

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Universitätsklinik für Kleintiere
Abteilung für Kleintierchirurgie
(Leiterin: Ass. Prof. Dr. Britta Vidoni)

**Literaturübersicht über Wächterlymphknoten bei oralen Tumoren
beim Hund mit spezieller Beachtung des medialen
retropharyngealen Lymphknotens**

DIPLOMARBEIT

Zur Erlangung der Würde einer
MAGISTRA MEDICINAE VETERINARIAE
der Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Lena Ivancic

Wien, im April, 2021

BETREUERIN:

Priv.-Doz. Dr. med. vet. Barbara Bockstahler, Dipl. ECVSMR, ACVSMR

Dr. med. vet. Judith Dörner

BEGUTACHTERIN:

Priv.-Doz. Dr. med. vet. Birgitt Wolfesberger

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an meine Betreuerin Dr. med. vet. Judith Dörner, für die großartige Unterstützung, die vielen Gespräche wie auch die motivierenden Worte aussprechen. Ebenfalls ein großes Dankeschön an meine Betreuerin Priv.-Doz. Dr. med. vet. Barbara Bockstahler, für die nette und fachliche Unterstützung und die ausführlichen Rückmeldungen.

Ich möchte auch meinem Partner und meiner besten Freundin für ihre Unterstützung, die Korrekturlesungen und Formatierungsfragen danken.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CEUS	Contrast-enhanced ultasound
CT	Computertomographie
CT-LG	CT-Lymphangiographie
FNA	Feinnadelaspiration
FS	Fibrosarkom
IL	indirekte Lymphographie
KM	Kontrastmittel
LN	Lymphknoten
Ln.	Nodus lymphaticus
Lnn.	Nodi lymphatici
LS	Lymphoszintigrafie
LZ	Lymphzentrum
MCT	Mastzelltumor (Mastzelltumor)
MLN	Mandibular Lymphknoten
MRLN	Medialer retropharyngealer Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
MRT-LG	Magnetresonanztomographie-Lymphangiographie
MÜZ	mediane Überlebenszeit
PEK (SCC)	Plattenepithelkarzinom (Squamosa cell carcinoma)
PET	Positronen Emissions Tomographie
PET/CT	Positronen Emissions Tomographie/ Computertomografie
RL	Röntgenologische Lymphangiographie
SCC	squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SLN	Sentinel Lymph Node (Wächterlymphknoten)
SPECT	Single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
Tc-99m	Technetium-99m

Inhalt

1 Einleitung	1
1.1 Fragestellung und Hypothese	2
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Canine orale Tumoren.....	3
2.1.1 Melanom	5
2.1.2 Plattenepithelkarzinom	5
2.1.3 Fibrosarkom	6
2.2 Kopf Lymphknoten	7
2.2.1 Anatomie	7
2.3 Wächterlymphknoten	9
2.4 Diagnostische Methoden.....	11
2.4.1 Röntgenologische Lymphangiographie:	12
2.4.2 Computertomographie (CT) Lymphangiographie:	14
2.4.3 MRT Lymphangiographie:.....	16
2.4.4 Kontrast- verstärkter Ultraschall (CEUS):	17
2.4.5 Lymphoszintigraphie (LS):	19
2.4.6 SLN mapping mit Vitalfarbstoffen.....	22
2.5 Lymphknoten Chirurgie	24
3 Methoden und Material.....	27
3.1 Literaturrecherche	27
3.1.1 Flussdiagramm	30
.....	30
.....	30
3.2 Evidenzkriterien	31
3.3 Kriterien der Datenaufarbeitung	33
4 Ergebnisse	37
4.1 Inkludierte Studien	37
4.2 Evidenzkriterien	42

4.3 Auswertung und Versuchsaufbau	47
4.3.1 Tumorart und Lokalisation	47
4.3.2 Vergleich FNA und histologische Untersuchung	50
4.3.3 SLN Diagnostische Methoden	55
4.3.2 Lokalisation des Sentinel lymph node	59
4.4 Ergebnisse der Studien	64
4.3.1 Ergebnisse bezüglich der Lymphknoten Metastasierung im Vergleich FNA zur Histologischen Untersuchung	65
4.3.2 Ergebnisse bezüglich der Methoden zur SLN Diagnostik	67
4.3.3 Ergebnisse bezüglich der Lokalisation von Wächterlymphknoten und Histologischer Untersuchungen	69
5 Diskussion	72
8 Extended Summary	81
Literaturverzeichnis	83
Tabellenverzeichnis	95
Abbildungsverzeichnis	96

