Untersucht werden am Primärtumor neben dem Ursprungsgewebe standardmäßig die Breitenausdehnung des Tumors (im T-Status enthalten), die Eindringtiefe (engl. DOI – depth of invasion), das Grading (G-Status), die Lymphgefäßinvasion (L-Status), die perineurale Invasion (Pn-Status) und die Blutgefäßinvasion (V-Status). Das Grading wird im histopathologischen Befund mit G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert) oder G3 (schlecht differenziert) angegeben, basiert im Wesentlichen auf einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1920, und bildet nach wie vor die Basis der Tumorklassifikation der WHO (Broders, 1920, Almangush et al., 2020, TNM-Klassifikation 8. Auflage, 2017).

Neben den o.g. Faktoren gibt es eine Vielzahl von histopathologischen und genetischen Untersuchungen, die am Tumorgewebe zusätzlich vorgenommen werden können. Von besonderer Relevanz sind solche Faktoren, die mit Lymphknotenmetastasen assoziiert und damit negativ für die Prognose sind.

Tumore, die eine Lymphgefäßinvasion, erhöhtes Grading oder eine Perineuralscheideninfiltration aufweisen, sind mit Lymphknotenmetastasen und einer signifikant schlechteren 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert (Dolens et al., 2021, Huang et al., 2021, Farrokhian et al., 2022, Arora et al., 2017). Auch eine höhere Eindringtiefe (DOI, Englisch für Depth of Invasion) des Tumors ist mit vermehrten Lymphknotenmetastasen und einer schlechteren Prognose assoziiert (Farrokhian et al., 2022, Dolens et al., 2021).

Faktoren wie die Anzahl der Zellatypien, das Invasionsmuster, Tumor budding und das Tumor-Stroma-Verhältnis können ebenso herangezogen werden, um die Prognose zu beurteilen (Elseragy et al., 2019, Boxberg et al., 2017, Arora et al., 2017, Almangush et al., 2018). Arora et al. untersuchten dabei auch den quantitativen Einfluss, den histopathologische Faktoren auf die lymphogene Metastasierung haben, hier in absteigender Reihenfolge: Invasionstiefe ($p = 0{,}003$), Invasionsmuster ($p = 0{,}007$), perineurale Invasion ($p = 0{,}014$), Grading ($p = 0{,}028$), lymphovaskuläre Invasion ($p = 0{,}038$), lymphatische Reaktion ($p = 0{,}037$) und Tumor budding ($p = 0{,}039$) (Arora et al., 2017). Auch genetische Untersuchung am Tumor helfen, die Wahrscheinlichkeit für eine lymphogene Metastasierung einzuschätzen (Wang et al., 2021). Durch die Verwendung von maschinellem Lernen arbeiten viele Studiengruppen aktuell an der Kombination diverser dieser Faktoren, um Lymphknotenmetastasen möglichst individuell vorhersagen zu können (Wang et al., 2021, Mermod et al., 2020, Shan et al., 2020). Es gibt auch Ansätze, bildgebende Verfahren mit histopathologischen Faktoren zu kombinieren (Xu et al., 2023).

2.1.2 Tumorstadien

Das orale Plattenepithelkarzinom wird gemäß der TNM-Klassifikation (Tumor, Node, Metastasis) des American Joint Committee on Cancer (AJCC) in Stadien eingeteilt, um die Ausbreitung und Schwere des Tumors zu beschreiben. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), das Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen (N) und das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen (M) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 - TNM-Klassifikation aus (TNM-Klassifikation 8. Auflage, 2017) vereinfacht durch die Autorin, (Burg, 2023)

	Tumorstadium (T)		**Lymphknoten (N)**		**Fernmetastasen (M)**
T1	Unter 2 cm unter 5 mm Eindringtiefe	**N0**	Keine Lymphknotenmetastase	**M0**	Keine Metastasen

T2	2-4cm / Invasionstiefe; > 5mm und < 10mm Eindringtiefe	**N1**	Solitäre Metastase, max. 3cm Durchmesser ohne extranodales Wachstum	**M1**	Fernmetastasen
T3	Über 4 cm ODER > 10mm Eindringtiefe	**N2**	Alles zwischen N1 und N3 (z.B. bilaterale Metastasen, zwischen 3 und 6 cm im Durchmesser, etc.)		
T4	Infiltration von Nachbarorganen (z.B. Knochen, Muskulatur)	**N3**	Über 6 cm UND/ODER > 3cm mit extranodalem Wachstum		

Die Stadien ergeben sich aus der TNM-Klassifikation wie folgt:

Stadium 0 (Tis): In-situ-Karzinom, bei dem sich die Krebszellen nur im Epithel befinden und noch nicht in die darunterliegenden Gewebeschichten eingedrungen sind.

Stadium I (T1, N0, M0): Der Tumor ist kleiner als 2 cm und hat sich noch nicht auf die umgebenden Lymphknoten oder entfernte Organe ausgebreitet.

Stadium II (T2, N0, M0): Der Tumor ist zwischen 2 cm und 4 cm groß und hat sich ebenfalls noch nicht auf die umgebenden Lymphknoten oder entfernte Organe ausgebreitet.

Stadium III (T3, N0, M0 oder T1-3, N1, M0): Der Tumor kann größer als 4 cm sein und möglicherweise umliegende Strukturen wie den Knochen oder die Muskulatur infiltrieren. Es können auch Metastasen in einem einzelnen Lymphknoten auf der gleichen Seite des Primärtumors vorhanden sein.

Stadium IV: Dieses Stadium wird weiter untergliedert.

Stadium IVa (T4a und N0-2 oder T1-3 und N2): Dieses Stadium ist charakterisiert durch entweder:

- Einen Primärtumor, der in umliegende Strukturen wie die Kortikalis des Knochens, den tiefen (extrinsischen) Muskel der Zunge, die Haut des Gesichts, den Kieferknochen, die Nebenhöhlen oder die Haut eingewachsen ist (T4a).
- Lymphknotenbefall der Kategorie N2, was einen von mehreren folgenden Zuständen einschließt:
    - Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten mit einer Größe zwischen 3 und 6 cm ohne extrakapsuläres Wachstum (N2a).
    - Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten, alle ≤ 6 cm, oder Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, alle ≤ 6 cm, ohne extrakapsuläres Wachstum (N2b).
    - Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm mit extrakapsulärem Wachstum (N2c).

Stadium IVb (T4b und N0-3 oder T1-4 und N3): Stadium IVb kann sich durch eines der folgenden Merkmale auszeichnen:

- Einen Primärtumor, der weiter fortgeschritten ist und in benachbarte Strukturen wie die Schädelbasis oder die umgebenden neurovaskulären Strukturen einwächst (T4b).
- Lymphknotenbefall der Kategorie N3, was bedeutet: Metastasen in einem Lymphknoten, der größer als 6 cm ist, oder in einem oder mehreren Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum (N3).

Stadium IVc: Das Stadium IVc ist durch das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) gekennzeichnet, unabhängig von der Größe oder Ausdehnung des Primärtumors (beliebiges T) und des regionalen Lymphknotenbefalls (beliebiges N).

Die Einteilung in Tumorstadien und der damit verbundenen Prognose für den Patienten dient als Grundlage für die Entscheidung, welche Therapie dem Patienten empfohlen wird. Wie die Abbildung 2 ersichtlich macht, gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Langzeitüberleben eines Patienten und dem Tumorstadium. Während bis einschließlich des Stadiums IVb meist noch lokal-regionale Therapien wie chirurgische Eingriffe und Bestrahlung kombiniert mit systemischen Therapien (z.B. Chemotherapie) beinhalten können, wird im Stadium IVc aufgrund der Fernmetastasierung in der Regel eine systemische Therapie, oft kombiniert mit palliativmedizinischen Maßnahmen, angestrebt, um die Lebensqualität des Patienten zu erhalten oder zu verbessern.

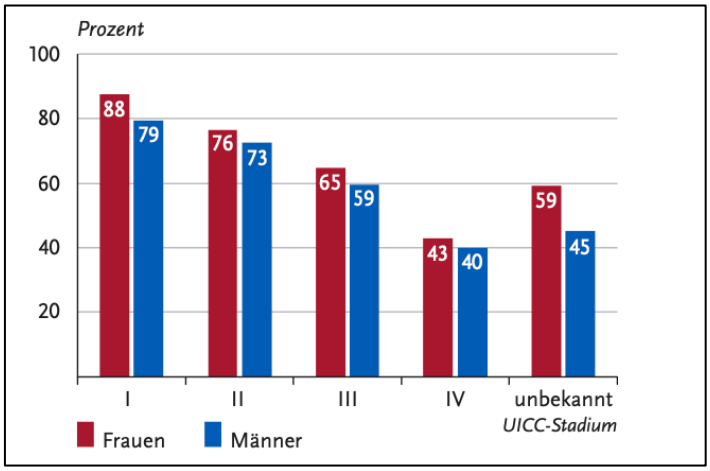


Abbildung 2 - Relatives 5-Jahresüberleben nach UICC-Stadium aus Robert-Koch-Institut, 2021

2.2 Lymphknotenmanagement beim oralen Plattenepithelkarzinom

2.2.1 Anatomie der Halslymphknoten

Die zervikalen Lymphknoten sind als Teil des lymphatischen Systems das primäre Abflussgebiet des stomatognathen Systems. Sie lassen sich in eine oberflächliche und eine tiefe Gruppe einteilen, wobei die tiefen Halslymphknoten bei der Metastasierung von oralen Plattenepithelkarzinomen die größere Rolle spielen.

Gesunde Halslymphknoten sind oval oder bohnenförmig und bestehen aus lymphatischem Gewebe. Sie sind entlang der Lymphgefäße im Halsbereich angeordnet und bilden Netzwerke, die als Drainagegebiete für bestimmte Bereiche des Kopfes und des Halses dienen. Die Lymphknoten sind in der Regel nicht sichtbar oder tastbar, es sei denn, sie sind vergrößert oder entzündet. Metastasen suspekte Halslymphknoten können sich durch eine Formveränderung oder eine Größenzunahme bemerkbar machen. Eine Abrundung und eine Größe von über 1 cm gilt als suspekt (van den Brekel et al., 1990).

Da orale Plattenepithelkarzinome primär lymphogen metastasieren, ist eine genaue Kenntnis über die Abflusswege entscheidend. Um die Lokalisation von etwaigen Metastasen genau beschreiben zu können, werden die tiefen Halslymphknoten in verschiedene Ebenen oder Level unterteilt.

Die Level sind von I bis VI nummeriert und korrelieren mit bestimmten anatomischen Regionen im Hals wie in Abbildung 3 zu sehen (Robbins et al., 1991).

Level I – Nll. submentales (Ia) und submandibulares (Ib):

- **Ia:** Diese Lymphknoten befinden sich im submentalen Dreieck, das durch das Hyoid, den ipsilateralen und kontralateralen Venter anterior des Musculus digastricus und das Corpus mandibulae begrenzt wird.
- **Ib:** Diese Lymphknoten befinden sich im submandibulären Dreieck, das durch das Corpus mandibulae sowie den Venter anterior und posterior des ipsilateralen Musculus digastricus begrenzt wird.

Level II – Nll. cervicales profundi (obere laterale Gruppe):

- Diese Lymphknoten befinden sich entlang der Gefäß-Nerven-Scheide von der Schädelbasis bis zur Karotisbifurkation. Sie erstrecken sich dorsal bis zur Hinterkante und nach ventral hin bis zur lateralen Grenze des Musculus sternocleidomastoideus.

Level III – Nll. cervicales profundi (mittlere laterale Gruppe):

- Diese Lymphknoten befinden sich entlang der Gefäß-Nerven-Scheide im mittleren Abschnitt zwischen der Karotisbifurkation und der Kreuzung des Musculus omohyoideus mit dem Musculus sternocleidomastoideus.

Level IV – Nll. cervicales profundi (untere laterale Gruppe):

- Diese Lymphknoten befinden sich entlang der Gefäß-Nerven-Scheide im unteren Abschnitt zwischen der Kreuzung des Musculus omohyoideus und des Musculus sternocleidomastoideus sowie der Clavicula.

Level V – Nll. trigoni cervicalis posteriori:

- Diese Lymphknoten liegen im posterioren Halsdreieck zwischen dem Musculus sternocleidomastoideus und dem Musculus trapezius, sowohl oberhalb als auch unterhalb des Musculus omohyoideus.

Level VI – Nll. cervicales anteriores:

- Diese Lymphknoten befinden sich mittig anterior zwischen dem Hyoid und dem Jugulum.

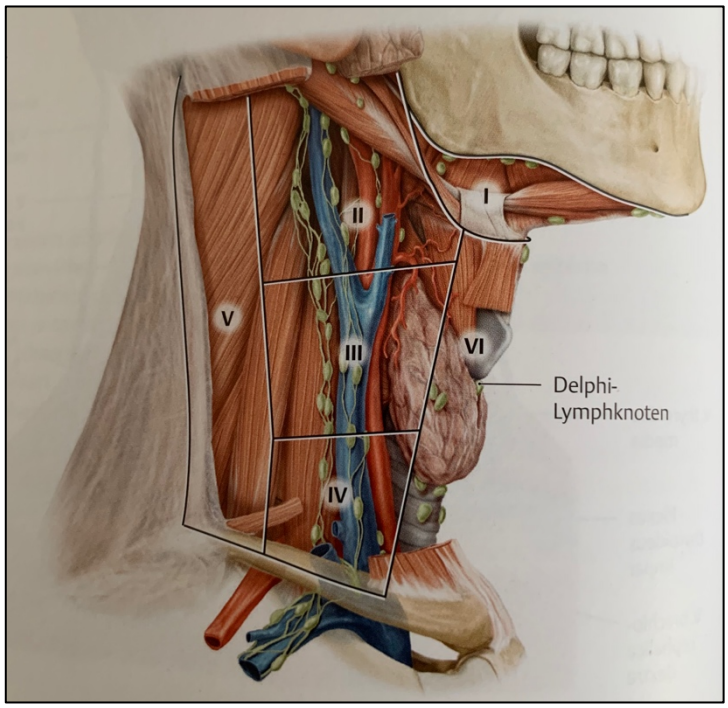


Abbildung 3 - Einteilung der zervikalen Lymphknoten nach Leveln nach (Schulte et al., 2018) S.110

Jedes Level enthält diverse Lymphknoten, die in Größe und Anzahl variieren können.

Die Flussrichtung der Lymphströme am Hals lässt sich in bestimmte Hauptflussrichtungen einteilen, wobei es zwei große Kreuzungen der Lymphbahnen gibt (Schulte et al., 2018) S. 111:

- Den jugulofazialen Venenwinkel, in dem die Lymphe von submental und submandibulär nach vertikal umgeleitet wird
- An der Halsbasis, in dem die Lymphe zusammenfließt und dann in das Blutgefäßsystem zurückgeführt wird.

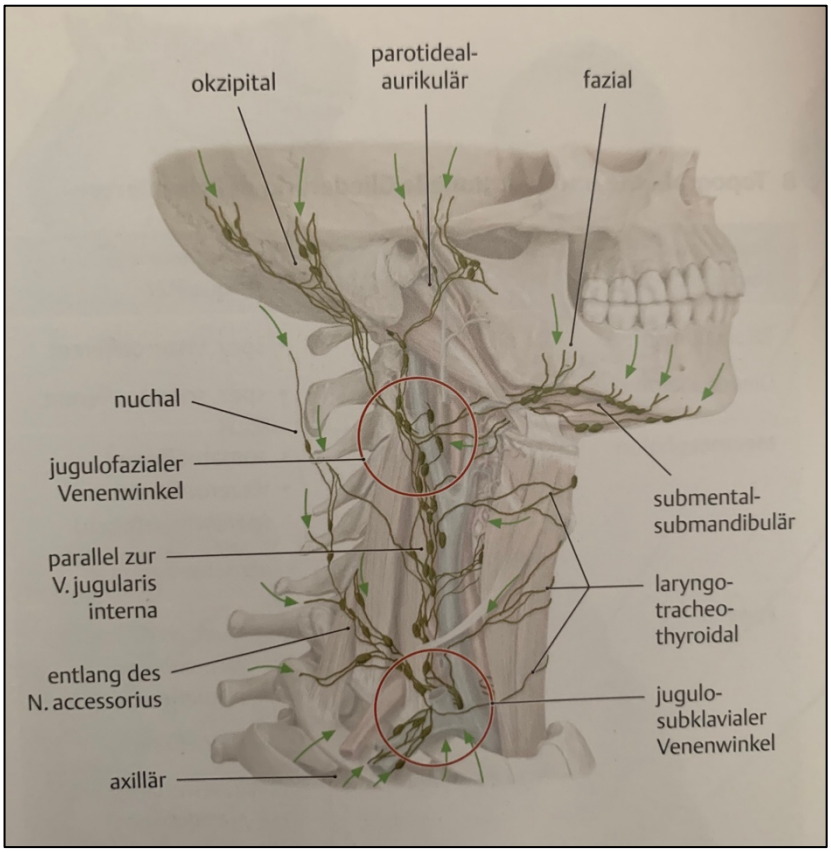


Abbildung 4 - Flussrichtung der Lymphströme am Hals aus (Schulte et al., 2018) S. 111

2.2.2 Systematik der Lymphknotenmetastasierung beim oralen Plattenepithelkarzinom

Beim unbehandeltem oralem Plattenepithelkarzinom metastasiert der Tumor im Hals meist in vorhersehbare Lymphabflussgebiete (Shah, 1990). Die Abbildungen 5 bis 8 zeigen die hauptsächlich von Metastasierung betroffenen Level je nach der Lokalisation des Primärtumors intraoral. In den meisten Fällen sind als erstes die ipsilateralen Level I und II betroffen. Wie aus den angegebenen Prozentzahlen ersichtlich wird, ist aber eine eindeutige Vorhersage schwierig. So metastasieren Mundboden- und Zungenkarzinome

beispielsweise in circa 10 % der Fälle nach kontralateral, Karzinome am Weichgaumen sogar in bis zu 25 % der Fälle (Vassiliou et al., 2020).