1 Einleitung

Die Maulschleimhaut ist unzähligen Umwelteinflüssen ausgesetzt und stellt beim Menschen aber auch bei Tieren eine der häufigsten Primärlokalisationen für Tumore dar (Kessler 2013). Im Vergleich zu einer Vielzahl anderer Tumorerkrankungen, stellen orale Tumore eine oftmals diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Häufig werden diese Tumore sehr spät erkannt, erst wenn es zu fühlbaren oder sichtbaren Umfangsvermehrungen im Bereich des Kiefers, Maulgeruch oder gar verminderter Futteraufnahme kommt (Kessler 2013). Die drei wichtigsten Tumore der Maulhöhle beim Hund sind das Melanom, das Plattenepithelkarzinom und das Fibrosarkom (Berg 1998, Kessler und Ammer 2013, Withrow und Liptak 2013)

Eine optimale und auf den Patienten zugeschnittene Therapie setzt immer eine wenn möglich frühe und korrekte Diagnose voraus (Claaßen 2002). Eine wichtige Komponente in der Aufarbeitung eines onkologischen Falls ist das Staging Verfahren, welches angewendet wird um den Tumor zu klassifizieren, sowie Wachstum und Ausbreitung einzuschätzen, um dadurch eine Prognose und einen Therapieplan erstellen zu können (Beer et al. 2018, Owen et al. 1980).

Ein wichtiger Parameter im Staging Verfahren ist die Evaluierung der regionalen Lymphknoten (LN). Metastasen in den regionalen LN sind ein wichtiger prognostischer Parameter für das Vorkommen von Fernmetastasen (Warland et al. 2014). Die Entfernung solcher LN kann einen therapeutischen und diagnostischen Vorteil darstellen (Warland et al. 2014). Unter anderem ist die metastatische Streuung bestimmter Tumorarten eine der Hauptursachen für einen frühzeitigen Tod (Elliott et al. 2016, Warland et al. 2014).

Die Tumorregion versorgenden tributären Lymphknoten werden mittels Palpation, Feinnadelaspiration (FNA) bzw. die tiefer liegenden Lymphknoten mittels bildgebenden Verfahren wie Ultraschall und CT untersucht (Kessler 2013). Die Untersuchung der Lymphknoten auf Metastasen hat in der Veterinärmedizin einen hohen Stellenwert erlangt (Tuohy und Worley 2014). Mit den empfohlenen Untersuchungsmethoden, wie Palpation, FNA bzw. Ultraschall und CT ist es allerdings nicht immer möglich, den richtigen LN zu untersuchen. (Blackwood et al. 2012, Kessler 2013).

In der Humanmedizin wird bereits seit längerer Zeit mit der Wächterlymphknoten Diagnostik gearbeitet, welche bereits 1992 das erste Mal zum Einsatz kam (Morton et al. 1992).

Der Wächterlymphknoten (*sentinel lymph node, SLN*) ist definiert als der erste Lymphknoten, in den der Primärtumor drainiert, deshalb dient das Aufsuchen des SLN der Erfassung möglicher regionaler Lymphknotenmetastasen (Beer et al. 2018, Forstner 2011).

Methoden der Bildgebenden Diagnostik wie auch das intraoperative *sentinel lymph node* mapping, insbesondere die Kombination von Lymphoszintigrafie (LS) und Methylenblau Injektion, sind in der Humanmedizin in vielen Bereichen sehr fortgeschritten und werden standardmäßig bei Mammakarzinomen und malignen Melanomen eingesetzt (Beer et al. 2018, Niebling et al. 2016). Zunehmend wird die SLN Darstellung auch bei humanen Prostatakarzinomen, bei Kopf- und Hals-Tumoren sowie bei Vulvakarzinomen eingesetzt (Forstner 2011, Tuohy et al. 2009).

Die Wächterlymphknotendiagnostik dient im Wesentlichen der Minimierung des Operationsausmaßes und damit der postoperativen Morbidität, sowie der Optimierung der histopathologischen Aufarbeitung, durch Fokussierung auf die relevanten Lymphknoten (Vogt et al. 2010). Die Wächterlymphknotendiagnostik ist jedoch üblicherweise nur im Frühstadium einer malignen Erkrankung sinnvoll, da die Prognose wesentlich durch die lymphogene Metastasierung mitbestimmt wird und sich dadurch bestimmte therapeutische Konsequenzen ergeben (Forstner 2011).