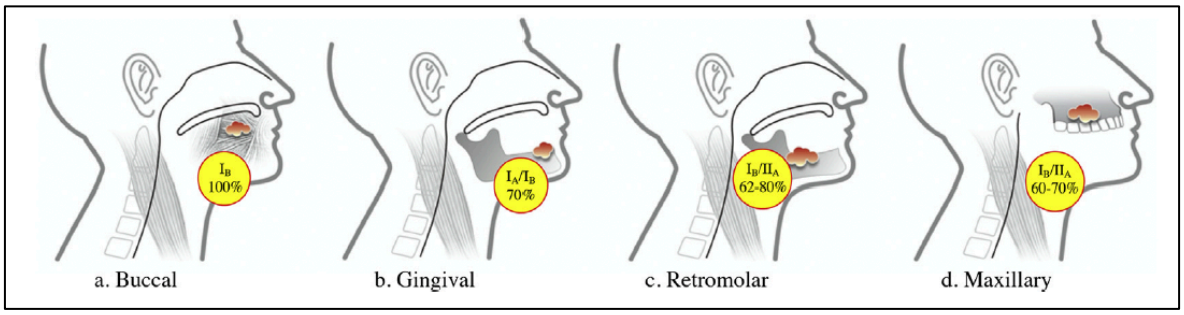


Abbildung 5 - Metastasierungsmuster von oralen Plattenepithelkarzinomen nach Lokalisation aus (Vassiliou et al., 2020)

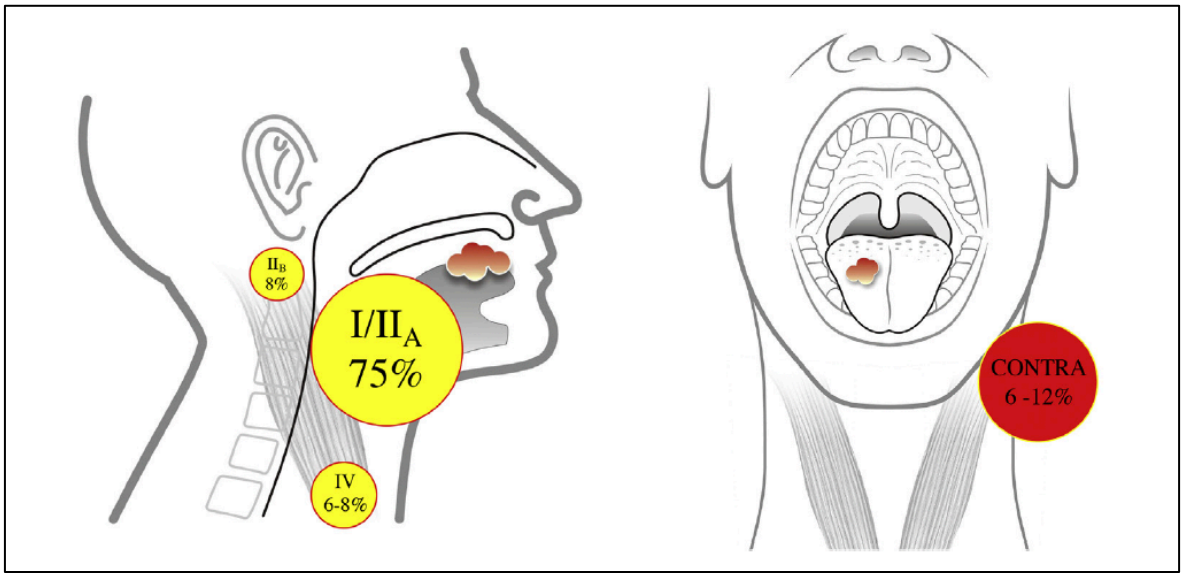


Abbildung 6 - Metastasierungsmuster bei oralen Plattenepithelkarzinomen der Zunge aus (Vassiliou et al., 2020)

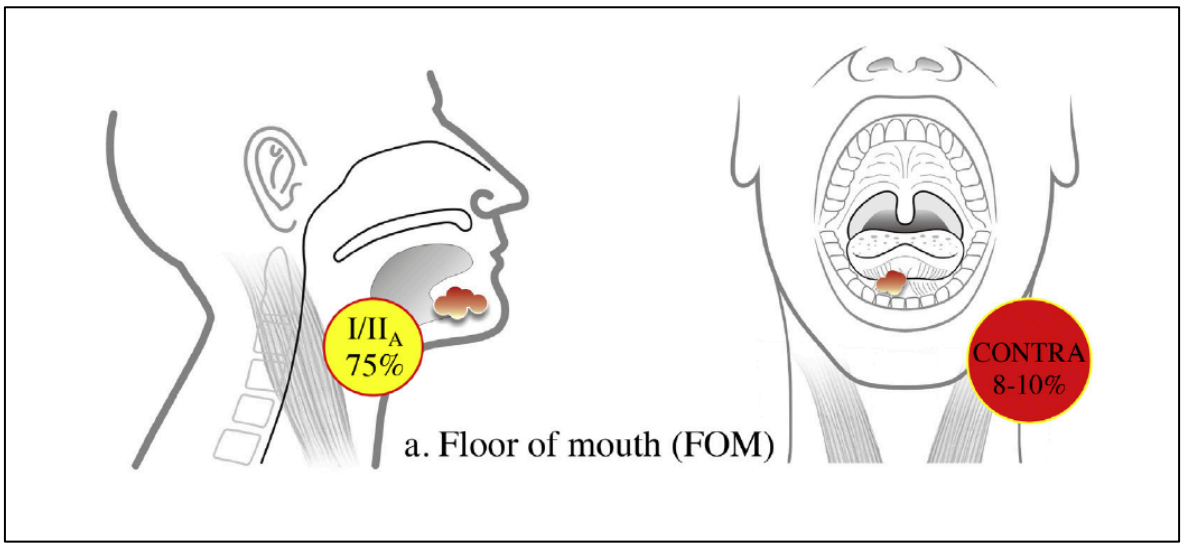


Abbildung 7 - Metastasierungsmuster bei oralen Plattenepithelkarzinomen des Mundbodens aus (Vassiliou et al., 2020)

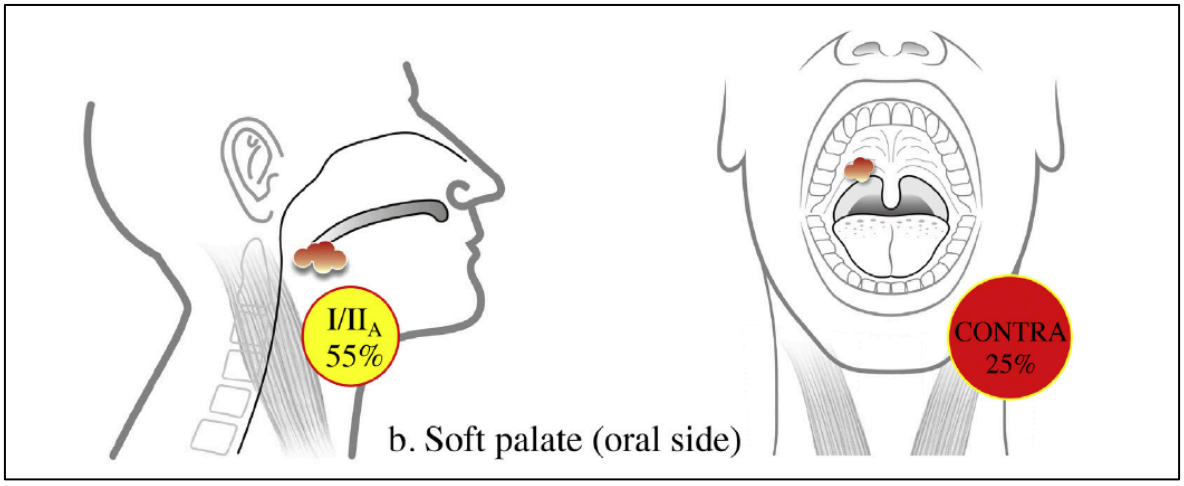


Abbildung 8 - Metastasierungsmuster bei oralen Plattenepithelkarzinomen des weichen Gaumens aus (Vassiliou et al., 2020)

Obwohl orale Plattenepithelkarzinome zumeist in die Level I-III metastasieren, kommen auch kaudalere Metastasen vor (Cariati et al., 2018, Vassiliou et al., 2020). Nach einer Metaanalyse aus dem Jahr 2019 mit 1359 eingeschlossenen Patientenfällen kann in Level IV insgesamt von einer Metastasierungsrate von 2,5 % (Range 0 - 11,4 %) ausgegangen werden (Warshavsky et al., 2019). Eine amerikanische Studie mit 8281 Fällen aus dem Jahr 2016 konnte auch für T1- und T2-Tumore eine Metastasierung in die Level V (T1 1,1 %, T2 3,1 %) und VI (T1 0,1 %, T2 0,2 %) ermitteln (Marchiano et al., 2016).

Auch eine diskontinuierliche Metastasierung ist möglich und wurde zuerst von Byers et al. für das Zungenkarzinom beschrieben. Sie bezeichnet eine Metastasierung, bei der die Level I, II oder beide umgangen werden und die kaudaleren Level III oder IV betroffen sind (Byers et al., 1997). In der ursprünglichen Studie wurde die Rate der diskontinuierlichen Metastasen mit 15,8 % angegeben. Warshavsky et al. geben mit insgesamt 13 eingeschlossenen Studien in einer Metaanalyse für isolierte Level IV Metastasen eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 % (Range 0-5,5 %) an (Warshavsky et al., 2019).

Auch eine kontralaterale Metastasierung ohne ipsilaterale Metastasen ist möglich. In einer deutschen Studie geben Struckmeier et al. geben hierfür eine Wahrscheinlichkeit von 0,95 % an (Struckmeier et al., 2024a). Ein Review aus dem Jahr 2011 fand in insgesamt 15 Studien sehr unterschiedliche Raten von 0,9 – 36 % (Fan et al., 2011).

2.2.3 Die Bedeutung des Lymphknotenstatus für die Prognose

Zum Staging beim oralen Plattenepithelkarzinom gehört die prätherapeutische Untersuchung der Halslymphknoten mittels CT oder MRT (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, 2021). Um die diagnostische Spezifität zu erhöhen, kann laut Leitlinie die sonographisch unterstütze Feinnadelbiopsie herangezogen werden. Auch FDG-PET-CT erhöht die Spezifität und Sensitivität des präoperativen Stagings (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, 2021). Die präoperative Klassifikation des N-Status entscheidet dabei über das Ausmaß der Halslymphknotentherapie. Die Anzahl und Level der befallenen Lymphknoten werden neben der Lokalisation des Tumors sowie der Größe des Tumors für die Entscheidung über die auszuräumenden Level herangezogen.

Eine Metastasierung in die Halslymphknoten gilt als verlässlicher Parameter für die Prognose. Es besteht eine starke Korrelation zwischen der Anzahl der positiven Lymphknoten und dem Langzeitüberleben der Patienten (Lee et al., 2019a, Arun et al., 2021, Spoerl et al., 2021, Huang et al., 2019, Tsai et al., 2022). Nicht nur die Anzahl, sondern auch die Lokalisation der betroffenen Lymphknoten bietet Anhaltspunkte für die Prognose der Patienten. Hat ein Tumor bereits in die tieferen Level IV und V gestreut, lässt dies auf eine schlechtere Prognose schließen (Hasegawa et al., 2017, Arun et al., 2021). Auch kontralaterale Metastasen sind mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert (Fan et al., 2011, Capote-Moreno et al., 2010, Koo et al., 2006). Die aktuelle Forschung bezieht nicht nur die Lokalisation und die Größe der Lymphknoten mit ein, wie es das klassische TNM-System vorsieht, sondern berechnet den prozentualen Anteil befallener Lymphknoten nach der Neck Dissection, da dieses Lymphknotenverhältnis die Prognose noch genauer abschätzen lässt (Spoerl et al., 2021, Huang et al., 2019).

Die richtige postoperative, pathologische Klassifikation des Halslymphknotenstatus hat für Patienten mit T1- oder T2- Tumoren entscheidenden Einfluss auf die weitere Therapie. So wird bei Patienten mit befallenen Halslymphknoten im Normalfall eine adjuvante Radio(chemo)therapie empfohlen, bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen bleibt es meist bei der Nachsorge (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, 2021). Dementsprechend hat die elektive Neck Dissection diagnostischen und bei Vorliegen von okkulter Metastasierung therapeutischen Wert.

Der Terminus okkulte Metastasierung bezieht sich auf das Vorhandensein von Mikrometastasen, also einer sehr kleinen ggf. nur aus wenigen Zellen bestehenden Metastase in Lymphknoten, die klinisch und radiologisch nicht nachweisbar sind.

Dies ist ein großes Problem in der täglichen klinischen Praxis (Hawes et al., 2001, Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, 2021, Carey et al., 2023).

Die okkulte Metastasierungsrate für orale Plattenepithelkarzinome wird durchschnittlich zwischen 20 und 40 Prozent angegeben (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, 2021). Die Rate hat wichtige therapeutische und prognostische Implikationen, so wurde in der Vergangenheit ein Cut-off von 20 % für die Entscheidung für oder gegen eine elektive Neck Dissection beim cN0-Hals propagiert (Weiss et al., 1994a).

Die Wahrscheinlichkeit für okkulte Metastasierung ist unter anderem abhängig vom Tumorstadium und der Lokalisation. So haben höhere Tumorstadien sowie der Zungengrund und die Retromolarregion eine höhere Wahrscheinlichkeit zur okkulten Metastasierung (Carey et al., 2023). Tabelle 3 gibt einen Überblick über aktuelle Studien, die entsprechende Untersuchungen durchgeführt haben.

Tabelle 3 - Okkulte Metastasierung (cN0) in der aktuellen Literatur

Literatur	Lokalisation	Rate
(de la Fuente et al., 2023) (Systematisches Review – 2162 Patienten)	Maxilla	T1 – 11 %, T2 – 16 %
(Malik et al., 2023) (Systematisches Review – 839 Patienten)	Oropharynx	Durchschnitt aller Tumorstadien 9,8 %, Ipsilateral + cN0 1,8 %
(Ferreli et al., 2021) (Systematisches Review – 937 Patienten)	Cavum ori	Für Level 2b 0,8 %
(Carey et al., 2023) (Review und Meta-Analyse - 25846 Patienten)	Cavum ori	T1 – 16,6 %, T2 – 30,3 %
(Struckmeier et al., 2024b) (Originaldaten - 421 Patienten)	Cavum ori	T1 – 7,2 %, T2 – 21,3 %

Zwei der Studien geben die okkulte Metastasierung nach Lokalisation und Stadium aufgeschlüsselt an, was den großen Einfluss dieser Faktoren verdeutlicht (Tabelle 4 und 5):

Tabelle 4 - Okkulte Metastasierungsrate nach Lokalisation und T-Stadium aus (Struckmeier et al., 2024b)

T-Stadium	Gesamt n (%)	Mundboden n (%)	Zunge n (%)	Unterkiefer n (%)	Oberkiefer n (%)	Harter Gaumen n (%)	Planum buccale n (%)
T1 (n=153)	11 (7,19)	4 (7,27)	3 (6,67)	1 (7,14)	0 (0,00)	2 (11,76)	1 (8,33)
T2 (n=108)	23 (21,3)	7 (20,59)	8 (20,51)	4 (25,00)	1 (20,00)	1 (12,50)	1 (20,00)

Tabelle 5 - Okkulte Metastasierung nach T-Stadium und Lokalisation aus (Carey et al., 2023)

Lokalisation	T-Stadium	Anzahl der cN0-Patienten n	END n (%)	Okkulte Metastasen n (%)
Alle Lokalisationen	Gesamt (T1-4)	18934	11334 (59,9)	2849 (25,1)
	T1	9642	4101 (42,5)	680 (16,6)
	T2	5944	4414 (74,3)	1337 (30,3)
Mukosa der Lippe	Gesamt (T1-4)	501	80 (16,0)	14 (17,5)
	T1	340	19 (5,6)	3 (15,8)
	T2	124	43 (34,7)	8 (18,6)
Zunge	Gesamt (T1-4)	10216	6109 (59,8)	1683 (27,5)
	T1	6061	2763 (45,6)	479 (17,3)
	T2	3405	2672 (78,5)	897 (33,6)
Oberer Alveolarkamm	Gesamt (T1-4)	770	246 (31,9)	52 (21,1)
	T1	288	50 (17,4)	5 (10,0)
	T2	194	67 (34,5)	18 (26,9)

Lokalisation	T-Stadium	Anzahl der cN0-Patienten n	END n (%)	Okkulte Metastasen n (%)
Unterer Alveolarkamm	Gesamt (T1-4)	1425	1072 (75,2)	198 (18,5)
	T1	431	188 (43,6)	28 (14,9)
	T2	313	245 (78,3)	53 (21,6)
Mundboden	Gesamt (T1-4)	3554	2354 (66,2)	533 (22,6)
	T1	1641	761 (46,4)	109 (14,3)
	T2	1070	824 (77,0)	188 (22,8)
Harter Gaumen	Gesamt (T1-4)	472	147 (31,1)	32 (21,8)
	T1	145	16 (11,0)	2 (12,5)
	T2	129	41 (31,8)	15 (36,6)
Buccale Mukosa	Gesamt (T1-4)	1200	715 (59,6)	161 (22,5)
	T1	482	182 (37,8)	25 (13,7)
	T2	456	310 (68,0)	91 (29,4)
Retromolares Dreieck	Gesamt (T1-4)	796	611 (76,8)	176 (28,8)
	T1	254	122 (48,0)	29 (23,8)
	T2	253	212 (83,8)	67 (31,6)

Erwähnt werden sollte an dieser Stelle auch die Falsch-Positiv-Rate. Damit sind Fälle gemeint, die nach einer Neck Dissection von cN+ auf pN0 herab gestaged wurden. Carey et al. geben diese mit 16,8 % bei T1-Tumoren und 18,8 % bei T2-Tumoren an (Carey et al., 2023).

2.2.4 Therapieoptionen der Lymphknoten

Bei der Therapie der zervikalen Lymphknoten bei Mundhöhlenkarzinomen und klinischem N0-Hals wählt man zwischen drei Therapiemöglichkeiten: Watch and wait, einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) und einer selektiven Neck Dissection (SND), also einer Ausräumung mehrerer Lymphknotenlevel.

Beim Watch and Wait begibt sich der Patient in regelmäßige Kontrolle durch einen Spezialisten. Dabei werden zusätzlich zur klinischen Untersuchung des Patienten

bildgebende Verfahren angewandt, um etwaige Lymphknotenmetastasen möglichst frühzeitig zu entdecken.

Bei der Neck Dissection (ND) unterscheidet man grundsätzlich zwischen einer elektiven bzw. prophylaktischen und einer therapeutischen Indikation. Es gibt mehrere Formen der Neck Dissection, die je nach Ausmaß der betroffenen Lymphknoten und des Tumors angewendet werden.