1.1 Fragestellung und Hypothese

Das Thema der Diplomarbeit beschäftigt sich mit Wächterlymphknoten bei oralen Tumoren beim Hund, mit spezieller Beachtung des Ln. retropharyngealis med. Wie bereits erwähnt stellen canine orale Tumore eine häufige Gruppe von Tumoren dar (Kessler und Ammer 2013). Orale Tumore können aus verschiedenen Gewebearten entspringen, wie z. B. Knochen, Zahnmaterial oder Weichteilgewebe. Die häufigsten malignen Tumore stellen das Melanom, Plattenepithelkarzinom und Fibrosarkom dar. Orale Melanome und Plattenepithelkarzinome, welche sich kaudal in der Maulhöhle befinden zeigen das höchste Metastasierungsrisiko, das nicht nur andere Organe, sondern auch die regionalen Lymphknoten (z. B. Lnn. mandibulares, Lnn retroph. med.) betrifft (Withrow und Liptak 2013). Welche Lymphknoten betroffen sind, hängt davon ab, in welcher Region sich der Tumor befindet, da die Blut- und Lymphzufuhr sich unterscheidet. Die Wächterlymphknoten-Diagnostik stellt im Frühstadium einer Tumor Erkrankung eine sinnvolle Methode dar, da die Prognose von einer lymphogenen Metastasierung mitbestimmt wird.

Zielsetzung dieser Diplomarbeit ist eine systematische Literaturstudie darüber, ob es bei oralen Tumoren Hinweise der Metastasierung in die Lnn. retroph. med. gibt, bzw. wie häufig diese auftritt und wie zielführend eine Metastasen-Früherkennung in den Lymphknoten mittels verschiedener Methoden wie Feinnadelaspiration und Wächterlymphknoten Diagnostik ist. Dadurch könnte eine exzessive Resektion aller Lymphknoten verhindert werden, und gezielter vorgegangen werden. Unsere Hypothese beruht auf der Annahme, dass es noch keinen

eindeutigen Hinweis darauf gibt, dass der Ln. retroph. med. als Wächterlymphknoten bei oralen Tumoren fungiert.

2 Literaturübersicht

2.1 Canine orale Tumoren

Orale Tumore machen in etwa 6 % bis 7 % der Tumoren beim Hund aus; betrachtet man alle Spezies, sind sie die vierthäufigste Tumorart (Withrow und Liptak 2013). Oropharyngeale Tumore treten 2,6-mal häufiger bei Hunden als bei Katzen auf, weiters haben männliche Hunde eine 2,4-mal höhere Wahrscheinlichkeit an oropharyngealen Tumoren zu erkranken als weibliche Tiere (Withrow und Liptak 2013).

Bei Melanomen und Fibrosarkomen wurde beobachtet, dass männlichen Tiere eine gewisse Prädisposition aufweisen zu erkranken (Kessler und Ammer 2013, Withrow und Liptak 2013)

In einigen Studien wurde untersucht, dass es bei oropharyngealen Tumoren nicht nur eine Geschlechter-, sondern auch eine Rasseprädisposition gibt. Zu den häufiger betroffenen Rassen gehören der Cocker Spaniel, Deutscher Schäferhund, Deutscher Kurzhaarpointer, Weimaraner, Golden Retriever, Gordon Setter, Miniatur Pudel, Chow Chow und Boxer. Im Allgemeinen kann man zusammenfassen, dass es eine Rasseprädisposition bei Melanomen gibt, welche gehäuft bei kleineren Hunden vorkommen, von Plattenepithelkarzinomen und Fibrosarkomen sind eher mittelgroße und große Hunden betroffen (Dobson und Lascelles op. 2011, Withrow et al. 2013).

Wie bereits erwähnt, sind die häufigsten oralen malignen Tumoren der Mandibula und Maxilla das Melanom, das Plattenepithelkarzinom (PEK/SCC), und das Fibrosarkom (FSA) (Dobson und Lascelles op. 2011, Kessler und Ammer 2013, Withrow und Liptak 2013).

In der nachstehenden Tabelle 1 werden die häufigsten oralen Tumore beim Hund zusammengefasst.