Die radikale Neck Dissection (RND) war die ursprüngliche Form dieses Eingriffs und beinhaltet die Entfernung aller Lymphknoten im Halsbereich ipsilateral zusammen mit folgenden anatomischen Strukturen: Vena jugularis interna, Musculus sternocleidomastoideus und Nervus accessorius (Robbins et al., 1991). Der Verlust von Lymphknoten, Fett- und Bindegewebe, Blutgefäßen, Nerven, Speicheldrüsen und Muskelanteilen geht also mit einem großen Gewebeverlust und damit auch funktionellen Einschränkungen für den Patienten einher. Diese Form wird weiterhin bei fortgeschrittenen Tumoren angewendet, wenn eine weitreichende Entfernung des betroffenen Gewebes notwendig ist.

Bei der modifizierten radikalen Neck Dissection (MRND) werden nicht alle oben genannten Strukturen entfernt (Robbins et al., 1991). Ziel ist es, mehr Funktion und Ästhetik im Halsbereich zu erhalten. Sie wird unterteilt in

- Typ I: Ausräumung Level I–V, erhaltene Struktur: Nervus accessorius
- Typ II: Ausräumung Level I–V, erhaltene Strukturen: Nervus accessorius, Vena jugularis interna
- Typ III: Ausräumung Level I–V, erhaltene Strukturen: Nervus accessorius, Vena jugularis interna, Musculus sternocleidomastoideus

Dies ist die gebräuchlichste Art der Neck Dissection für fortgeschrittene Kopf- und Halstumore.

Die SND ist eine weniger umfangreiche Operation, bei der mindestens ein Lymphknotenlevel, welches in der MRND entfernt wird, erhalten bleibt (Robbins et al., 1991). Die SND wird eingeteilt in:

- Supraomohyoidal: Level I-III;
- Lateral: Level II-IV;
- Posterolateral: Level II-V;
- Anterior: Level VI

- Anterolateral: Level I-IV.

Diese Form wird bei früheren Stadien von Tumoren angewendet.

Die in der Literatur genannten Komplikationen der Neck Dissection können variieren und von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich des Ausmaßes der Operation, des individuellen Gesundheitszustands des Patienten und des Könnens des Chirurgen. Die Fachliteratur gibt eine Mortalitätsrate von etwa 1 % für die radikale Neck Dissection an (Ogura et al., 1971, Eufinger and Lehmbrock, 2001).

Zu möglichen Komplikationen gehören u.a.:

1. Lymphödem: Ein Lymphödem ist eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Gewebe, die Schwellungen im operierten Bereich verursacht (Queija et al., 2020). Dies kann auch bei der selektiven Neck Dissection trotz reduziertem OP-Umfang im Vergleich zur radikalen Neck Dissection der Fall sein (Anand et al., 2021, Murer et al., 2011). In einer Studie an 106 Patienten mit T1 und T2 Tumoren kommen Anand und Kollegen auf eine Rate von 13,2 % (Anand et al., 2021). Für eine END geben Murer und Kollegen eine Rate von 6,9 % an, Schilling et al. kommen bei einer gemischten SLNB/ND-Gruppe auf eine Rate von 0,2 % (Schilling et al., 2015, Murer et al., 2011). Die direkte postoperative Schwellung kann insbesondere bei beidseitiger Neck Dissection eine Tracheotomie notwendig machen (Murer et al., 2011).
2. Nervenschädigung: Während der Operation können Nerven im Halsbereich verletzt oder geschädigt werden, was zu sensorischen oder motorischen Defiziten führen kann (de Bree et al., 2019, Gane et al., 2017a). Aufgrund von Verletzungen des Nervus akcessorius kann es zu Schulterfunktionsstörungen kommen. Die in einer dänischen Metaanalyse geschätzten Prävalenzen von Schulterdysfunktion oder anderen Beschwerden nach RND, MRND und SND, die insgesamt Daten von 457 Verletzungen des Nervus akzessorius einschloss, sind 94,8 % (95 % CI: 88,5-98,9 %), 33,0 % (95 % CI: 19,4-48,3 %) bzw. 27,9 % (95 % CI: 7,1-54,5 %) (Larsen et al., 2020). In einem systematischen Review von Gane et al. waren die Prävalenzraten von Schmerzen in der Schulter nach einer MRND (Range 0-100 %) im Vergleich zur SND (Range 9-25 %) ebenfalls deutlich höher. Allerdings wurde für die Studien sehr unterschiedliche Herangehensweisen gewählt, was auch die große Bandbreite der Ergebnisse erklärt. Eine Einschränkung der Schulterabduktion wurde bei 92-100 %

der RND, bei 23 % der MRND und bei 5 % der SNDs festgestellt (Gane et al., 2017b). Auch die Mobilität des Halses wird in 1-13 % der Fälle schlechter nach ND (Gane et al., 2017a). Ein häufig von postoperativen Komplikationen betroffener Nerv ist der Ramus marginalis, der temporäre (ca. 10 % nach SND aus Moya-Plana et al. und Murer et al.) oder permanente Schäden (13,8 % nach SND aus Murer et al. und 18 % in einer gemischten Gruppe MRND/SND nach Batstone et al.) erleiden kann (Batstone et al., 2009, Dedivitis et al., 2011, Murer et al., 2011, Moya-Plana et al., 2018). Larsen et al. berichten in einer Metaanalyse mit fünf Studien über eine geschätzte Prävalenz nach MRND und SND von 13,1 % (95 % CI: 0-37,6 %) bzw. 12,7 % (95 % CI: 4,3-24,1 %) (Larsen et al., 2020). Äußerst selten betroffen sind der N. lingualis, der N. phrenicus, N. vagus, Truncus sympathicus und der N. hypoglossus. Hier handelt es sich in den Studien jeweils um Einzelfälle (Schilling et al., 2015, Murer et al., 2011, Prim et al., 2006).

3. Wundinfektionen: Postoperative Wundinfektionen sind eine mögliche Komplikation einer Neck Dissection, die Wahrscheinlichkeiten in unterschiedlichen Studien sind aufgrund unterschiedlicher Therapieregime mit Antibiotika und Drainagen schwer zu vergleichen (Cohen et al., 2023, Batstone et al., 2009, Murer et al., 2011, Schilling et al., 2015).
4. Luftembolie: Bei Verletzung der Vena jugularis interna kann es zu einer Luftembolie kommen (Kerawala and Heliotos, 2009). Eine Studie aus dem Jahr 1965 gibt eine Wahrscheinlichkeit von 1-2 % bei RND an, moderne Studien geben aufgrund der Seltenheit keine Wahrscheinlichkeiten an (Longnecker, 1965).
5. Nachblutungen: Blutungen können nach der Operation auftreten, was in einigen Fällen eine erneute chirurgische Intervention erforderlich machen kann (Batstone et al., 2009, Hernando et al., 2014, Murer et al., 2011). Angegeben werden 14 % nach END bei Hernando und Kollegen und 17 % bei Murer et al. nach END (Repanos et al., 2017, Murer et al., 2011, Hernando et al., 2014).
6. Eine Chylusfistel, welche durch eine Verletzung des Ductus thoracicus entstehen kann, stellt eine gefürchtete Komplikation dar, da sie sehr schwer zu behandeln ist. Batstone et al. geben eine Wahrscheinlichkeit von 1-2,5 % bei radikaler Neck Dissection an (Nussenbaum et al., 2000, Batstone et al., 2009).

7. Funktionelle Beeinträchtigungen des stomatognathen Systems: Eine Neck Dissection kann auch zu funktionellen Beeinträchtigungen im Mundbereich führen, einschließlich Schwierigkeiten beim Kauen und Schlucken (Chapuy et al., 2011, Giannitto et al., 2017, Seferin et al., 2022).

Die Morbidität der Neck Dissection ist durch den onkologisch vertretbaren Verzicht auf eine radikale Neck Dissection bei klinisch unauffälligen Halslymphknoten deutlich niedriger geworden (Genden et al., 2003). Hier zeichnet sich der logisch zu erwartende Trend ab, dass ein Eingriff von geringerem Umfang auch weniger Komplikationen verursacht.

2.3 Vergleich der Morbidität von END und SLNB

Bei der Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) sind, da man sich im selben OP-Gebiet befindet, grundsätzlich dieselben Komplikationen möglich wie bei einer SND. Der operative Umfang einer SLNB ist jedoch deutlich geringer (vgl. Abb. 9).

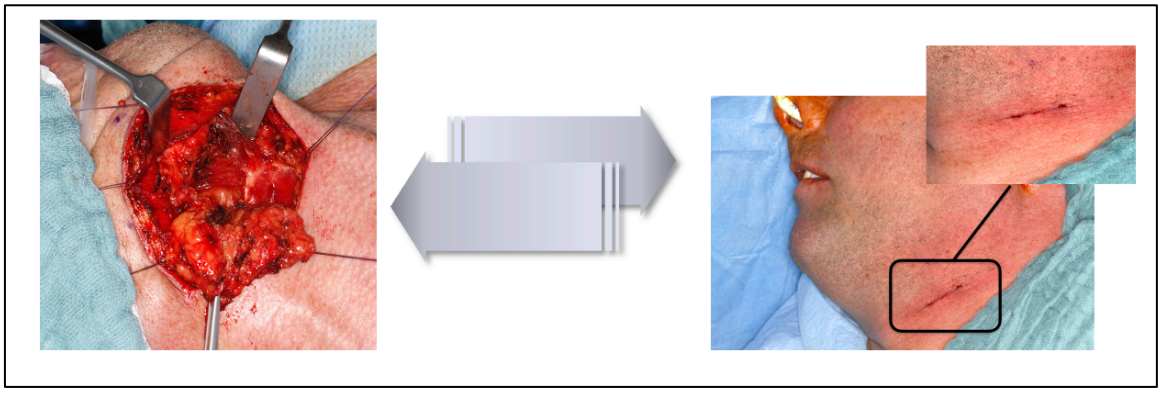


Abbildung 9 - Vergleich des operativen Ausmaßes zwischen ND und SLNB

Möchte man die Morbidität beider Eingriffe vergleichen, macht es Sinn die Punkte postoperative Lebensqualität, physische Beeinträchtigungen und Komplikationen zu untersuchen (McDonald et al., 2023).

1. Studien zu Lebensqualität

Studienergebnisse zugunsten von SLNB:

- **UW-QoL-Fragebogen**: Die Kollegen Seferin et al. fanden bei den SLNB-Patienten erhöhte Zufriedenheit mit der eigenen Erscheinung sowie mit dem Kauen, allerdings war zum einen die Kohortengröße mit 24 Patienten sehr gering, zum anderen wurden Unterschiede in der Tumorgröße nicht berücksichtigt (Seferin et al., 2022).

- **EORTC H&N35-Fragebogen**: Schiefke et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die SLNB-Patienten besser Schlucken können. Einschränkend ist hier zu nennen, dass die Tumorlokalisation nicht berücksichtigt wurde (Schiefke et al., 2009).

Weitere Studien:

- Mehrere Studien berichteten statistisch signifikante, aber klinisch unbedeutende Unterschiede zugunsten von SLNB in verschiedenen Messungen wie dem Constant Shoulder Score, dem EORTC QLQ-C30 und dem Neck Dissection Impairment Index (Schiefke et al., 2009, Hernando et al., 2014, Murer et al., 2011)
- Eine Studie berichtet über mehr Angst vor Tumorprogression in der END-Gruppe (Schiefke et al., 2009).
- Eine randomisierte kontrollierte Studie fand signifikante Ergebnisse zugunsten der SLNB-Gruppe in Bezug auf Freizeitaktivitäten, Schultersteifheit, Arbeitsfähigkeit und Überkopfreichweite nach 2, 4 und 6 Monaten sowie im Aussehen des Halses nach 12 Monaten. Nach 24 Monaten gab es keine Unterschiede mehr (Garrel et al., 2020).
- Eine Studie (Neck Disability Quality of Life Questionnaire) zeigte bessere Ergebnisse in der SLNB-Gruppe bei Schmerzen, Steifheit und Ästhetik (Hasegawa et al., 2021).

Keine signifikanten Unterschiede:

- Eine Studie fand keinen signifikanten Unterschied zwischen SLNB und END in den Bewertungen des EORTC QLQ-C30 (Flach et al., 2016). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Schiefke et al., die einen signifikanten Unterschied beim Schlucken feststellten (Schiefke et al., 2009).
- In mehreren Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Messungen wie dem EuroQol-5D-3L, der Hospital Anxiety and Depression Scale und dem Shoulder Disability Questionnaire (van Hinte et al., 2021, Flach et al., 2016, Schiefke et al., 2009, Govers et al., 2016).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass SLNB in mehreren Aspekten der Lebensqualität Vorteile gegenüber END aufweist, obwohl einige Unterschiede statistisch signifikant, aber klinisch unbedeutend sind. Keine Studie zeigte Vorteile zugunsten der END.

2. Studien zu physischen Folgen

Die körperlichen Folgen von END oder SLNB können sehr unterschiedlich sein, was die folgenden Studien belegen.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von SLNB:

- **Krankenhausaufenthalt**: De Kerangal et al. kamen zu dem Ergebnis, dass SLNB-Patienten kürzer im Krankenhaus blieben (5,8 Tage) als END-Patienten (9,2 Tage, $p < 0{,}001$) (de Kerangal et al., 2022).
- **Narbe**: Die Narbe ist nach SLNB im Vergleich zur END signifikant kürzer (Hernando et al., 2014, Schiefke et al., 2009, Murer et al., 2011). Schiefke et al. fanden zusätzlich eine bessere Narbenqualität in Bezug auf Struktur und Weichgewebsdefizit.
- **Sensibilitätsstörung der Haut**: Eine weitere Studie berichtete über weniger Sensibilitätsstörungen der Haut bei SLNB-Patienten (23 %) im Vergleich zur END-Gruppe (75 %, $p = 0{,}029$) (Flach et al., 2016). Diese Aussage wird von Schiefke et al. bestätigt (Schiefke et al., 2009).
- **Zeit bis zur Drainageentfernung und Nahrungsaufnahme**: Eine retrospektive Analyse ergab eine schnellere Drainageentfernung (2,1 Tage) und eine schnellere Rückkehr zur vollen Nahrungsaufnahme (1,7 Tage) bei SLNB-Patienten im Vergleich zu END-Patienten (3,3 Tage bzw. 3,9 Tage, beide $p < 0{,}001$) (de Kerangal et al., 2022).
- **Schulterfunktion**: Drei Studien kamen zu einer signifikant besseren Schulterfunktion (aktiv und passiv) postoperativ, wobei sich je nach Studie im Verlauf von 6-12 Monaten der Unterschied zwischen der SLNB- und der END-Gruppe wieder anglich (Garrel et al., 2020, Hasegawa et al., 2021, van Hinte et al., 2021).

Nicht signifikante Ergebnisse:

- **Weiteres**: Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Artikulation, eine zervikale Wirbelsäulenfunktion oder ein Lymphödem berichtet (Romer et al., 2019, Schiefke et al., 2009, Hernando et al., 2014).
- **Hypoglossus- und Fazialisfunktion:** Es konnte kein Unterschied in der Funktion festgestellt werden (Schiefke et al., 2009).

3. Studien zu Komplikationen

Die folgende Tabelle aus (McDonald et al., 2023) zeigt die aktuelle Literatur zur Untersuchung von Komplikationen im Vergleich zwischen END und SLNB:

Tabelle 6 – Komplikationen im Vergleich zwischen END und SLNB aus McDonald et al., 2023a

Literatur	Studie	Ergebnis
(de Kerangal et al., 2022)	Retrospektive Kostenanalyse: 94 SLNB (82 SLNB neg, 12 SLNB pos mit END), 37 END *Vergleichsgruppen SLNB vs. END*	SLNB Gruppe: 8,5 % END Gruppe: 18,2 % Pro SLNB jedoch nicht signifikant (p = 0,06)
(Hasegawa et al., 2021)	Phase III randomisierte kontrollierte Studie: 134 SLNB (intention to treat), 132 END *Vergleichsgruppen SLNB (intention to treat) vs. END*	SLNB Gruppe: 9 % END Gruppe: 14 % Pro SLNB jedoch nicht signifikant (p = 0,29)
(Hernando et al., 2014)	Prospektive Kohortenstudie: 32 SLNB neg, 41 END inkl. Level 2b (cN0, pN0 oder pN pos) *Vergleichsgruppen SLNB negativ vs. END*	SLNB-negative Gruppe: keine Komplikationen END Gruppe: Revisions-würdiges Hämatom 14 % (n = 6). Orozervikale Fistel END = 7 % (n = 3). Pro SLNB statistisch signifikant (p = 0,001)
(Moya-Plana et al., 2018)	Prospektive Kohortenstudie: 132 SLNB neg, 50 validation ND	Eine oder mehr Komplikationen: SLNB negativ Gruppe: 8 %

	(VND), 45 completion ND (CND) *Vergleichsgruppen SLNB negativ vs. VND und CND*	END und CND Gruppe: 28 % Pro SLNB statistisch signifikant ($p < 0{,}0001$). Häufigste Komplikation in der END/CND Gruppe: temporäre Fazialisschwäche (10 %)
(Murer et al., 2011)	Querschnittsstudie mit retrospektiver Analyse, 33 SLNB neg, 29 ND (20 END und 9 CND nach positiver SLNB) *Vergleichsgruppen SLNB negativ vs. END und CND*	Keine Komplikationen in SLNB Gruppe. 15 in END Gruppe ($p < 0{,}0001$). Persistierende Marginalisschwäche bei 13.8 % der END ($n = 4$). Temporäre Schwäche 10 % der END ($n = 3$). Lymphödem bei 6,9 % der END ($n = 2$). Persistierende Verletzung des N. lingualis in 3,4 % der END ($n = 1$). Blutung bei 17 % der END ($n = 5$). Notwendigkeit zur Tracheotomie bei 3,4 % der END ($n = 1$). Wundinfektion bei 3,4 % der END ($n = 1$)
Schilling et al., 2015	Prospektive Kohortenstudie: 415 SLNB (321 SLNB neg, 94 SLNB pos mit CND) *Vergleichsgruppen SLNB negativ, kein Vergleich*	Serom (0,2 %), Hämatom (1,9%), Lokale Infektion (0,24%), Lymphödem (0,2%), Lähmung des N.phrenicus (0,2 %), Kleinhirninfarkt (0,2 %)

Fünf der hier angegebenen Studien kommen vergleichend zu dem Ergebnis, dass die SLNB zu weniger Komplikationen führt, wobei 3 Studien ein signifikantes Ergebnis aufweisen.

2.4 Die Technik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist ein diagnostisches Verfahren, das häufig bei verschiedenen Krebsarten, einschließlich oralen Plattenepithelkarzinomen, angewandt wird, um den Lymphknotenstatus zu beurteilen. Die SLNB ermöglicht es, den "Sentinel"-Lymphknoten zu identifizieren, der als erste Lymphabflussstation am wahrscheinlichsten von Tumorzellen befallen wird. Diese Methode ist weniger invasiv als die Entfernung mehrerer Lymphknoten und hilft auch als diagnostische Maßnahme, das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung zu bestimmen.
Es gibt mehrere Methoden zur Identifizierung des Sentinel-Lymphknotens, darunter die Verwendung von Radionukliden, Methylenblau und Fluoreszenzfarbstoffen.

1. **Radionuklide**: Bei dieser Methode wird ein Radionuklid, häufig Technetium-99m, in die Nähe des Tumors injiziert. Das Radionuklid verteilt sich im Lymphsystem und sammelt sich im Sentinel-Lymphknoten an. Je nach Protokoll wird nach einem bestimmten Zeitraum ein SPECT/CT (single photon emission computed tomography combined with low dose CT) gemacht, um den Sentinellymphknoten zu identifizieren und die anatomische Position festzulegen. Während der Operation verwendet der Chirurg neben der Orientierung über die Bildgebung zusätzlich ein Handgerät, ein sogenanntes Gammasonden-Detektionsgerät, um die radioaktive Strahlung des Sentinel-Lymphknotens zu erfassen und seine genaue Position zu bestimmen.
2. **Methylenblau**: Methylenblau ist ein Farbstoff, der injiziert wird, um den Sentinel-Lymphknoten zu markieren. Der Farbstoff wird in den Bereich um den Tumor injiziert und folgt dem Lymphfluss zum Sentinel-Lymphknoten. Während der Operation kann der Chirurg den blau gefärbten Lymphknoten visuell identifizieren.
3. **Fluoreszenzfarbstoffe**: Fluoreszenzfarbstoffe sind spezielle Farbstoffe, die unter bestimmten Lichtbedingungen fluoreszieren. Ein Fluoreszenzfarbstoff wie Indocyanin-Grün (ICG) kann in die Nähe des Tumors injiziert werden. Während der

Operation kann der Chirurg einen speziellen Infrarot-Fluoreszenzdetektor verwenden, um den drainierenden Lymphknoten zu visualisieren.

Das Standardverfahren ist die Markierung mit Technetium (Schilling et al., 2015). Die oben genannten Techniken werden oft auch in Kombination verwendet, um die Genauigkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie zu erhöhen (Schilling et al., 2015, Den Toom et al., 2015, Alex, 2004, Chen et al., 2021). Die Wahl der Methode hängt von mehreren Faktoren ab, einschließlich der Verfügbarkeit von Ausrüstung und Ressourcen sowie der Erfahrung des Chirurgen.

2.5 Deutsche S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinome“ – Empfehlungen zum Lymphknotenmanagement (Zusammenfassung) (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, 2021)

Die deutsche Leitlinie zu Mundhöhlenkarzinomen äußerst sich zusammengefasst wie folgt zur Behandlung der zervikalen Lymphknoten:

Bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) im Rahmen eines Mundhöhlenkarzinoms sollte unabhängig von der T-Kategorie eine elektive Neck Dissection durchgeführt werden. Dies basiert auf Evidenz mit Level 3 und starker Konsensbildung. Die Empfehlung beruht auf der Tatsache, dass selbst bei unauffälligen klinischen und bildgebenden Befunden histologisch in 20-40 % der Fälle okkulte Lymphknotenmetastasen gefunden werden können. Eine elektive Neck Dissection verbessert somit die Prognose.

Die Ausdehnung bzw. Radikalität der Neck Dissection richtet sich nach unterschiedlichen Faktoren wie dem klinischen Zustand sowie dem Tumorstadium, der Lage des Tumors, der Anzahl der betroffenen Lymphknoten und der möglichen Beeinträchtigung von nicht-lymphatischen Strukturen.

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie kann anstelle einer ND angeboten werden bei transoral resektablen Tumoren im Frühstadium, erfordert jedoch besondere Expertise. Bei positivem Sentinel-Lymphknoten oder unsicherer Detektion sollte eine zusätzliche Neck Dissection in Erwägung gezogen werden.

2.6 Internationale Leitlinien und Empfehlungen zur SLNB beim oralen Plattenepithelkarzinom (basierend auf (Vassiliou et al., 2020))

Obwohl ein signifikanter Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Mundhöhlenbereichs (OSCC) in einem frühen Krankheitsstadium diagnostiziert wird, ist es wichtig zu beachten, dass weltweit kein Konsens in den veröffentlichten Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit cT1cN0- und cT2cN0-Tumoren besteht.

In Europa empfehlen die EHNS-ESMO-ESTRO-Leitlinien nicht explizit einen Handlungsverlauf für OSCC im Frühstadium (Stadium I und II). Für die Lymphknotentherapie wird die elektive Neck Dissection oder die SLNB benannt (Grégoire et al., 2010).

In einem Positionspapier der European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery (EACMFS) kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die END weiterhin die Therapie der Wahl für die Halslymphknoten darstellt. Die SLNB kann für Tumoren mit unter 2mm DOI (Depth of Invasion, deutsch Eindringtiefe) der Zunge, der Wange oder des Alveolarkamms angeboten werden oder für histologisch weniger aggressive Karzinome zwischen 2-4 mm DOI (Vassiliou et al., 2020).

In Großbritannien wird in den Leitlinien von 2016 des National Collaborating Centre for Cancer (NICE) vorgeschlagen, eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie für cT1-T2, N0-OSCC-Tumoren in Betracht zu ziehen, unter Bezugnahme auf die 7. Edition der Stadieneinteilung vor der Einbeziehung der Tiefenausdehnung in das T-Stadium-System (National Collaborating Centre for Cancer (UK), 2016, Vassiliou et al., 2020).

Die Leitlinien von 2016 der British Association of Head and Neck Oncologists (BAHNO) empfehlen die elektive Neck Dissection mit der möglichen Alternative einer SLNB, da diese die Morbidität senkt und kosteneffektiver sein kann (Kerawala et al., 2016).

Ähnliche Situationen gibt es in anderen Ländern und Kontinenten. Zum Beispiel betonen die japanischen Leitlinien für Kopf- und Halstumore die Kontroverse bei der Behandlung des Halses bei Frühstadien des OSCC (Nibu et al., 2017). In der kanadischen Leitlinie aus 2015 wird ein DOI-Schwellenwert von 4 mm akzeptiert, oberhalb dessen eine END bevorzugt wird (S.C.A.O.C.C., 2015, Vassiliou et al., 2020).

Unter den prägnantesten und umfassendsten globalen Leitlinien befinden sich die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Das NCCN integriert die Eindringtiefe in einen evidenzbasierten

Behandlungsalgorithmus. Es empfiehlt nachdrücklich eine END für Tumoren mit einer DOI von 4 mm oder mehr, während die SNB für oberflächliche orale Plattenepithelkarzinome mit einer DOI von bis zu 2 mm vorbehalten ist. Für Tumoren mit mittlerer Tiefe wird ein individuellerer Ansatz empfohlen, der auf anderen Tumor- und Patientenmerkmalen basiert (Vassiliou et al., 2020, N.C.C.N., 2019).

Die Leitlinien der ASCO befürworten ebenfalls eine proaktive END und schlagen eine niedrige Schwelle für die elektive chirurgische Behandlung des gegenüberliegenden Halses bei Tumoren in der Nähe der Mittellinie vor (Koyfman et al., 2019).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Dies ist eine retrospektive *single-center* Studie, bei der die Datenerhebung in der Klinik für plastische und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Allgemeinen Krankenhaus Nürnberg durchgeführt wurde. Das Allgemeine Krankenhaus Nürnberg der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität ist ein Maximalversorger Mittelfrankens mit 100 000 stationären Patienten pro Jahr.

3.2 Ethikantrag

Auf Nachfrage bei der Ethikkommission in Nürnberg ergab sich aufgrund der retrospektiven Natur der Arbeit sowie der anonymisierten Datenerhebung keine Notwendigkeit für einen Ethikantrag. Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.3 Datenerhebung

Es wurden retrospektiv die Aufzeichnungen der Operationspläne der Klinik für plastische und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Allgemeinen Krankenhauses Nürnberg der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität aus den Jahren 2011 bis 2018 ausgewertet. Es konnten 54 Patienten identifiziert werden, die aufgrund eines oralen Plattenepithelkarzinoms mit einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie behandelt wurden. Zwei Patienten mussten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden.

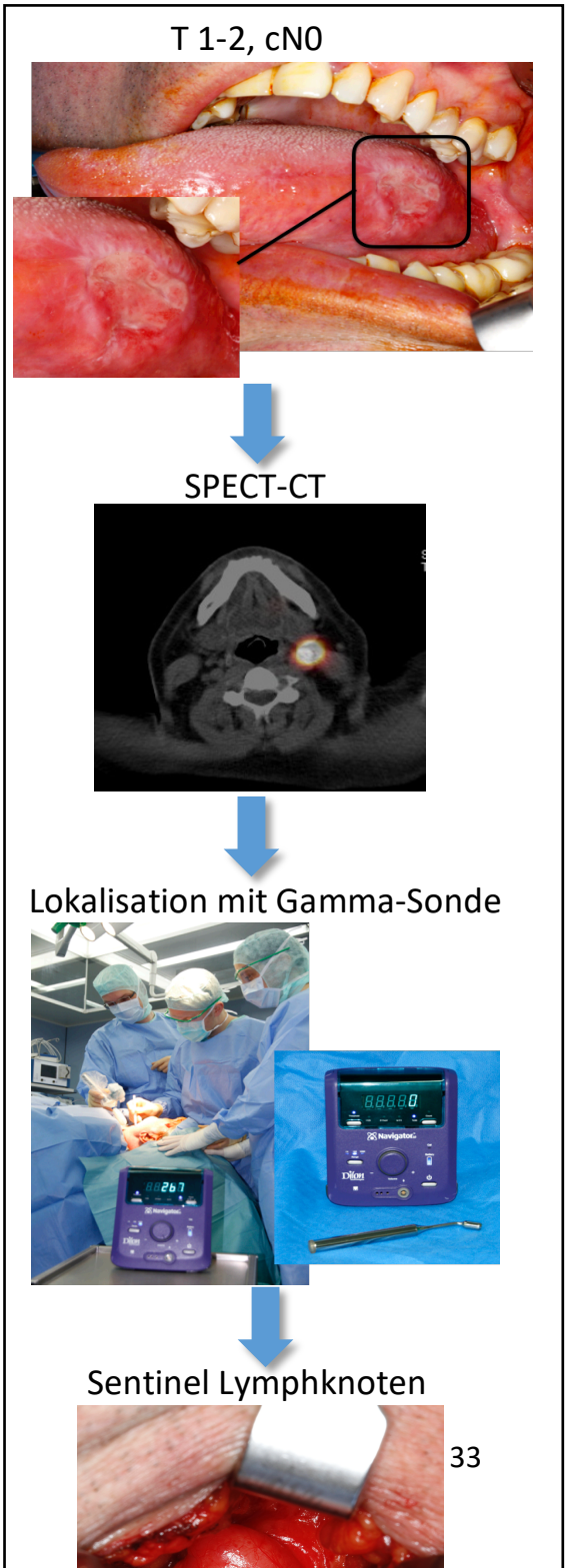
Alle Patienten wiesen ein orales Plattenepithelkarzinom im Frühstadium auf (cT1 oder cT2) und wurden anhand der klinischen Untersuchung und einer kontrastmittelverstärkten CT, in einigen Fällen zusätzlich sonographisch, als cN0 eingestuft.

Alle Daten wurden dem Dokumentationssystem der Klinik entnommen. Die letzte Nachuntersuchung wurde aus dem stationären klinischen oder ambulanten Dokumentationssystem bzw. im Falle des Todes als Sterbedatum erfasst.

3.4 Behandlungspfad

Am Tag vor der Operation erhielten die Patienten Technetium-99m durch drei bis vier submukosale peritumorale Injektionen. Vor der Injektion erhielten die Patienten auf Wunsch eine Lokalanästhesie mit 10%igem Lidocainspray. Innerhalb von vier Stunden nach der Injektion wurde eine Lymphszintigraphie mittels Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) durchgeführt. Nach der SPECT wurde die Position auf der darüber liegenden Haut markiert. Eine fokale Anhäufung wurde als SLN betrachtet, wenn ein afferenter Lymphkanal zu sehen war. Bei mehreren Herden ohne Sichtbarkeit von Lymphgefäßen wurde der intensivste Herd als SLN gewertet.

Am nächsten Tag wurden alle Patienten mit einer lokalen Tumorresektion und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie behandelt. Während der Operation wurde der Sentinel-Lymphknoten mit einer handgeführten Gammastrahlensonde identifiziert (Abbildung 10). Nach der Entnahme der Probe aus dem Körper wurde die Radioaktivität mit der Gammasonde außerhalb



des Körpers gemessen und mit der Reststrahlung
im Körper verglichen.

Wenn die Reststrahlung weniger als 10 % des Sentinel-Lymphknotens betrug, galt dieser als vollständig reseziert. Bei mehr als einem radioaktiven Lymphknoten wurde der Vorgang wiederholt. Das gesamte Präparat wurde dann der Histopathologie zugeführt (siehe Abbildung 11).

Abbildung 10 – Ablauf SLNB

Abbildung 11 - histopathologisches Präparat

Entsprechend dem Behandlungspfad sollten Patienten mit positivem Sentinel-Lymphknoten mit einer nachfolgenden Neck Dissection behandelt werden, eventuell gefolgt von einer Radio(chemo)therapie (R(C)T).

Patienten mit negativem SLN erhielten nach der R0-Resektion keine weitere chirurgische Behandlung, wurden aber in die strukturierte Tumornachsorge einbezogen. Diese umfasste im ersten Jahr alle sechs Wochen eine klinische Untersuchung inklusive Sonographie und nach zwölf Monaten eine Bildgebung mittels CT oder MRT sowie alle sechs Monate eine HNO-ärztliche Kontrolluntersuchung inklusive flexibler Endoskopie. Im zweiten Jahr wurde das Tumorrecall auf zehn Wochen und im dritten Jahr auf vier Monate ausgedehnt. Im vierten und fünften Jahr wurde das Tumorrecall alle sechs Monate als einzige diagnostische Maßnahme durchgeführt. Abbildung 12 stellt den Behandlungspfad graphisch dar.

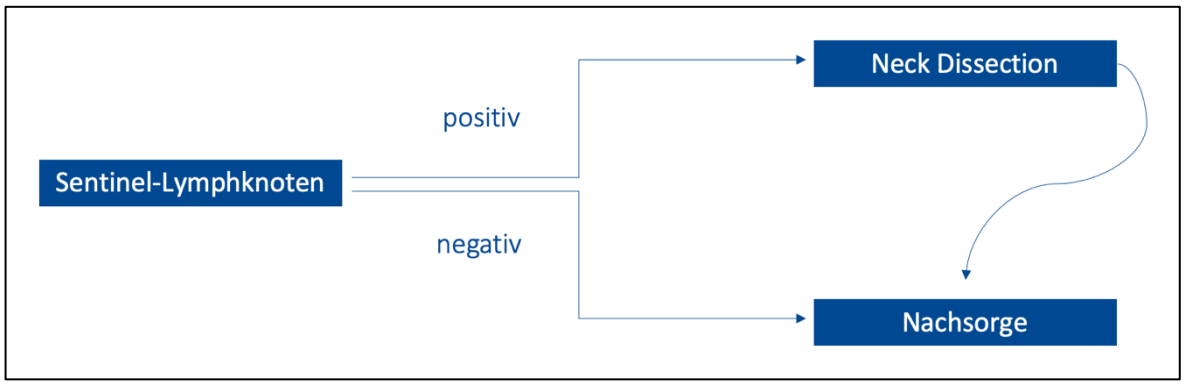


Abbildung 12 - Behandlungspfad

3.5 Histopathologische Analyse und Tumorstaging

Die histopathologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten erfolgte nach einem standardisierten Verfahren durch erfahrene Pathologen nach einer Wartezeit von 48 Stunden, um den Kontakt mit radioaktivem Material zu reduzieren. Nach der routinemäßigen Paraffineinbettung wurden die Präparate manuell in 2 mm dicke Schichten geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Alle Schnitte wurden einer intensiven histopathologischen Untersuchung unterzogen. Die Diagnose basierte auf der mikroskopischen Untersuchung und der optionalen immunhistochemischen Färbung mit dem Zytokeratin-Antikörper (KL1) zum Nachweis von Mikrometastasen (Thomsen et al., 2007). Das Tumor-Staging erfolgte nach der siebten Auflage des TNM-Staging-Systems der UICC/AJCC (TNM-Klassifikation 7.Auflage, 2009). Der HPV-Status war nicht Teil des standardisierten Protokolls.

3.6 Statistische Analyse

Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht), Behandlungsmerkmale (Datum der Operation, postoperativer Krankenhausaufenthalt, zweite Operation, Ausmaß der durchgeführten Neck Dissection, Datum der letzten Nachuntersuchung, Datum des Halsrezidivs, Datum des Lokalrezidivs/Zweitkarzinoms) und Tumormerkmale (UICC-Stadium, postoperative T-Kategorien, N-Kategorien, Grading, Lokalisation, Lage des Sentinels, Größe der Metastasen, Nachweis von Mikrometastasen, extrakapsuläre Ausbreitung (ECS)) wurden in einer Datenbank (EXCEL, Microsoft) erfasst.

Die statistische Analyse wurde mit Excel Version 16.33 (Microsoft) und SAS 9.4m7 durchgeführt. Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik

ausgewertet. Die Rezidivrate am Hals wurde mit einer logistischen Regression mit Firth-Annäherung berechnet. Die Aussagekraft wurde mit einer logistischen Regression getestet. Die Assoziation zwischen kategorischen Variablen (T-Stadien und SLN-Positivität, Grading und SLN-Positivität) wurde mit einem Chi-Quadrat-Test geprüft. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant eingestuft.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Tabelle 7 zeigt die grundlegenden demografischen Daten der eingeschlossenen Patienten und die Tumormerkmale.