Tabelle 1: Häufigste orale Tumore beim Hund (Dobson und Lascelles op. 2011, Withrow et al. 2013)

	Melanom	Plattenepithelkarzinom	Fibrosarkom
Vorkommen	30 %-40 %	17 %-25 %	8 %-25 %
Alter	12	8-10	7-9
Geschlechterprädisposition	keine- männlich	keine	Männlich
Tiergröße	Kleinere Rassen	Große Rassen	Große Rassen
Prädilektionsstelle	Gingiva, bukkale und labiale Mukosa	Rostrale Mandibula	Gingiva der Maxilla und harter Gaumen
Lymphknotenmetastasen	Häufig (41 %- 74 %)	Selten (<40 %), Tonsilläres SCC bis 73%	Gelegentlich (9 %-28 %)
Fernmetastasen	Häufig (14%- 92%)	Selten (<36 %)	Gelegentlich (< 30%)
Aussehen	Pigmentiert (67 %) oder Amelanotisch (33 %), ulzerierend	Rot, blumenkohlartig, ulzerierend	Flach, hart, ulzerierend
Knochenbeteiligung	Häufig (57 %)	Häufig (77 %)	Häufig (60 %- 72 %)

SCC = squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom)

2.1.1 Melanom

Das orale maligne Melanom ist die häufigste Neoplasie der Maulschleimhaut beim Hund, es ist ein höchst maligner biologischer Tumor, welcher ein lokal invasives und destruktives Verhalten aufweist und häufig in die reg. Lymphknoten und in die Lunge metastasiert (Bergman 2007, Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019, Kessler 2013, Lascelles und Duncan op. 2011, Niemiec B. A. et al. 2017, Sarowitz et al. 2017, Williams und Packer 2003, Withrow und Liptak 2013).

Das durchschnittliche Alter beträgt 11,4 Jahre (Ramos-Vara et al. 2000, Withrow und Liptak 2013). Melanome können im gesamten Maul auftreten, jedoch am häufigsten entstehen sie, im Bereich der Gingiva und in absteigender Reihenfolge der labialen und bukkalen Mukosa, dem Gaumen und der Zunge (Kessler 2013, Ramos-Vara et al. 2000).

Histologisch stellen sich diese Tumore mit variablem Pigmentanteil dar, in etwa 1/3 der Fälle treten pigmentlose oder pigmentarme (amelanotische Melanome) auf (Ramos-Vara et al. 2000). In diesen Fällen kommen immunhistochemische Verfahren zum Einsatz, welche z.B. Melan A oder S100-Protein nachweisen können, jedoch sind diese Marker nicht bei allen Melanomen nachweisbar (Kessler 2013, Ramos-Vara et al. 2000).

Die Therapie bei Melanomen besteht aus Kombinationen von Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie, wobei letztere mittels hypofraktionierter Bestrahlung einen guten Therapieerfolg aufweist (Kessler 2013).

Melanome sind höchst immunogene Tumore, das heißt sie lösen eine individuell variable Immunantwort aus. Im Bereich der molekularen und immunmodulatorischen Therapie wird daher viel geforscht, wie etwa an der Entwicklung und dem Einsatz einer DNA-Vakzine (Bergman 2007, Kessler 2013, Niemiec B. A. et al. 2017, Withrow und Liptak 2013).

2.1.2 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom (PEK, SCC) ist der zweithäufigste orale Tumor beim Hund, und weist ein infiltratives Wachstum bis zum Knochen auf (Dobson und Lascelles op. 2011, Fulton et al. 2013, Mas et al. 2011, Niemiec B. A. et al. 2017, Withrow und Liptak 2013).

Es konnte keine bestimmte Rasseprädisposition gefunden werden, wobei eher größere Hunderassen betroffen sind. Das Alter in dem die Tiere erkranken, liegt bei durchschnittlich 9 Jahren (Kessler 2013).

Das Metastasierungsrisiko von nicht-tonsillären PEK liegt bei ungefähr 19 bis 20 %, wobei es davon abhängt, in welcher Region sich der Tumor befindet. Rostral gelegene PEK, welche sich in Gingiva, Gaumen und labialer und bukkaler Mukosa befinden, haben ein geringeres

Metastasierungsrisiko als weiter caudal gelegen Tumore auf der Zunge und im Unterzungbereich, sowie tonsilläre PEK (Fulton et al. 2013, Kessler 2013, Lascelles und Duncan op. 2011, Withrow und Liptak 2013).