Tabelle 7 - Demographie

Demographie der Patientengruppe		
Anzahl der Patienten	52	(100 %)
Männer	33	(63.5 %)
Frauen	19	(36.5 %)
Durchschnittsalter (Jahre)	69	(45-89)
Lokalisation des Primärtumors		
Mundboden	30	(57.7 %)
Zunge	14	(26.2 %)
Planum buccale	7	(13.5 %)
Gaumen	1	(1.9 %)
T Kategorie		
pT1	40	(76.9 %)
pT2	8	(15.3 %)
pT4a (postoperatives Upgrading)	1	(1.9 %)
Tx (keine Tumorgröße im histopathologischen Befund)	3	(5.8 %)
Grading		
G1	17	(32.7 %)
G2	29	(55.9 %)
G3	2	(3.8 %)
Gx	4	(7.7 %)

Bei vier (8 %) Patienten war bereits ein orales Plattenepithelkarzinom in der Vorgeschichte festgestellt worden, in einem Fall hatte der Patient ein multifokales Karzinom. Ein Patient war bereits zuvor mit einer Neck Dissection behandelt worden. Bei einem Patienten trat während der Nachbeobachtungszeit ein Lokalrezidiv auf (2 %), bei sechs (12 %) kam es zu einer zweiten Tumorerkrankung. Drei Patienten starben während des

Nachbeobachtungszeitraums von fünf Jahren, einer davon während des gleichen Krankenhausaufenthalts wie die SLN-Behandlung. Keiner der erfassten Todesfälle war direkt auf eine primäre Tumorerkrankung oder eine Metastasierung zurückzuführen. Einer der Patienten entwickelte ein zweites Malignom (B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom).

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 35,2 Monate (Range 0 – 96 Monate).

In 30 (58 %) der Fälle befand sich der Primärherd auf dem Mundboden, in 14 (27 %) auf der Zunge. In 7 (13 %) Fällen war die Wangenschleimhaut und in einem (2 %) Fall der Gaumen betroffen. Die postoperative Tumorklassifikation umfasste 40 (77 %) pT1, 8 (15 %) pT2 und 1 pT4a (2 %) nach postoperativem Upstaging aufgrund einer Knocheninfiltration.
Ziel dieser Studie war es unter anderem, Einflussfaktoren auf die SLN-Positivität zu ermitteln. Der Chi-Quadrat-Test zeigte eine signifikante Korrelation zwischen T-Stadium und SLN-Positivität ($p<0,05$).

Das Grading ergab G1 in 17 (33 %) Fällen, G2 in 29 (56 %) und G3 in 2 (3,8 %) Fällen. In 4 (8 %) Fällen konnten keine Daten gefunden werden. In 3 Fällen gab es keine postoperative pathologische Tumorklassifizierung aufgrund fehlender Daten oder einer tumorfreien Resektion. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine Korrelation zwischen Grading und SLN-Positivität.

4.2 Operative Ergebnisse

Tabelle 8 vergleicht die beiden Gruppen mit positivem und negativem Sentinel.

Tabelle 8 - Vergleich von Sentinel-positiven und negativen Patienten

	Gesamt (n)		**SLN-positiv**		**SLN-negativ**	
Patienten	52	(100 %)	9	(16,7 %)	43	(79,6 %)
männlich	33	(63,5 %)	7	(13,0 %)	26	(48,1 %)
weiblich	19	(36,5 %)	2	(3,7 %)	17	(31,5 %)
Alter	69	(45-89)	66	(46-83 %)	70	(45-89)
pT1	40	(76,9 %)	4	(7,4 %)	36	(66,7 %)
pT2	8	(15,3 %)	4	(7,4 %)	3	(5,6 %)
pT4a	1	(1,9 %)	1	(1,9 %)	0	(0,0 %)
Tx	3	(5,8 %)	0	(0,0 %)	3	(5,6 %)
G1	17	(32,7 %)	2	(3,7 %)	15	(27,8 %)
G2	29	(55,9 %)	7	(13,0 %)	22	(40,7 %)
G3	2	(3,8 %)	0	(0,0 %)	2	(3,7 %)
Gx	4	(7,7 %)	0	(0,0 %)	4	(7,4 %)

Insgesamt wurden bei 52 Patienten 185 Lymphknoten reseziert. Die durchschnittliche Anzahl der resezierten Lymphknoten betrug 3,7 mit einer Spanne von 1 bis 10 Lymphknoten. Tabelle 9 zeigt die Lokalisation der Sentinel-Lymphknoten in Bezug auf die Halsebene.

Tabelle 9 - Level der Sentinellymphknoten

Level	
Level I	(47,1 %)
Level II	(20,0 %)
Level III	(22,4 %)
Level IV	(7,1 %)
Level V	(3,5 %)

9 der 52 Patienten wiesen Metastasen im Sentinel-Lymphknoten auf. Die Tabellen 10a und 10b geben einen Überblick über die 9 Fälle.

Tabelle 10a und 10b - Fälle mit positiven SLN

Patient	Alter (Jahren)	Lymphknoten-level	Durchmesser der Metastase (mm)	Tumor-lokalisation
1	75	I	12	Mundboden
2	46	I	18	Zungenrand
3	59	I	8	Mundboden
4	73	I	7	Mundboden
5	58	III	1	Mundboden
6	61	I	8	Planum buccale
7	58	I	6	Mundboden
8	79	I	Mikrometastase	Mundboden
9	83	I	18	Mundboden/ Zungenrand

Patient	Grading	Tumor-ausdehnung (mm)	DOI (mm)	Tumorstadium postoperativ	Therapie
1	G2	30	7	pT4a (Upgrading bei Knocheninfiltration)	ND I-III bds. +RT
2	G2	22	4	pT2	ND I-IV ips., I-III kontr. + RT
3	G1	8	1	pT1	ND I-III, Va ips., I-III kontr
4	G2	k.A.	2	pT1	ND I-IV ips., I-II kontr
5	G2	21	5	pT2	RT
6	G2	29	k.A.	pT2	RT
7	G2	k.A.	k.A.	pT1	RT
8	G2	28	k.A.	pT2	ND I-IV ips.
9	G1	15	k.A.	pT1	ND I-III bds.

Die Rezidivrate am Hals lag bei 0 % mit einem Konfidenzintervall von 0-7,2 %. Die Aussagekraft beträgt 99,7 % bei einer hypothetischen Rezidivrate von 10 %. Aufgrund der geringen Rezidivrate konnten Sensitivität und Sensibilität nicht sinnvoll bestimmt werden.
3 (7 %) der 43 SLN-negativen Patienten starben in der Nachbeobachtungszeit an einer anderen Ursache als dem Tumor oder einer Metastase. 4 (9 %) der SLN-negativen Patienten entwickelten ein Zweitkarzinom. Bei einem dieser Patienten erfolgte nach Diagnose des Zweitkarzinoms eine Neck Dissection sowie eine Radiotherapie.
Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug 8 Tage mit einem Minimum von 2 und einem Maximum von 52 Tagen. 19 (35 %) Patienten verließen das Krankenhaus bereits nach 5 Tagen.

5 Diskussion

5.1 Einordnung der Ergebnisse

Bei einer Detektionsrate der SLN von 100 % sowie einer Rezidivrate des Halses von 0 % zeigt diese Studie starke Hinweise darauf, dass die SLNB ein sicheres und zuverlässiges Diagnoseinstrument für die Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms im Frühstadium mit klinisch unauffälligen Halslymphknoten ist. Eine Neck Dissection scheint in Fällen mit negativer SLNB nicht notwendig zu sein.

Andere Forschungsgruppen der letzten 20 Jahre (siehe die systematischen Metaanalysen (Magariños et al., 2021, Yamauchi et al., 2015, Yang et al., 2017, Liu et al., 2017)) kommen zu demselben Ergebnis. Die Überlebensrate der Patienten liegt bei kleinen Tumoren (T1/T2) im Vergleich zwischen Neck Dissection und SLNB auf dem gleichen Niveau (Fan et al., 2014, Moya-Plana et al., 2018). In einem umfassenden Review von Liu et al. (Liu et al., 2017) wurden 66 Studien mit 3566 Patienten zusammengestellt und die Sensitivität der SLNB zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit 87 % [0,85 - 0,89] angegeben. Werden nur die Studien berücksichtigt, in denen Patienten mit negativem SLN nachbeobachtet und die falsch-negativen Befunde im Verlauf der Erkrankung entdeckt wurden, liegt die Sensitivität bei 85 % [0,82 - 0,88]. Eine neuere Metaanalyse aus dem Jahr 2021 mit 457 eingeschlossenen Patienten in 7 Studien ergab eine Sensitivität der SLNB bis zu 88 % (95 % Konfidenzintervall (CI) 72-96 %) und eine Spezifität bis zu 99 % (95 % CI 96-100 %) (Magariños et al., 2021).

Auch zahlreiche andere Studien deuten darauf hin, dass die SLNB bei Patienten mit cN0 zu vergleichbaren onkologischen Ergebnissen wie die elektive Neck Dissection führt und gleichzeitig das Auftreten von Nebenwirkungen und unnötigen Operationen deutlich reduziert (Ding et al., 2021, Gupta et al., 2022b). Eine Meta-Analyse mit insgesamt 1858 eingeschlossenen Patienten ergab gleichwertige Ergebnisse für die SLNB wie für die END in Bezug auf Gesamtüberleben (OS), das krankheitsspezifische Überleben (DSS), das krankheitsfreie Überleben (DFS) und Lymphknotenrezidive (Al-Moraissi et al., 2023). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Ding et al. in einer Metaanalyse, die sechs prospektive Studien umfasst. Sie konnten vergleichbare Ergebnisse der beiden Behandlungsstrategien

in Bezug auf das regionale Rezidiv (Risikoverhältnis [RR] = 0,99; 95 % Konfidenzintervall [CI], 0,58-1,70), das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben (RR = 0,99; 95 % CI, 0,87-1,11) und das 5-Jahres-Gesamtüberleben (RR = 1,01; 95 % CI, 0,90-1,13) zeigen. In der SLNB-Gruppe traten weniger Komplikationen auf als in der END-Gruppe (RR = 0,12; 95 % KI, 0,02-0,70). Insgesamt führt die SLNB bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinomen mit cN0 zu einer ebenso günstigen onkologischen Prognose wie die END, während gleichzeitig die Nebenwirkungen und unnötigen Operationen deutlich reduziert werden (Ding et al., 2021). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2022 von Gupta et.al. wird darauf hingewiesen, dass nach der Datenlage zwar eine onkologische Gleichwertigkeit von SLNB und END bei frühen oralen Plattenepithelkarzinomen wahrscheinlich ist, die Datenlage jedoch insgesamt als eher schwach zu beurteilen ist (Gupta et al., 2022b). Dies bestätigen Al-Moraissi et al. in ihrer Metaanalyse (Al-Moraissi et al., 2023). Eindeutig ist jedoch der Vorteil der SLNB in Bezug auf die Morbidität (Gupta et al., 2022b).

5.2 Risikoschwelle und Einflussfaktoren

Dennoch gibt es viele Unbekannte in Bezug auf die SLNB. Die Risikoschwelle, ab der eine elektive Neck Dissection durchgeführt werden muss, ist unsicher (Vassiliou et al., 2020). Das aktuelle Problem in der klinischen Umsetzung besteht darin, zu bestimmen, welche Fälle noch für eine SLNB geeignet sind, ohne das Risiko eines Lymphknotenrezidivs zu groß werden zu lassen.

Einer der bereits genannten Faktoren, die die Therapieentscheidung beeinflussen, ist die Tumorgröße, insbesondere die Eindringtiefe. In dieser Studie wurde die SLNB hauptsächlich bei kleinen Tumoren im Stadium T1 und T2 durchgeführt. Die Anzahl der pT1-Tumore war mit 77 % aller eingeschlossenen Patienten auffallend hoch. Da die Metastasierungsrate direkt mit der Tumorgröße korreliert, was auch für den Vergleich von T1- und T2-Tumoren gilt, könnte dies mit den Ausschlusskriterien erklärt werden. T2-Tumoren haben eine signifikant höhere Rate an Lymphknotenmetastasen als T1-Tumoren (Coatesworth and MacLennan, 2002) und Patienten mit T2-Tumoren mit bereits klinisch sichtbaren Lymphknotenmetastasen wären für eine SLNB nicht mehr in Frage gekommen. Dennoch wurden in vielen Studien T1- und T2-Tumoren mit SLNB behandelt, mit akzeptablen Behandlungsergebnissen auch für T2-Tumoren (Gupta et al., 2022b). Die Tiefe der Invasion

kann bei T2 zwischen 0 und 10 mm betragen (TNM-Klassifikation 8. Auflage, 2017). Eine klinische Studie, die 387 Patienten mit T1- und T2-Tumoren einschloss, kam zu dem Schluss, dass eine Tiefeninvasion von mehr als 4 mm signifikant negativ für die Prognose ist (Liao et al., 2012). Eine Differenzierung hinsichtlich der Invasionstiefe bei T2-Tumoren und damit der Indikation zur SLN könnte sinnvoll sein. In einem Positionspapier der European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery (EACMFS) aus dem Jahr 2020 kommen die Autoren daher zu dem Schluss, dass die Indikation zur SLNB auf Tumoren mit einer Eindringtiefe von maximal 2 mm beschränkt sein sollte. Die SLNB kann bei einer Eindringtiefe von 2-4 mm erwogen werden, wenn es keine histopathologischen Risikofaktoren gibt. Für Mundbodenkarzinome sehen Vassiliou et.al. keine Indikation, da die SLNB in dieser anatomischen Region technisch schwierig durchzuführen ist und die Metastasierungsrate hier bereits ab einer DOI von 1,5 mm deutlich erhöht ist (Vassiliou et al., 2020).

Die Probleme mit der technischen Durchführung bei der Lokalisation im Mundboden bestätigten sich in dieser Studie nicht, da bei 57,7 % der Tumoren trotz Lokalisation im Mundboden die SLNB technisch korrekt durchgeführt werden konnte. Möglicherweise ist die im Unterpunkt *1.5.5 Shine-Through-Effekt* aufgeführte OP-Technik der Grund hierfür. Ein großes Problem stellt sicher die klinische Umsetzung der aufgeführten Evidenz dar, denn die DOI lässt sich häufig präoperativ nicht akkurat bestimmen. In einem systematischen Review aus dem Jahr 2022 von Marcello Scotti et al. wurde die Genauigkeit verschiedener Bildgebungsmodalitäten bei der Bestimmung der DOI untersucht. Das MRT schnitt hierbei am schlechtesten ab mit einer Genauigkeit zwischen 67 und 83 %, mit einer Sensitivität von über 80 % und einer Spezifität von über 75 %. Bei der Sonographie reichten die Mittelwerte der Sensitivität von 91 bis 93 %. Bei der CT lag die Genauigkeit bei 75 % (Marcello Scotti et al., 2022). Diese Evidenz könnte dazu beitragen, bei der Entscheidung zwischen SLNB und END routinemäßig die Invasionstiefe mittels Sonographie zu bestimmen.

Sowohl das Grading als auch die DNA-Mutationsanalyse haben in anderen Studien nachweislich einen direkten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung (Dolens et al., 2021, Arora et al., 2017, Wang et al., 2021). Die hier vorliegenden Daten zeigen jedoch keinen signifikanten Einfluss des Gradings auf die SLN-Positivität ($p < 0,05$).

5.3 Einfluss des korrekten präoperativen Stagings – Einfluss der Bildgebung

In den in dieser Studie inkludierten Patientenfällen fallen drei ins Auge, bei denen intraoperativ eine Lymphknotenmetastase mit über 10mm Durchmesser gefunden worden ist (vgl. Tabellen 10a und b Patient 1, 2 und 9). Bei Patient 1 wurde eine 12 mm–Metastase in Level I gefunden. Bei Patient 9 wurde eine 18 mm-Metastase in Level I entdeckt. Bei Patient 2 wurde eine 18 mm Metastase in Level I gefunden. Diese Metastase fiel intraoperativ durch einen auffälligen Tastbefund auf und war nicht Radionuklid-markiert, wobei weitere entnommene Lymphknoten eine Radionuklidmarkierung zeigten. Man könnte spekulieren, dass die Metastase den Lymphabfluss bereits dauerhaft verändert hatte, so dass das Radionuklid einen völlig anderen Abflussweg markierte. Eine klinische Studie an 24 Patienten konnte zeigen, dass sich die Ergebnisse einer Szintigraphie binnen Tagen ändern können. Für die Studie wurden zwei Lymphszintigraphien im Abstand von einigen Tagen gemacht. Die Diskordanz zwischen den Untersuchungen betrug 32 % (8/25 Patienten) (Willis and Ridge, 2007). Eine andere plausible Erklärung für den veränderten Lymphabflussweg könnte sein, dass die Lymphdrainage des Radiokolloids nicht genau das Verhalten der drainierten Krebszellen widerspiegelt. Vielleicht ist der Größenunterschied (0,1-1 µm für ungefilterte Tc-99m-Schwefelkolloidpartikel und 10-30 µm für Eukaryontenzellen) ein Problem. Außerdem wird das lokale Lymphsystem zum Zeitpunkt der SLNB auf einmal mit Radiokolloid geflutet, während nur eine begrenzte Anzahl von Krebszellen gleichzeitig in die Lymphkanäle fließt. Dies kann dazu führen, dass das Radiokolloid die Knoten der ersten Etage überflutet und zu den nachgeschalteten Knoten fließt. Darüber hinaus kann die Überflutung des Systems mit Radiokolloid alternative Lymphkanäle freilegen oder öffnen, die direkt in kaudalere Knoten fließen (Farmer et al., 2015). In diesem Fall ist die Technik der SLNB nicht zielführend.

Eine Schwäche der SLNB liegt darin, ein eventuell vorangegangenes fehlerhaftes Staging auszugleichen. Stellt man die Indikation zur END, werden auch im Staging nicht diagnostizierte Metastasen mitentfernt. Im Staging durch ein CT werden eine Sensitivität von ca. 85 – 90 % erreicht, was sich auch in den letzten 25 Jahren nicht wesentlich verbessert hat (Giancarlo et al., 1998, Pandeshwar et al., 2013, Chaukar et al., 2016).

5.4 Detektion von unerwarteten kontralateralen Metastasen

Einer der diskutierten Vorteile der SLNB im Vergleich zur END ist die Möglichkeit, auf unerwarteterweise nach kontralateral ablaufende Lymphabflusswege aufmerksam gemacht zu werden. In 15 (29 %) Fällen wurden ein oder mehrere Lymphknoten auf der kontralateralen Halsseite reseziert. In 6 (12 %) Fällen war das Karzinom median, und in 5 (10 %) dieser Fälle war die Sentinel-Lymphknotenbiopsie bilateral (vgl. Tabelle 11). Bei einem dieser Fälle handelte es sich sogar um ein Karzinom des Planum buccale sowie der Alveolarkammschleimhaut, welches unerwarteterweise einen Abfluss nach kontralateral zeigte.