Gingivale PEK metastasieren selten und erst relativ spät, bevorzugt metastasieren sie in die reg. LN, häufig auch in die Lunge, sowie in andere Organe wie Schilddrüse, Leber und Milz (Kessler 2013).

Das PEK auf der Zunge kommt relativ häufig vor, mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % aller lingualen Tumoren. Meistens sind der Rand oder der Frenulumbereich betroffen, der Tumor stellt sich ulzerativ und destruktiv dar (Kessler 2013).

Tonsillenkarzinome metastasieren sehr häufig in die Lnn. mand. sowie in die Lnn. retroph. med., da es dadurch zu teilweiser hgr. Vergrößerung der Lymphknoten kommt, sind diese (v.a. die Lnn. mand.) auch äußerlich gut sicht- und palpierbar (Kessler 2013).

Wie bei allen oralen Tumoren wird auch hier eine großflächig chirurgische Exzision als Therapie der Wahl empfohlen. Plattenepithelkarzinome beim Hund zählen zu den strahlensensitiven Tumoren, weshalb hier eine Bestrahlung als Kombination indiziert ist (Kessler 2013, Niemiec B. A. et al. 2017, Rejec et al. 2015). Eine Chemotherapie sowie die Therapie mit NSAID kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Da nachgewiesen wurde, dass PEK COX-2 exprimieren, erscheint eine Therapie mit COX-Inhibitoren (NSAIDs) als sinnvoll (Kessler 2013).

2.1.3 Fibrosarkom

Das orale Fibrosarkom (FS) ist ein maligner, infiltrativer, mesenchymaler Tumor der Maulhöhle, der beim Hund am dritt häufigsten vorkommt (Frazier et al. 2012, Lascelles und Duncan op. 2011, Martano et al. 2018, Withrow und Liptak 2013). Mit einem vergleichbar niedrigen Durchschnittsalter von ca. 8 Jahren, kann das orale FS auch bei juvenilen Tieren auftreten (Kessler 2013, Lascelles und Duncan op. 2011, Martano et al. 2018, Withrow und Liptak 2013).

Bevorzugt kommt das orale FS an Ober- und Unterkiefer vor, an der gingivalen Mukosa und dem harten Gaumen. Es zeigt ein invasives Wachstum, ist meistens makroskopisch schwer abgrenzbar, und wächst knocheninvasiv osteolytisch (Kessler 2013).

Die Metastasierungsrate liegt bei < 30 %, diese ist vergleichbar niedriger als bei anderen oralen Tumoren, jedoch ist sie höher als bei FS anderer Lokalisationen. Es kommt zur Metastasierung in die regionalen LN, die Lunge und/oder andere Organe (Kessler 2013, Withrow und Liptak 2013).

Die Therapie der Wahl ist die großflächige, radikale chirurgische Entfernung des Tumors, mit mind. 3 cm Abstand zu diesem. Häufig wird eine hoch dosierte Bestrahlungstherapie angeschlossen, welche eine Verbesserung der Überlebenszeit zeigt, jedoch weisen FS die höchste Rezidivrate, im Vergleich zu anderen oralen Tumoren auf (Frazier et al. 2012, Gardner et al. 2015, Kessler 2013, Martano et al. 2018).

2.1.3.1 Hochdifferenziertes orales Fibrosarkom

Bei dem hochdifferenzierten oralen Fibrosarkom gestaltet sich die histologische Diagnostik oft schwer, häufig werden sie als benigne eingestuft, zeigen jedoch ein malignes Verhalten. Dieses Syndrom wurde bereits von Cietkot et al. (1994) beschrieben und wird als „histologically low-grade, biologically high-grade fibrosarcomas“ bezeichnet (Ciekot et al. 1994, Kessler 2013, Lascelles und Duncan op. 2011).

Häufige Lokalisationen sind der Bereich des Oberkiefer-Caninus und der Prämolaren, welche im späteren Verlauf die Maxilla und den Nasenrücken umfassen können (Kessler 2013).

Golden Retriever sind laut einer Studie überrepräsentiert (Ciekot et al. 1994).