Tabelle 11 - Korrelation der Lokalisation von Tumor und SLN

Tumorlokalisation	Anzahl gesamt	SLN bilateral	SLN ipsilateral	SLN kontralateral
Median	7	6	1	0
Mundboden	23	8	15	0
Zunge	14	4	8	2
Planum buccale	7	1	6	0
Gaumen	1	1	0	0
Gesamt	52	20	30	2

Aktuelle wissenschaftliche Daten legen nahe, dass die onkologische Kontrolle der kontralateralen Seite des Halses durch die SLNB verbessert wird (Mahieu et al., 2021). Es gibt Ansätze, die geplante ipsilaterale elektive Neck Dissection durch eine SLNB zu ergänzen, um die Detektion und Entfernung von kontralateralen relevanten Lymphknoten zu ermöglichen (Earnest-Noble et al., 2022).

5.5 Komorbidität und möglicher Einfluss auf die Krankheitskosten

Im Allgemeinen ist das orale Plattenepithelkarzinom eine Erkrankung des höheren Lebensalters (Chen et al., 2017), in dieser Studie lag das Durchschnittsalter bei 69 Jahren. Daher spielen Komorbidität und Lebenserwartung bei individuellen Behandlungsentscheidungen oft eine große Rolle. Die SLNB weist eine geringere

Komplikationsrate als die Neck Dissection und eine bessere postoperative Lebensqualität und Funktionalität auf (vgl. Kapitel 1.1.6). Die Art der ND hat einen Einfluss auf die Anzahl der Tage auf der Intensivstation sowie auf die postoperative Krankenhausverweildauer (Rempel et al., 2020).

Die erzeugten Komorbiditäten sowie die durchschnittliche Krankenhausverweildauer beeinflussen maßgeblich die Kosten einer Therapie. Mit 35 % der Patienten, die die Klinik bereits nach fünf Tagen wieder verlassen konnten, deutet diese Studie darauf hin, dass die SLNB im Vergleich zur END auch die Krankenhausverweildauer und -kosten reduzieren kann. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie von de Kerangal et.al., die die durchschnittliche Verweildauer nach SLNB mit 5,8 Tagen im Gegensatz zu 9,2 Tagen nach SND angibt. Obwohl der Kostenunterschied in dieser Studie als nicht signifikant errechnet wurde, zeigte sie doch eine frühere orale Ernährung sowie eine verkürzte Drainageeinlagezeit in der SLNB-Gruppe, was sich im Pflegeaufwand widerspiegeln müsste (de Kerangal et al., 2022). Hernando und Kollegen gaben an, dass die SLNB 42 % weniger Kosten erzeugt als die END, wobei innerhalb der Gruppe der SLNB die positiven SLN um 23% mehr Kosten erzeugten (Hernando et al., 2016). Dies spricht bei onkologisch gleichen Ergebnissen eindeutig für die SLNB statt der ND bei kleinen Tumoren. Auch im Vergleich mit Watch and Wait erscheint die SLNB die kosteneffektivste Alternative zu sein unter Einbeziehung der Quality Adjusted Life Years (QALY) und der Annahme, dass sämtliche Patienten bei einem Lymphknotenrezidiv eine Salvagetherapie im Sinne einer (M)RND bekommen (Govers et al., 2013).

5.6 Shine-Through-Effekt

Der "Shine-Through-Effekt" ist ein Phänomen, das bei der SLNB beobachtet wird, wenn ein aktiver Lymphknoten in unmittelbarer Nähe der Injektionsstellen liegt. Dies erschwert die genaue Identifizierung des Sentinel-Lymphknoten, da sich die Signalgebung des Injektionsgebiets mit dem des SLN überlagert. Daher empfehlen einige Autoren dieses Verfahren nicht für die primäre Lokalisation am Mundboden (Alkureishi et al., 2010, Vassiliou et al., 2020).

In unserer Studie waren mehr als die Hälfte der Fälle im Mundboden lokalisiert. Das Problem des Shine-Through-Effekts wurde adressiert, indem der Tumor mit der

eingeschlossenen Injektionsstelle zuerst reseziert wurde, um die allgemeine Radioaktivität in diesem Bereich zu verringern, und die Gammasonde wurde so abgewinkelt, dass der Injektionsbereich bei der Suche nach dem SLN vermieden wurde.
Für Chirurgen, die eine SLNB beim oralen Plattenepithelkarzinom durchführen, ist es wichtig, auf den potenziellen Shine-Through-Effekt und seine Auswirkungen zu achten.

5.7 SLNB bei Rezidiven

Wie in der Einleitung hinreichend beschrieben, geht man je nach Lokalisation der oralen Plattenepithelkarzinome von bestimmten vorgeschriebenen lymphogenen Metastasierungswegen aus. Jedoch ist bei Zweitkarzinomen bzw. Rezidiven durch die Behandlung des Ersttumors von veränderten Lymphabflusswegen auszugehen. So erhöht sich möglicherweise die Rate der kontralateralen Abflusswege. In einer Studie aus chirurgisch vorbehandelten Patienten fanden Doll et al. bei 7 von 15 Patienten bilaterale oder kontralaterale SLN trotz eines unilateralen Karzinoms (Doll et al., 2023). In einer größeren Studie an 53 Patienten fanden die Kollegen den Toom et.al. in 30 % der Fälle einen unerwarteten Abflussweg (den Toom et al., 2019). Die Kollegen Flach et.al. fanden bei ipsilateraler oder bilateraler Vorbehandlung sogar eine Rate von 67 % veränderter Lymphabflusswege. Bei kontralateraler Vorbehandlung war die Rate bei 25 %. Der Lymphabflussweg wurde als alterniert betrachtet, wenn der SLN bei oralen Plattenepithelkarzinomen nicht im ipsilateralen Level I-III und bei Oropharynxkarzinomen nicht im Level II-IV war (Flach et al., 2012). Dies macht deutlich, dass bei der Rezidivbehandlung nicht von den anatomisch gegebenen Lymphabflusswegen ausgegangen werden kann. Da etwa ein Fünftel der Patienten ein lokoregionäres Rezidiv erleiden, betrifft dieses Problem eine relevante Patientenzahl (Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, 2021).
In dieser Studie wurden bei 4 Patienten nach Rezidiv eine SLNB durchgeführt. Dabei wurden bei 2 dieser Patienten kontralateral ein SLN detektiert. In anderen Studien kam es sogar dazu, dass Patienten durch die SLNB und die dadurch induzierte zusätzliche Behandlung der kontralateralen Seite Metastasen entfernt wurden, die ohne die SLNB nicht aufgefallen wären (Mølstrøm et al., 2019).

5.8 Wissenschaftliche Entscheidungsfindung

Im Endeffekt lässt sich die Frage ob SLNB oder END bei klinischem N0-Hals durchgeführt werden soll wie folgt zusammenfassen:

Die Begründung für eine END beruht auf der Prämisse, dass okkulte Metastasen sich unweigerlich zu einer klinisch manifesten Erkrankung entwickeln und dass eine Behandlung in einem früheren N-Stadium bessere onkologische Ergebnisse mit sich bringt. Die Hauptargumente gegen eine elektive Behandlung des Halses sind, dass ein großer Teil der Patienten einer Behandlung unterzogen wird, die sie nicht benötigen, und dass eine elektive Dissektion des Halses mit erhöhter Morbidität verbunden ist (de Bree et al., 2019). Eine sogenannte Entscheidungsanalyse soll zur systematischen Untersuchung möglicher Behandlungspfade dienen (de Bree et al., 2019). Die Entscheidungsanalyse stellt eine systematische Methode dar, um die Konsequenzen unterschiedlicher Variablen auf das Ergebnis einer Therapie eingehend zu untersuchen. In einem Entscheidungsbaum werden die verschiedenen Behandlungsoptionen sowie die zugehörigen Wahrscheinlichkeiten für diverse Resultate strukturiert, um so die Wahrscheinlichkeit spezifischer Resultate im Kontext der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zu ermitteln (de Bree et al., 2019).

In der Vergangenheit sind diverse Studien durchgeführt worden, um die Indikation einer elektiven Neck Dissection anhand der Wahrscheinlichkeit für okkulte Metastasen festzulegen. Eine der bekanntesten Studien diesbezüglich wurde von Weiss et.al. 1994 veröffentlich und kam zu dem Schluss, dass sich eine END ab einer Wahrscheinlichkeit von 20% für den Patienten lohnt (Weiss et al., 1994b). Eine Studie aus dem Jahr 2008 kam zu dem Schluss, dass eine Watch and Wait-Strategie vorzuziehen sei, wenn die Wahrscheinlichkeit für okkulte Lymphknotenmetastasen weniger als 17 % beträgt (Tao et al., 2008). Eine japanische Studie aus dem Jahr 2009 kam sogar zu dem Schluss, dass in Ihrer Klinik eine Watch and Wait-Strategie bis zu einer Quote von über 44,4 % okkulter Metastasen vertretbar seien und wiesen darauf hin, dass das Entscheidungsmodell je nach Klinikstandard sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern kann (Okura et al., 2009). Eine aktuellere Studie aus dem Jahr 2019 kam mit Hilfe der Entscheidungsanalyse zu dem Resultat, dass unter 20 % erwarteter Metastasierungsrate Watchful Waiting sinnvoll ist,

über 54 % eine END und dazwischen individuell entschieden werden sollte (Köhler and Kowalski, 2019).

In keiner der genannten Studien wurde die SLNB in den Entscheidungspfad integriert. Es wurden ausschließlich Bestrahlung, END oder Watch and Wait als mögliche Optionen miteinbezogen. Ebenso wenig wurden tumorspezifische Faktoren außerhalb der reinen T-Kategorie miteinbezogen, also die Eindringtiefe, das Grading, etc. Diese, wie bereits diskutiert, relevanten Faktoren würden ein Entscheidungsmodell der Zukunft vermutlich deutlich beeinflussen. Durch die ubiquitäre Verfügbarkeit von Informationstechnologie ist sogar ein System denkbar, in dem die individuelle Wahrscheinlichkeit des einzelnen Patienten für okkulte Metastasen ermittelt werden kann und die Entscheidung sowie etwaige Nachsorgeintervalle davon abhängig gemacht werden könnten.

5.9 Kritische Betrachtung dieser Studie

Diese Studie wies einige Einschränkungen auf. Erstens handelte es sich um eine retrospektive Studie und nicht um eine prospektive Kohortenforschung.

Zweitens ist der Nachbeobachtungszeitraum kurz, da der normale Nachbeobachtungszeitraum nach einem oralen Plattenepithelkarzinom fünf Jahre beträgt (Range 0-96 Monate). Außerdem wurde diese Studie an einer einzigen Einrichtung durchgeführt. Die externe Validität der Ergebnisse dieser Studie ist möglicherweise begrenzt.

Die Patienten wurden insgesamt von sechs verschiedenen Operateuren operiert, ein Chefarzt, vier Oberärzte und ein erfahrener Facharzt, was die Vergleichbarkeit der Operationen einschränkt.

Auffällig erscheint die hohe Anzahl an T1-Tumoren der untersuchten Gruppe. T2-Tumoren haben eine signifikant höhere Rate an Lymphknotenmetastasen als T1-Tumoren (Massey et al., 2019). Dies senkt die Aussagekraft dieser Studie bezüglich T2-Tumoren

In drei Fällen wurden intraoperativ Metastasen gefunden, die bereits im Staging hätten auffallen müssen (vgl. 1.5.3).

In einem Fall musste postoperativ ein Upstaging bezüglich des Tumors gemacht werden (vgl. Tabelle 10 a und b).

5.10 Ausblick

Für die Zukunft könnte das Ziel darin bestehen, für histopathologische und klinische Faktoren, die einen Einfluss auf die Metastasierung haben (z.B. Tumorlokalisation, Grading, DOI, Tumor budding, etc.) eine allgemeine Regel für therapeutische Entscheidungen festzulegen. Dies könnte zu einer stärker individualisierten Behandlung führen. Es wäre außerdem denkbar, die SLNB als Methode des Lymphabflussweg-Screenings bei Zweitkarzinomen und Rezidiven nach stattgehabter operativer oder radiogener Therapie durchzuführen.

Weitere Untersuchungen mit einem prospektiven Kohortendesign sind erforderlich, um die Auswirkungen der Patientenselektion bei SLNB auf orale Plattenepithelkarzinom zu klären.

6 Zusammenfassung

Diese Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei cT1- und cT2- oralen Plattenepithelkarzinomen als Alternative zur elektiven Neck Dissection hinsichtlich der Rezidivrate am Hals zu untersuchen. Eines der Hauptprobleme bei der klinischen Anwendung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist derzeit die Auswahl der geeigneten Fälle.

In einer retrospektiven Analyse wurden alle Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom im Frühstadium erfasst, die in den Jahren 2011 bis 2018 in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Allgemeinen Krankenhauses Nürnberg der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität in Mittelfranken mit einer SLNB behandelt wurden. Alle 52 Patienten wurden anhand der klinischen Untersuchung und der kontrastmittelverstärkten CT als cN0 eingestuft. Die Patienten wurden mit einer lokalen Resektion und gleichzeitiger Sentinel-Lymphknotenbiopsie behandelt. Patienten mit positivem Sentinel-Lymphknoten wurden mit einer nachgezogenen Neck Dissection behandelt, gefolgt von einer Radio(chemo)therapie je nach Einzelfall. Patienten mit negativem SLN wurden in die strukturierte Tumornachsorge einbezogen.

9 der 52 Patienten wiesen Metastasen im Sentinel-Lymphknoten auf. Die Rezidivrate am Hals lag in beiden Gruppen bei 0 % mit einem Konfidenzintervall von 0 - 7,2 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 35,2 Monate. In 16 (31 %) Fällen wurden ein oder mehrere Lymphknoten auf der kontralateralen Halsseite reseziert.

Unsere Studie zeigt starke Hinweise darauf, dass die SLNB ein sicheres und zuverlässiges diagnostisches und therapeutisches Instrument für die Behandlung von oralen Plattenepithelkarzinomen im Frühstadium mit unauffälligen Halslymphknoten ist. Zwischen dem T-Stadium und der Sentinel-Lymphknoten-Positivität besteht eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$). Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine Korrelation zwischen Grading und SLN-Positivität.

6.1 Summary in English

This study was performed to evaluate safety of sentinel lymph node biopsy in T1 and T2 oral squamous cell cancer (OSCC) as an alternative to neck dissection concerning neck recurrence rate. Currently, one of the main problems in the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the selection of appropriate cases.

A retrospective analysis was performed including all patients with early stage OSCC who received treatment with SLNB in the Department of Cranio Maxillofacial Surgery, General Hospital Nuremberg, Paracelsus Medical University in the years 2011 - 2018 in Middle Franconia. All 52 patients were staged cN0 based on clinical examination and contrast enhanced CT. The patients were treated with local resection and simultaneous sentinel lymph node biopsy. Patients with positive sentinel lymph node were treated with additional neck dissection, followed by a radio(chemo)therapy depending on the individual case. Patients with negative SLN were included in structured tumor aftercare.

9 of the 52 patients showed metastasis in the sentinel lymph node. The neck recurrence rate in both groups was 0 % with a confidence interval of 0 - 7.2 %. The mean follow up was 35.2 months. In 16 (31 %) cases one or more lymph nodes on the contralateral neck side were resected.

Our study indicates SLNB to be a safe and reliable diagnostic and therapeutic tool in treatment of early stage OSCC with cN0 neck. T-stage and sentinel lymph node positivity show a significant correlation ($p < 0.05$). The chi-square test showed no correlation between grading and SLN positivity.

7 Literaturverzeichnis

AL-MORAISSI, E. A., ALKHUTARI, A. S., DE BREE, R., KAUR, A., AL-TAIRI, N. H. & PéREZ-SAYáNS, M. 2023. Management of clinically node-negative early-stage oral cancer: network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*.

ALEX, J. C. 2004. The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck: a 10-year experience. *Laryngoscope,* 114**,** 2-19.

ALKUREISHI, L. W., ROSS, G. L., SHOAIB, T., SOUTAR, D. S., ROBERTSON, A. G., THOMPSON, R., HUNTER, K. D., SORENSEN, J. A., THOMSEN, J., KROGDAHL, A., ALVAREZ, J., BARBIER, L., SANTAMARIA, J., POLI, T., SESENNA, E., KOVACS, A. F., GRUNWALD, 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**,** 2459-64.

ALMANGUSH, A., HEIKKINEN, I., BAKHTI, N., MäKINEN, L. K., KAUPPILA, J. H., PUKKILA, M., HAGSTRöM, J., LARANNE, J., SOINI, Y. & KOWALSKI, L. P. 2018. Prognostic impact of tumour–stroma ratio in early-stage oral tongue cancers. *Histopathology,* 72**,** 1128-1135.

ALMANGUSH, A., MäKITIE, A. A., TRIANTAFYLLOU, A., DE BREE, R., STROJAN, P., RINALDO, A., HERNANDEZ-PRERA, J. C., SUáREZ, C., KOWALSKI, L. P., FERLITO, A. & LEIVO, I. 2020. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncology,* 107**,** 104799.

ANAND, A., VIDHYADHARAN, S., SUBRAMANIAM, N., BALSUBRAMANIAN, D., BATTOO, A. J., IYER, S. & THANKAPPAN, K. 2021. Selective Neck Dissection in Oral Cavity Cancer Is Not Without Morbidity. *Indian J Surg Oncol,* 12**,** 5-11.

ARORA, A., HUSAIN, N., BANSAL, A., NEYAZ, A., JAISWAL, R., JAIN, K., CHATURVEDI, A., ANAND, N., MALHOTRA, K. & SHUKLA, S. 2017. Development of a new outcome prediction model in early-stage squamous cell carcinoma of the oral cavity based on histopathologic parameters with multivariate analysis: the Aditi-Nuzhat Lymph-node Prediction Score (ANLPS) system. *The American journal of surgical pathology,* 41**,** 950-960.

ARUN, I., MAITY, N., HAMEED, S., JAIN, P. V., MANIKANTAN, K., SHARAN, R. & ARUN, P. 2021. Lymph node characteristics and their prognostic significance in oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck,* 43**,** 520-533.

ASSMANN, G. & SOTLAR, K. 2011. [HPV-associated squamous cell carcinogenesis]. *Pathologe,* 32**,** 391-8.

BATSTONE, M. D., SCOTT, B., LOWE, D. & ROGERS, S. N. 2009. Marginal mandibular nerve injury during neck dissection and its impact on patient perception of appearance. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck,* 31**,** 673-678.

BOXBERG, M., JESINGHAUS, M., DORFNER, C., MOGLER, C., DRECOLL, E., WARTH, A., STEIGER, K., BOLLWEIN, C., MEYER, P. & WOLFF, K. D. 2017. Tumour budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma: proposal for an adjusted grading system. *Histopathology,* 70**,** 1125-1137.

BRODERS, A. C. 1920. Squamous-cell epithelioma of the lip: a study of five hundred and thirty-seven cases. *Journal of the American Medical Association,* 74**,** 656-664.