2.2 Kopf Lymphknoten

2.2.1 Anatomie

Am Kopf aller Haussäugetiere befinden sich drei Hauptlymphzentren (Lc.) (Abbildung 1):

1. Lc. parotideum: liegt ventral des Kiefergelenks am rostralen Rand oder unter dem Ohrende der Glandula parotis (Nickel et al. 2005). Sie drainieren die oberflächlichen Gebiete des Kopfes sowie den caudo-dorsalen Aspekt der Nase (Nickel et al. 2005).
2. Lc. mandibularis: Die LN liegen im hinteren Abschnitt des Kehlgangs in der Nähe des Kieferwinkels und sind beim Hund gut tastbar (Nickel et al. 2005). Diese nehmen Lymphe aus den oberflächlichen und tiefen Gebieten des Unterkiefers auf, einschließlich der Maulhöhle und der vorderen Nasenpartie (Nickel et al. 2005).
3. Lc. retropharyngeum: nimmt afferente Lymphbahnen aus den tiefergelegenen Strukturen des Kopfes auf, wie Nasengrund, Nasennebenhöhlen, Schlundkopf, Kehlkopf und Zunge (Evans et al. 2013, Nickel et al. 2005).

Die lymphatischen Systeme am Kopf sind sehr komplex, da es viele Verzweigungen gibt auch von ipsi- zur kontralateralen Seite mit individuellen Variationen (Belz und Heath 1995, Evans et al. 2013).

Jedes Lymphzentrum (LZ) hat sein tributäres Gebiet von welchem es Lymphe drainiert, jedoch überschneiden sich diese, weshalb es bei Tumoren im Kopfbereich oft zu Metastasen in mehreren LN kommt.

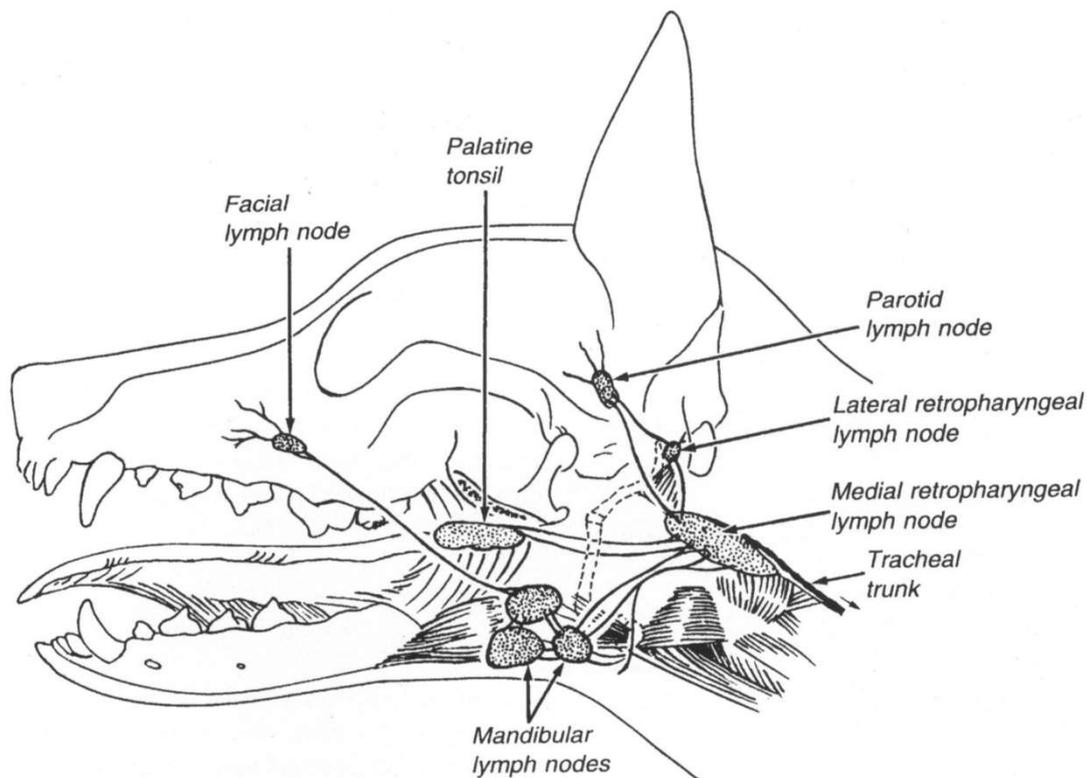


Abbildung 1: Kopf Lymphknoten (Belz und Heath 1995)

2.2.1.1 Lymphocentrum parotideum:

Tributäres Gebiet: die LN beziehen ihre Primärymphe von der Haut der Stirn-, Scheitel-, Augen-, Ohr-, Masseter- und Parotisgegend, von den äußeren Kau- und Augenmuskeln, von Stirn-, Joch-, Schläfen- und Scheitelbein und vom Unterkiefer, von Kiefergelenk, den Augenliedern und dem Tränenapparat, vom äußeren Ohr und der Ohrspeicheldrüse (Nickel et al. 2005).

2.2.1.2 Lymphocentrum mandibulare:

Tributäres Gebiet: die Primärymphe beziehen die Lymphknoten aus der Haut der Nase, des Naseneingangs, der Lippe und Backe, der Masseter- und Augengegend und des Kehlgangs, weiterhin aus fast allen Fazialismuskeln und Kau- und Kehlgangsmuskeln, sowie aus dem Oberkiefer-, Zwischenkiefer-, Tränen-, Nasen-, Stirn-, Joch- und Unterkieferbein. Auch Zähne, Zahnfleisch, Zunge mit Muskeln, harter Gaumen, Backenschleimhaut und vorderer Teil der Nasenhöhle sowie sämtliche Kopfdrüsen gehören zum Einzugsgebiet (Nickel et al. 2005).

2.2.1.3 Lymphocentrum retropharyngeum:

Das LZ teilt sich in zwei Lymphknotengruppen, die Lnn. retroph. laterales und die Lnn. retroph. mediales. Die Lnn. retroph. laterales liegen in der Fossa retromandibularis nahe der Atlasflügelgruppe, die Lnn. retroph. mediales lagern sich dem Schlundkopf auf (Nickel et al. 2005).

Tributäres Gebiet: umfasst die Haut der Parotisgegend, die Kehlgangs- und inneren Kaumuskeln, die Zungenbeinmuskeln und kopfnaher Hals- und Nackenmuskeln, das Hinterhaupt-, Keil-, Schläfen-, Gaumen-, Stirn- und Oberkieferbein sowie den Unterkiefer, die Kopfdrüsen, Zunge und Zungenmuskeln, harten und weichen Gaumen, den lymphatischen Rachenring, das Zahnfleisch des maxillaren Zahnbogens, den Nasengrund, die Nasennebenhöhlen, Schlundkopf, Kehlkopf, die Schilddrüse und das äußere Ohr (Nickel et al. 2005).

Die Lymphe wird vom Ln. parotideus, den Lnn. mandibulares und dem inkonstanten Ln. retroph. lateralis zum Ln. retroph. medialis geleitet, hier beginnt der Truncus jugularis (=großes Lymphsammelgefäß des Halses) (Nickel et al. 2005).

2.3 Wächterlymphknoten

Der Wächterlymphknoten (sentinel lymph node, SLN) ist der erste drainierende Lymphknoten im Lymphabflussgebiet eines Tumors (Abbildung 2 B) (Forstner 2011, Morton et al. 1992). Während sich Sarkome hauptsächlich über das Gefäßsystem ausbreiten, breiten sich Karzinome und Rundzelltumore hauptsächlich lymphogen aus und metastasieren primär in die Lymphknoten (Abbildung 2 A) (Friedl und Wolf 2003). Die Diagnostik des Wächterlymphknotens findet in der Humanmedizin hauptsächlich im Frühstadium vorzugsweise N0 einer malignen Erkrankung statt, weil die Prognose wesentlich durch die lymphogene Metastasierung mitbestimmt wird und sich abhängig vom Untersuchungsergebnis andere therapeutische Schritte ergeben (Forstner 2011).

Morton hat 1992 einen Meilenstein in der Humanmedizin gelegt, in dem er bei Patienten mit kutanen Melanomen eine intraoperative SLN mapping Technik beschrieben hat. Mittlerweile ist das SLN mapping Standard in vielen Bereichen der Humanonkologie, wie bei Mammakarzinomen, Melanomen, aber auch bei Kopf und Hals Tumoren. Dadurch haben sich Therapieempfehlungen verändert und Prognosen weitreichend verbessert (Beer et al. 2018, Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019, Morton et al. 1992).