BUGSHAN, A. & FAROOQ, I. 2020. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res,* 9**,** 229.

BURG, S. 2023. Dem oralen Plattenepithelkarzinom auf der Spur. *Die junge Zahnmedizin,* 14**,** 30-34.

BYERS, R. M., WEBER, R. S., ANDREWS, T., MCGILL, D., KARE, R. & WOLF, P. 1997. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck,* 19**,** 14-9.

CAMERON, A., MENG YIP, H. & GARG, M. 2024. Current thinking about the effects of e-cigarettes on oral cancer risk. *British Dental Journal,* 236**,** 397-400.

CAPOTE-MORENO, A., NAVAL, L., MUñOZ-GUERRA, M. F., SASTRE, J. & RODRíGUEZ-CAMPO, F. J. 2010. Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg,* 68**,** 268-75.

CAREY, R. M., ANAGNOS, V. J., PRASAD, A., SANGAL, N. R., RAJASEKARAN, K., SHANTI, R. M., CANNADY, S. B., NEWMAN, J. G., BRANT, J. A. & BRODY, R. M. 2023. Nodal Metastasis in Surgically Treated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,* 85**,** 348-359.

CARIATI, P., CABELLO SERRANO, A., FERNANDEZ SOLIS, J. & MARTINEZ LARA, I. 2018. Distribution of cervical metastasis in tongue cancer: Are occult metastases predictable? A retrospective study of 117 oral tongue carcinomas. *J Craniomaxillofac Surg,* 46**,** 155-161.

CHAMOLI, A., GOSAVI, A. S., SHIRWADKAR, U. P., WANGDALE, K. V., BEHERA, S. K., KURREY, N. K., KALIA, K. & MANDOLI, A. 2021. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral oncology,* 121**,** 105451.

CHAPUY, C. I., ANNINO, D. J., SNAVELY, A., LI, Y., TISHLER, R. B., NORRIS, C. M., HADDAD, R. I. & GOGUEN, L. A. 2011. Swallowing function following postchemoradiotherapy neck dissection: review of findings and analysis of contributing factors. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery,* 145**,** 428-434.

CHAUKAR, D., DANDEKAR, M., KANE, S., ARYA, S., PURANDARE, N., RANGARAJAN, V., DESHMUKH, A., PAI, P., CHATURVEDI, P. & D'CRUZ, A. 2016. Relative value of ultrasound, computed tomography and positron emission tomography imaging in the clinically node-negative neck in oral cancer. *Asia Pac J Clin Oncol,* 12**,** e332-8.

CHEN, J. J., SHAH, J. L., HARRIS, J. P., BUI, T. T., SCHABERG, K., KONG, C. S., KAPLAN, M. J., DIVI, V., SCHOPPY, D., LE, Q. T. & HARA, W. Y. 2017. Clinical Outcomes in Elderly Patients Treated for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 98**,** 775-783.

CHEN, Y., XIAO, Q., ZOU, W., XIA, C., YIN, H., PU, Y., WANG, Y. & ZHANG, K. 2021. Sentinel lymph node biopsy in oral cavity cancer using indocyanine green: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo),* 76**,** e2573.

COATESWORTH, A. P. & MACLENNAN, K. 2002. 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,* 24**,** 258-61.

COHEN, O., HIRSH, P., WINDER, O., HOD, K. & KHAFIF, A. 2023. Impact of drainless neck dissection on surgical outcome: a matched case-control study. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 280**,** 2489-2495.

DE BREE, R., TAKES, R. P., SHAH, J. P., HAMOIR, M., KOWALSKI, L. P., ROBBINS, K. T., RODRIGO, J. P., SANABRIA, A., MEDINA, J. E., RINALDO, A., SHAHA, A. R., SILVER, C., SUáREZ, C., BERNAL-SPREKELSEN, M. & FERLITO, A. 2019. Elective neck dissection in oral squamous cell carcinoma: Past, present and future. *Oral Oncology,* 90**,** 87-93.

DE KERANGAL, Q., KAPSO, R., MORINIèRE, S., LAURE, B., BONASTRE, J. & MOYA-PLANA, A. 2022. Sentinel lymph node biopsy versus selective neck dissection in patients with early oral squamous cell carcinoma: A cost analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg,* 123**,** 372-376.

DE LA FUENTE, C., PRAT-VALERO, N., ALBEROLA-FERRANTI, M., MIS-CASTELL, D., SáEZ-BARBA, M., PUJOL-PINA, R., PAMIAS-ROMERO, J. & BESCóS-ATíN, C. 2023. Occult metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck,* 45**,** 733-744.

DEDIVITIS, R. A., GUIMARãES, A. V., PFUETZENREITER, E. G. & DE CASTRO, M. A. F. 2011. Neck dissection complications. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology,* 77**,** 65-69.

DEN TOOM, I. J., BOEVE, K., VAN WEERT, S., BLOEMENA, E., BROUWERS, A. H., HOEKSTRA, O. S., DE KEIZER, B., VAN DER VEGT, B., WILLEMS, S. M., LEEMANS, C. R., WITJES, M. J. H. & DE BREE, R. 2019. High rate of unexpected lymphatic drainage patterns and a high accuracy of the sentinel lymph node biopsy in oral cancer after previous neck treatment. *Oral Oncol,* 94**,** 68-72.

DEN TOOM, I. J., HEUVELING, D. A., FLACH, G. B., VAN WEERT, S., KARAGOZOGLU, K. H., VAN SCHIE, A., BLOEMENA, E., LEEMANS, C. R. & DE BREE, R. 2015. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. *Head Neck,* 37**,** 573-8.

DING, Z., LI, Y., PAN, X., XUAN, M., XIE, H. & WANG, X. 2021. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in squamous cell carcinoma of the oral cavity with a clinically N0 neck: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Head Neck,* 43**,** 3185-3198.

DOLENS, E. D. S., DOURADO, M. R., ALMANGUSH, A., SALO, T. A., GURGEL ROCHA, C. A., DA SILVA, S. D., BRENNAN, P. A. & COLETTA, R. D. 2021. The Impact of Histopathological Features on the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Front Oncol,* 11**,** 784924.

DOLL, C., BIGUS, S., HOFMANN, E., MROSK, F., STEFFEN, C., THIELE, F., VOSS, J., KREUTZER, K., AMTHAUER, H., HEILAND, M. & KOERDT, S. 2023. Sentinel lymph node biopsy in recurrent or secondary oral squamous cell carcinoma after previous neck dissection. *Oral Oncol,* 145**,** 106494.

EARNEST-NOBLE, L. B., LIPSKY, R. S., KUHEL, W. I. & KUTLER, D. I. 2022. Identification of occult metastatic disease via lymphoscintigraphy-guided neck dissection in N0 oral squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 44**,** 1596-1603.

ELSERAGY, A., SALO, T., COLETTA, R. D., KOWALSKI, L. P., HAGLUND, C., NIEMINEN, P., MäKITIE, A. A., LEIVO, I. & ALMANGUSH, A. 2019. A proposal to revise the histopathologic grading system of early oral tongue cancer incorporating tumor budding. *The American journal of surgical pathology,* 43**,** 703-709.

EUFINGER, H. & LEHMBROCK, J. 2001. Lebensbedrohliche und letale Komplikationen der Neck dissection. *Oral and Maxillofacial Surgery,* 5**,** 193.

FAN, S., TANG, Q. L., LIN, Y. J., CHEN, W. L., LI, J. S., HUANG, Z. Q., YANG, Z. H., WANG, Y. Y., ZHANG, D. M., WANG, H. J., DIAS-RIBEIRO, E., CAI, Q. & WANG, L. 2011. A

review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci,* 3**,** 180-91.

FAN, S. F., ZENG, Z. Y., PENG, H. W., GUO, Z. M., WANG, S. L. & ZHANG, Q. 2014. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in patients with cT1-2N0 oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol,* 117**,** 186-90.

FARMER, R. W., MCCALL, L., CIVANTOS, F. J., MYERS, J. N., YARBROUGH, W. G., MURPHY, B., O'LEARY, M., ZITSCH, R. & SIEGEL, B. A. 2015. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) study. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 152**,** 673-7.

FARROKHIAN, N., HOLCOMB, A. J., DIMON, E., KARADAGHY, O., WARD, C., WHITEFORD, E., TOLAN, C., HANLY, E. K., BUCHAKJIAN, M. R., HARDING, B., DOOLEY, L., SHINN, J., WOOD, C. B., ROHDE, S. L., KHAJA, S., PARIKH, A., BULBUL, M. G., PENN, J., GOODWIN, S. & BUR, A. M. 2022. Development and Validation of Machine Learning Models for Predicting Occult Nodal Metastasis in Early-Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Netw Open,* 5**,** e227226.

FELLER, L., CHANDRAN, R., KHAMMISSA, R. A., MEYEROV, R. & LEMMER, J. 2013. Alcohol and oral squamous cell carcinoma. *Sadj,* 68**,** 176-80.

FERRELI, F., FESTA, B. M., COSTANTINO, A., MALVEZZI, L., COLOMBO, G., SPRIANO, G., MERCANTE, G. & DE VIRGILIO, A. 2021. Prevalence of occult level 2b nodal metastases in cN0 squamous cell carcinoma of the oral cavity: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol,* 122**,** 105540.

FLACH, G. B., BROGLIE, M. A., VAN SCHIE, A., BLOEMENA, E., LEEMANS, C. R., DE BREE, R. & STOECKLI, S. J. 2012. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. *Oral Oncol,* 48**,** 85-9.

FLACH, G. B., VERDONCK-DE LEEUW, I. M., WITTE, B. I., KLOP, W. M. C., VAN ES, R. J., SCHEPMAN, K.-P. & DE BREE, R. 2016. Patients' perspective on the impact of sentinel node biopsy in oral cancer treatment. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology,* 122**,** 279-286.

GANE, E., MICHALEFF, Z., COTTRELL, M., MCPHAIL, S., HATTON, A., PANIZZA, B. & O'LEARY, S. 2017a. Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: a systematic review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO),* 43**,** 1199-1218.

GANE, E. M., MICHALEFF, Z. A., COTTRELL, M. A., MCPHAIL, S. M., HATTON, A. L., PANIZZA, B. J. & O'LEARY, S. P. 2017b. Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: A systematic review. *Eur J Surg Oncol,* 43**,** 1199-1218.

GARREL, R., POISSONNET, G., MOYà PLANA, A., FAKHRY, N., DOLIVET, G., LALLEMANT, B., SARINI, J., VERGEZ, S., GUELFUCCI, B. & CHOUSSY, O. 2020. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology,* 38**,** 4010-4018.

GENDEN, E. M., FERLITO, A., SHAHA, A. R., TALMI, Y. P., ROBBINS, K. T., RHYS-EVANS, P. H. & RINALDO, A. 2003. Complications of neck dissection. *Acta oto-laryngologica,* 123**,** 795-801.

GIANCARLO, T., PALMIERI, A., GIACOMARRA, V. & RUSSOLO, M. 1998. Pre-operative evaluation of cervical adenopathies in tumours of the upper aerodigestive tract. *Anticancer Res,* 18**,** 2805-9.

GIANNITTO, C., PREDA, L., ZURLO, V., FUNICELLI, L., ANSARIN, M., DI PIETRO, S. & BELLOMI, M. 2017. Swallowing disorders after oral cavity and pharyngolaryngeal surgery and role of imaging. *Gastroenterology Research and Practice,* 2017**,** 7592034.

GOVERS, T. M., SCHREUDER, W. H., KLOP, W., GRUTTERS, J. P., ROVERS, M. M., MERKX, M. A. & TAKES, R. P. 2016. Quality of life after different procedures for regional control in oral cancer patients: cross-sectional survey. *Clinical Otolaryngology,* 41**,** 228-233.

GOVERS, T. M., TAKES, R. P., KARAKULLUKCU, B., HANNINK, G., MERKX, M. A. W., GRUTTERS, J. P. C. & ROVERS, M. M. 2013. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: A modeling study of the cost-effectiveness. *Oral Oncology,* 49**,** 771-777.

GRéGOIRE, V., LEFEBVRE, J. L., LICITRA, L. & FELIP, E. 2010. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology,* 21**,** v184-v186.

GUPTA, A. K., KANAAN, M., SIDDIQI, K., SINHA, D. N. & MEHROTRA, R. 2022a. Oral Cancer Risk Assessment for Different Types of Smokeless Tobacco Products Sold Worldwide: A Review of Reviews and Meta-analyses. *Cancer Prev Res (Phila),* 15**,** 733-746.

GUPTA, T., MAHESHWARI, G., KANNAN, S., NAIR, S., CHATURVEDI, P. & AGARWAL, J. P. 2022b. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing elective neck dissection versus sentinel lymph node biopsy in early-stage clinically node-negative oral and/or oropharyngeal squamous cell carcinoma: Evidence-base for practice and implications for research. *Oral Oncol,* 124**,** 105642.

HASEGAWA, T., SHIBUYA, Y., TAKEDA, D., IWATA, E., SAITO, I., KAKEI, Y., SAKAKIBARA, A., AKASHI, M., MINAMIKAWA, T. & KOMORI, T. 2017. Prognosis of oral squamous cell carcinoma patients with level IV/V metastasis: An observational study. *J Craniomaxillofac Surg,* 45**,** 145-149.

HASEGAWA, Y., TSUKAHARA, K., YOSHIMOTO, S., MIURA, K., YOKOYAMA, J., HIRANO, S., UEMURA, H., SUGASAWA, M., YOSHIZAKI, T. & HOMMA, A. 2021. Neck dissections based on sentinel lymph node navigation versus elective neck dissections in early oral cancers: a randomized, multicenter, and noninferiority trial. *Journal of Clinical Oncology,* 39**,** 2025-2036.

HAWES, D., NEVILLE, A. M. & COTE, R. J. 2001. Occult metastasis. *Biomed Pharmacother,* 55**,** 229-42.

HERNANDO, J., VILLARREAL, P., ÁLVAREZ-MARCOS, F., GALLEGO, L., GARCíA-CONSUEGRA, L. & JUNQUERA, L. 2014. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,* 43**,** 1307-1312.

HERNANDO, J., VILLARREAL, P., ÁLVAREZ-MARCOS, F., GARCíA-CONSUEGRA, L., GALLEGO, L. & JUNQUERA, L. 2016. Sentinel node biopsy versus elective neck dissection. Which is more cost-effective? A prospective observational study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery,* 44**,** 550-556.

HERZOG, C., JONES, A., EVANS, I., RAUT, J. R., ZIKAN, M., CIBULA, D., WONG, A., BRENNER, H., RICHMOND, R. C. & WIDSCHWENDTER, M. 2024. Cigarette smoking and e-cigarette use induce shared DNA methylation changes linked to carcinogenesis. *Cancer Research,* 84**,** 1898-1914.

HUANG, S., ZHU, Y., CAI, H., ZHANG, Y. & HOU, J. 2021. Impact of lymphovascular invasion in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol,* 131**,** 319-328.e1.

HUANG, T. H., LI, K. Y. & CHOI, W. S. 2019. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol,* 89**,** 133-143.

KATIRACHI, S. K., GRøNLUND, M. P., JAKOBSEN, K. K., GRøNHøJ, C. & VON BUCHWALD, C. 2023. The prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *Viruses,* 15**,** 451.

KERAWALA, C., ROQUES, T., JEANNON, J. & BISASE, B. 2016. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology,* 130**,** S83-S89.

KERAWALA, C. J. & HELIOTOS, M. 2009. Prevention of complications in neck dissection. *Head & neck oncology,* 1**,** 1-6.

KöHLER, H. F. & KOWALSKI, L. P. 2019. A decision analysis model for elective neck dissection in patients with cT1-2 cN0 oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital,* 39**,** 374-380.

KOO, B. S., LIM, Y. C., LEE, J. S. & CHOI, E. C. 2006. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 28**,** 896-901.

KOYFMAN, S. A., ISMAILA, N., CROOK, D., D'CRUZ, A., RODRIGUEZ, C. P., SHER, D. J., SILBERMINS, D., STURGIS, E. M., TSUE, T. T. & WEISS, J. 2019. Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology,* 37**,** 1753.

LARSEN, M. H., LORENZEN, M. M., BAKHOLDT, V. & SøRENSEN, J. A. 2020. The prevalence of nerve injuries following neck dissections - a systematic review and meta-analysis. *Dan Med J,* 67.

LEE, H., ROH, J. L., CHO, K. J., CHOI, S. H., NAM, S. Y. & KIM, S. Y. 2019a. Number of positive lymph nodes better predicts survival for oral cavity cancer. *Journal of Surgical Oncology,* 119**,** 675-682.

LEE, Y. A., LI, S., CHEN, Y., LI, Q., CHEN, C. J., HSU, W. L., LOU, P. J., ZHU, C., PAN, J., SHEN, H., MA, H., CAI, L., HE, B., WANG, Y., ZHOU, X., JI, Q., ZHOU, B., WU, W., MA, J., BOFFETTA, P., ZHANG, Z. F., DAI, M. & HASHIBE, M. 2019b. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head Neck,* 41**,** 92-102.

LEITLINIE MUNDHöHLENKARZINOM. 2021. *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms* [Online]. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Available: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom [Accessed 10.05.2023].

LESSEUR, C., DIERGAARDE, B., OLSHAN, A. F., WüNSCH-FILHO, V., NESS, A. R., LIU, G., LACKO, M., ELUF-NETO, J., FRANCESCHI, S., LAGIOU, P., MACFARLANE, G. J., RICHIARDI, L., BOCCIA, S., POLESEL, J., KJAERHEIM, K., ZARIDZE, D., JOHANSSON, M., MENEZES, A. M., CURADO, M. P., ROBINSON, M., AHRENS, W., CANOVA, C.,

ZNAOR, A., CASTELLSAGUé, X., CONWAY, D. I., HOLCáTOVá, I., MATES, D., VILENSKY, M., HEALY, C. M., SZESZENIA-DąBROWSKA, N., FABIáNOVá, E., LISSOWSKA, J., GRANDIS, J. R., WEISSLER, M. C., TAJARA, E. H., NUNES, F. D., DE CARVALHO, M. B., THOMAS, S., HUNG, R. J., PETERS, W. H., HERRERO, R., CADONI, G., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., STEFFEN, A., AGUDO, A., SHANGINA, O., XIAO, X., GABORIEAU, V., CHABRIER, A., ANANTHARAMAN, D., BOFFETTA, P., AMOS, C. I., MCKAY, J. D. & BRENNAN, P. 2016. Genome-wide association analyses identify new susceptibility loci for oral cavity and pharyngeal cancer. *Nat Genet,* 48**,** 1544-1550.

LIAO, C. T., LIN, C. Y., FAN, K. H., WANG, H. M., NG, S. H., LEE, L. Y., HSUEH, C., CHEN, I. H., HUANG, S. F., KANG, C. J. & YEN, T. C. 2012. Identification of a high-risk group among patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pT1-2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 82**,** 284-90.

LIU, M., WANG, S. J., YANG, X. & PENG, H. 2017. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS One,* 12**,** e0170322.

LONGNECKER, C. 1965. Venous air embolism during operations on the head and neck. Report of a case. *Plastic reconstr. Surg,* 36**,** 619-621.

MAGARIñOS, M. M., AJURIA, M. S., MENDíA, X. M., IGLESIAS, Ó. Á.-C., PETRONACCI, C. C., GARCíA, A. G. & SAYáNS, M. P. 2021. Diagnostic yield of sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma T1/T2-N0: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,* 50**,** 1271-1279.

MAHIEU, R., DEN TOOM, I. J., BOEVE, K., LOBEEK, D., BLOEMENA, E., DONSWIJK, M. L., DE KEIZER, B., KLOP, W. M. C., LEEMANS, C. R., WILLEMS, S. M., TAKES, R. P., WITJES, M. J. H. & DE BREE, R. 2021. Contralateral Regional Recurrence in Lateralized or Paramedian Early-Stage Oral Cancer Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy-Comparison to a Historic Elective Neck Dissection Cohort. *Front Oncol,* 11**,** 644306.

MALIK, A., HARDMAN, J. C., DEVABALAN, Y., NUTTING, C., BHIDE, S., HARRINGTON, K., SCHILLING, C. & PALERI, V. 2023. Systematic review and meta-analysis of occult contralateral nodal metastases in patients with oropharyngeal squamous carcinoma undergoing elective neck dissection. *Eur J Surg Oncol,* 49**,** 316-322.

MARCELLO SCOTTI, F., STUEPP, R. T., LEONARDI DUTRA-HORSTMANN, K., MODOLO, F. & GUSMãO PARAISO CAVALCANTI, M. 2022. Accuracy of MRI, CT, and Ultrasound imaging on thickness and depth of oral primary carcinomas invasion: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol,* 51**,** 20210291.

MARCHIANO, E., PATEL, T. D., ELOY, J. A., BAREDES, S. & PARK, R. C. 2016. Impact of Nodal Level Distribution on Survival in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 155**,** 99-105.

MASSEY, C., DHARMARAJAN, A., BANNURU, R. R. & REBEIZ, E. 2019. Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope,* 129**,** E284-E298.

MCDONALD, C., KENT, S., SCHACHE, A., ROGERS, S. & SHAW, R. 2023. Health-related quality of life, functional outcomes, and complications after sentinel lymph node biopsy and elective neck dissection in early oral cancer: A systematic review. *Head Neck,* 45**,** 2754-2779.

MELO, B. A. C., VILAR, L. G., OLIVEIRA, N. R., LIMA, P. O., PINHEIRO, M. B., DOMINGUETI, C. P. & PEREIRA, M. C. 2021. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol,* 87**,** 346-352.

MERMOD, M., JOURDAN, E. F., GUPTA, R., BONGIOVANNI, M., TOLSTONOG, G., SIMON, C., CLARK, J. & MONNIER, Y. 2020. Development and validation of a multivariable prediction model for the identification of occult lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 42**,** 1811-1820.

MøLSTRøM, J., GRøNNE, M., GREEN, A., BAKHOLDT, V. & SøRENSEN, J. A. 2019. Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer,* 107**,** 86-92.

MOYA-PLANA, A., AUPERIN, A., GUERLAIN, J., GORPHE, P., CASIRAGHI, O., MAMELLE, G., MELKANE, A., LUMBROSO, J., JANOT, F. & TEMAM, S. 2018. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis. *Oral Oncol,* 82**,** 187-194.

MURER, K., HUBER, G. F., HAILE, S. R. & STOECKLI, S. J. 2011. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 33**,** 1260-4.

N.C.C.N. 2019. *NCCN cliniccal practice Guidelines in oncology (NCCN guidelines: Head and enck cancers.*, NCCN guidelines.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CANCER (UK) 2016. *Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and managmente in people aged 16 and over.,* London, National Institute for Health and Care Excellence (UK).

NIBU, K.-I., HAYASHI, R., ASAKAGE, T., OJIRI, H., KIMATA, Y., KODAIRA, T., NAGAO, T., NAKASHIMA, T., FUJII, T. & FUJII, H. 2017. Japanese clinical practice guideline for head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx,* 44**,** 375-380.

NUSSENBAUM, B., LIU, J. H. & SINARD, R. J. 2000. Systematic management of chyle fistula: the Southwestern experience and review of the literature. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery,* 122**,** 31-38.

OGURA, J. H., BILLER, H. F. & WETTE, R. 1971. Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancers: an evaluation. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology,* 80**,** 646-653.

OKURA, M., AIKAWA, T., SAWAI, N. Y., IIDA, S. & KOGO, M. 2009. Decision analysis and treatment threshold in a management for the N0 neck of the oral cavity carcinoma. *Oral oncology,* 45**,** 908-911.

PANDESHWAR, P., JAYANTHI, K. & RAGHURAM, P. 2013. Pre-operative contrast enhanced computer tomographic evaluation of cervical nodal metastatic disease in oral squamous cell carcinoma. *Indian J Cancer,* 50**,** 310-5.

PRIM, M., DE DIEGO, J., VERDAGUER, J., SASTRE, N. & RABANAL, I. 2006. Neurological complications following functional neck dissection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck,* 263**,** 473-476.

QUEIJA, D. D. S., DEDIVITIS, R. A., ARAKAWA-SUGUENO, L., DE CASTRO, M. A. F., CHAMMA, B. M., KULCSAR, M. A. V. & DE MATOS, L. L. 2020. Cervicofacial and Pharyngolaryngeal Lymphedema and Deglutition After Head and Neck Cancer Treatment. *Dysphagia,* 35**,** 479-491.

REMPEL, V., GRANDOCH, A., SAFI, A. F., BULLER, J., RIEKERT, M., SCHICK, V., NICKENIG, H. J., ZöLLER, J. & KREPPEL, M. 2020. The prognostic implications of comorbidity and risk factors for (post)operative complications, days spent in the intensive care unit

(ICU), and length of hospitalization in patients with oral squamous cell carcinoma: A prospective study. *J Craniomaxillofac Surg,* 48**,** 868-874.

REPANOS, C., MIRZA, A. H., GEORGE, M. & KARKOS, P. D. 2017. Timing of neck dissection in association with transoral surgery: A systematic review. *Head & Neck,* 39**,** 1020-1032.

ROBBINS, K. T., MEDINA, J. E., WOLFE, G. T., LEVINE, P. A., SESSIONS, R. B. & PRUET, C. W. 1991. Standardizing neck dissection terminology: official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery,* 117**,** 601-605.

ROBERT-KOCH-INSTITUT 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018.,* Berlin, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).

ROMER, C., DAEPPEN, M. B., MUELLER, M., HUBER, G., GUESEWELL, S. & STOECKLI, S. J. 2019. Long-term speech and swallowing function after primary resection and sentinel node biopsy for early oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology,* 89**,** 127-132.

S.C.A.O.C.C. 2015. Guidelines, Provincial oral cavity cancer tretament guidelines.

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 Neck,* 31**,** 503-12.

SCHILLING, C., STOECKLI, S. J., HAERLE, S. K., BROGLIE, M. A., HUBER, G. F., SORENSEN, J. A., BAKHOLDT, V., KROGDAHL, A., VON BUCHWALD, C., BILDE, A., SEBBESEN, L. R., ODELL, E., GURNEY, B., O'DOHERTY, M., DE BREE, R., BLOEMENA, E., FLACH, G. B., VILLARREAL, P. M., FRESNO FORCELLEDO, M. F., JUNQUERA GUTIERREZ, L. M., AMEZAGA, J. A., BARBIER, L., SANTAMARIA-ZUAZUA, J., MOREIRA, A., JACOME, M., VIGILI, M. G., RAHIMI, S., TARTAGLIONE, G., LAWSON, G., NOLLEVAUX, M. C., GRANDI, C., DONNER, D., BRAGANTINI, E., DEQUANTER, D., LOTHAIRE, P., POLI, T., SILINI, E. M., 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**,** 2777-84.

SCHULTE, E., SCHUMACHER, U. & SCHüNKE, M. 2018. *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie*, Georg Thieme Verlag.

SEFERIN, M. R., PINTO, F. R., LEITE, A. K. N., DEDIVITIS, R. A., KULCSAR, M. A. V., CERNEA, C. R. & MATOS, L. L. D. 2022. The impact of sentinel lymph node biopsy on the quality of life in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Brazilian journal of otorhinolaryngology,* 88**,** 434-438.

SHAH, J. P. 1990. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg,* 160**,** 405-9.

SHAN, J., JIANG, R., CHEN, X., ZHONG, Y., ZHANG, W., XIE, L., CHENG, J. & JIANG, H. 2020. Machine Learning Predicts Lymph Node Metastasis in Early-Stage Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg,* 78**,** 2208-2218.

SPOERL, S., GERKEN, M., MAMILOS, A., FISCHER, R., WOLF, S., NIEBERLE, F., KLINGELHöFFER, C., MEIER, J. K., SPOERL, S., ETTL, T., REICHERT, T. E. & SPANIER, G. 2021. Lymph node ratio as a predictor for outcome in oral squamous cell carcinoma: a multicenter population-based cohort study. *Clin Oral Investig,* 25**,** 1705-1713.

STRUCKMEIER, A. K., BUCHBENDER, M., AGAIMY, A. & KESTING, M. 2024a. Prevalence and implications of bilateral and solely contralateral lymph node metastases in oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig,* 28**,** 267.

STRUCKMEIER, A. K., BUCHBENDER, M., MOEST, T., LUTZ, R., AGAIMY, A. & KESTING, M. 2024b. Occult metastasis is no burden factor in oral squamous cell carcinoma patients when adhering to a standardized approach in neck dissection. *Clin Oral Investig,* 28**,** 113.

SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians,* 71**,** 209-249.

TAO, S., NAN, B., LAI, G. & ZHE, P. 2008. Elective neck dissection or "watchful waiting": optimal management strategy for early stage N0 tongue carcinoma using decision analysis techniques. *Chinese medical journal,* 121**,** 1646-1650.

THOMSEN, J. B., CHRISTENSEN, R. K., SøRENSEN, J. A. & KROGDAHL, A. 2007. Sentinel lymph nodes in cancer of the oral cavity: is central step-sectioning enough? *J Oral Pathol Med,* 36**,** 425-9.

TNM-KLASSIFIKATION 7.AUFLAGE 2009. *UICC. TNM Classification of malignant tumors, 7th edn.,* New York, Wiley.

TNM-KLASSIFIKATION 8. AUFLAGE 2017. *TNM Klassifikation Maligner Tumoren - Achte Auflage*, Wiley-VCH Verlag GmbH et Company KGaA, 2017.

TSAI, T. Y., IANDELLI, A., MARCHI, F., HUANG, Y., TAI, S. F., HUNG, S. Y., KAO, H. K. & CHANG, K. P. 2022. The Prognostic Value of Lymph Node Burden in Oral Cavity Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope,* 132**,** 88-95.

VAN DEN BREKEL, M. W., STEL, H. V., CASTELIJNS, J. A., NAUTA, J. J., VAN DER WAAL, I., VALK, J., MEYER, C. J. & SNOW, G. B. 1990. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology,* 177**,** 379-84.

VAN HINTE, G., SANCAK, T., WEIJS, W. L. J., MERKX, M. A. W., LEIJENDEKKERS, R. A., NIJHUIS-VAN DER SANDEN, M. W. G., TAKES, R. & SPEKSNIJDER, C. M. 2021. Effect of elective neck dissection versus sentinel lymph node biopsy on shoulder morbidity and health-related quality of life in patients with oral cavity cancer: A longitudinal comparative cohort study. *Oral Oncol,* 122**,** 105510.

VASSILIOU, L. V., ACERO, J., GULATI, A., HöLZLE, F., HUTCHISON, I. L., PRABHU, S., TESTELIN, S., WOLFF, K.-D. & KALAVREZOS, N. 2020. Management of the clinically N0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery,* 48**,** 711-718.

WANG, S., LI, T., LIU, H., WEI, W., YANG, Y., WANG, C., LI, B., HAN, Z. & FENG, Z. 2021. A Combined Prediction Model for Lymph Node Metastasis Based on a Molecular Panel and Clinicopathological Factors in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol,* 11**,** 660615.

WARNAKULASURIYA, S., KUJAN, O., AGUIRRE-URIZAR, J. M., BAGAN, J. V., GONZáLEZ-MOLES, M., KERR, A. R., LODI, G., MELLO, F. W., MONTEIRO, L., OGDEN, G. R., SLOAN, P. & JOHNSON, N. W. 2021. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis,* 27**,** 1862-1880.

WARSHAVSKY, A., ROSEN, R., NARD-CARMEL, N., ABU-GHANEM, S., OESTREICHER-KEDEM, Y., ABERGEL, A., FLISS, D. M. & HOROWITZ, G. 2019. Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients With Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,* 145**,** 542-548.

WEISS, M. H., HARRISON, L. B. & ISAACS, R. S. 1994a. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 120**,** 699-702.

WEISS, M. H., HARRISON, L. B. & ISAACS, R. S. 1994b. Use of Decision Analysis in Planning a Management Strategy for the Stage NO Neck. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery,* 120**,** 699-702.

WILLIS, A. I. & RIDGE, J. A. 2007. Discordant lymphatic drainage patterns revealed by serial lymphoscintigraphy in cutaneous head and neck malignancies. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck,* 29**,** 979-985.

WOLFER, S., KUNZLER, A., FOOS, T., ERNST, C., LEHA, A. & SCHULTZE-MOSGAU, S. 2022. Gender and risk-taking behaviors influence the clinical presentation of oral squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dent Res,* 8**,** 141-151.

WORDEN, C. P., HICKS, K. B., HACKMAN, T. G., YARBROUGH, W. G., KIMPLE, A. J. & FARZAL, Z. 2024. The Toxicological Effects of e-Cigarette Use in the Upper Airway: A Scoping Review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*.

XU, F., PENG, L., FENG, J., ZHU, X., PAN, Y., HU, Y., GAO, X., MA, Y. & HE, Y. 2023. A prediction model of nodal metastasis in cN0 oral squamous cell carcinoma using metabolic and pathological variables. *Cancer Imaging,* 23**,** 34.

YAMAUCHI, K., KOGASHIWA, Y., NAKAMURA, T., MORO, Y., NAGAFUJI, H. & KOHNO, N. 2015. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Head & neck,* 37**,** 127-133.

YANG, Y., ZHOU, J. & WU, H. 2017. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology,* 274**,** 3843-3852.

ZENTRUM FüR KREBSREGISTERDATEN. 2022. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten* [Online]. Available: www.krebsdaten.de/abfrage [Accessed 26.09.2023].

8 Abkürzungsverzeichnis

CND	completion ND; vervollständigende Neck Dissection
DOI	Depth of Invasion, Deutsch Eindringtiefe
END	elective Neck Dissection
HPV	humanes Papillomavirus
k.A.	keine Angabe
ND	Neck Dissection
OSCC	oral squamous cell carcinoma orales Plattenepithelkarzinom
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
SND	Selektive Neck Dissection
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
VND	Neck Dissection zur Validierung einer Studie

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Verteilung der UICC-Stadien 2017-2018 bei Erstdiagnose nach Geschlecht aus (Robert-Koch-Institut, 2021), oben nach 7. Auflage TNM, unten nach 8. Auflage TNM 7
Abbildung 2 -Relatives 5-Jahresüberleben nach UICC-Stadium aus Robert-Koch-Institut, 2021Abbildung 3 - Verteilung der UICC-Stadien 2017-2018 bei Erstdiagnose nach Geschlecht aus (Robert-Koch-Institut, 2021), oben nach 7. Auflage TNM, unten nach 8. Auflage TNM 7

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Karzinomen der Mundhöhle (ICD C01-06 und C14) in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022) 6
Tabelle 2 - TNM-Klassifikation aus (TNM-Klassifikation 8. Auflage, 2017) vereinfacht durch die Autorin, (Burg, 2023) 9
Tabelle 3 - Okkulte Metastasierung (cN0) in der aktuellen Literatur 18
Tabelle 4 - Okkulte Metastasierungsrate nach Lokalisation und T-Stadium aus (Struckmeier et al., 2024b) .. 19
Tabelle 5 - Okkulte Metastasierung nach T-Stadium und Lokalisation aus (Carey et al., 2023) 19
Tabelle 6 – Komplikationen im Vergleich zwischen END und SLNB aus McDonald et al., 2023a 27
Tabelle 7 - Demographie 37
Tabelle 8 - Vergleich von Sentinel-positiven und negativen Patienten 39
Tabelle 9 - Level der Sentinellymphknoten 40
Tabelle 10a und 10b - Fälle mit positiven SLN 41

11 Vorstellung der Studie auf Kongressen

Die Studie wurde auf folgenden Kongressen vorgestellt:

Posterpräsentation:

- 50. Jahrestagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreise für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs, 16. - 19. November 2019, Aachen
- 71. Kongress & Praxisführungsseminar der deutschen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, 07. - 10. April 2021, Online-Präsentation, Mainz

12 Erklärung des Eigenanteils an der Studie

Die Studie wurde von der Promovierenden durchgeführt.

Die Korrespondenz mit der Ethikkommission in Nürnberg erfolgte durch die Promovierende.

Die Datenerhebung wurde vollständig und allein durch die Promovierende durchgeführt.

Die Publikation wurde durch die Promovierende verfasst, die Koautoren erhielten das Manuskript zur Durchsicht und Korrektur.

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum Unterschrift

14 Danksagung

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Gosau

Ich bedanke mich bei meinem Chef, Prof. Dr. Dr. Gosau, für die Chance mich an einer Uniklinik weiterzuentwickeln und zu entfalten.

Dr. med. Simon Burg

Vielen Dank für die Idee und Unterstützung während der Arbeit.

Dr. med Dr. med. dent. Ulrike Speth

Wir gehen schon lange parallele Wege und das hat mich bei der Stange gehalten. Danke dafür!

Eric Bibiza-Freiwald

Danke für die Unterstützung und hilfreichen Anmerkungen in der statistischen Auswertung der Daten.

Mario Schönbohm

Vielen Dank, dass du mir immer den Rücken freihältst und mit Geduld meine Arbeiten formatierst.

Last but not least, vielen Dank **meinen Eltern**.