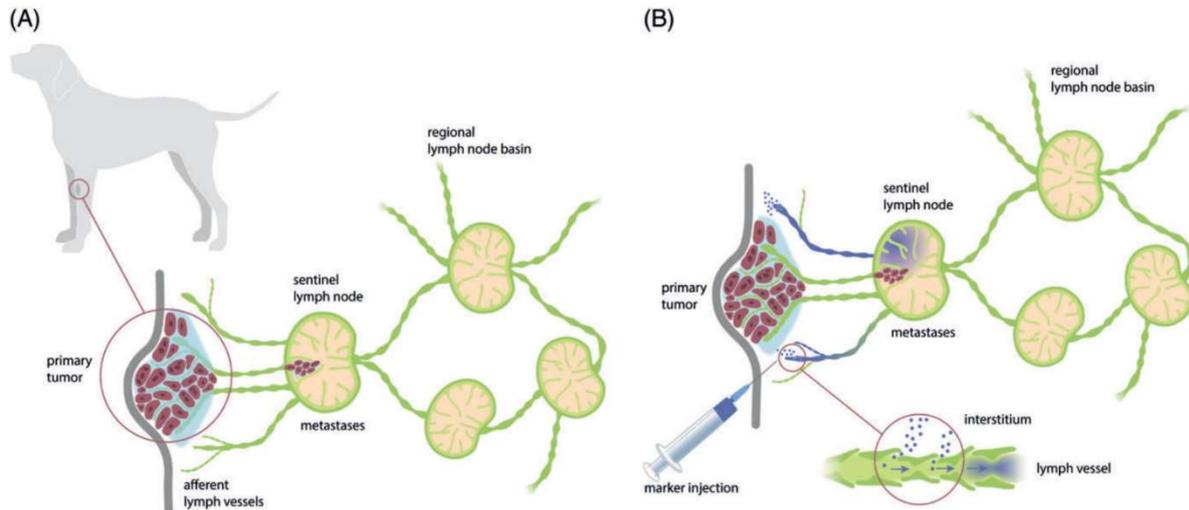


Abbildung 2: (A) Illustration eines Tumors an der Vorderextremität eines Hundes mit dem dazugehörigen LN. (B) SLN mapping, beispielsweise mit Methylenblau, welches peritumoral in vier Quadranten injiziert wird, dieses wird von den afferenten Lymphbahnen aufgenommen und zum SLN transportiert (Beer et al. 2018)

Wenn der/die Wächterlymphknoten beim SLN mapping gefunden werden, werden diese entfernt und histologisch untersucht. Ist der LN negativ, d.h. es wurden keine Anzeichen von Metastasen gefunden, so werden auch keine weiteren LN entfernt. Ist der entfernte Wächterlymphknoten jedoch positiv auf Metastasen, so geht man davon aus, dass die anderen LN im selben Lymphabflussgebiet auch tumoröse Zellen aufweisen, deshalb werden diese ebenfalls entfernt (Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019, Rossi et al. 2018).

In der Humanmedizin, wo das SLN mapping standardmäßig durchgeführt wird, zeigten sich in diversen Studien vielversprechende Erfolge wie zum Beispiel bei Mammakarzinomen (Donker et al. 2013, Motomura et al. 2013), bei Endometriumkarzinomen (Naaman et al. 2016), bei Magentumoren (Lee et al. 2013) und ebenfalls bei oralen Tumoren, unter anderem dem oralen PEK (Den Toom et al. 2017, Liu et al. 2017). Das SLN mapping ist eine sensible und gute Technik. Untersuchungen haben ergeben, dass bei negativem Wächterlymphknoten die anderen LN in über 90 % der Fälle ebenfalls negativ sind (Donker et al. 2013, Kataria et al. 2016, Liptak und Boston 2019, Straver et al. 2010).

Die SLN mapping Technik in der Humanmedizin besteht derzeit aus einer Kombination aus Lymphoszintigrafie mit Methylenblau Injektion (Niebling et al. 2016).

In der Veterinärmedizin ist eine standardmäßige SLN mapping Technik noch nicht etabliert. Hier wird die Palpation der regionalen LN und deren FNA als Lymphknoten Staging empfohlen (Blackwood et al. 2012).

Das Problem bei der Palpation und der FNA im Kopf- und Hals Bereich ist, dass nur die Lnn. mandibulares im Kopfbereich zugänglich ist, der Ln. retroph. med. und Ln. parotideus sind tiefer gelegen und nicht zu palpieren und nur schwer bzw. nur unter Ultraschall Kontrolle zu beproben (Beer et al. 2018).

Daher wird an diesen Lymphknoten eine FNA häufig nicht durchgeführt, wodurch aber potenzielle Metastasen übersehen werden können. Wie in zwei Studie untersucht wurde, hat der orale Tumor in 45 % der Fälle eher in die Lnn. retroph. med. oder Lnn. parotideus drainiert (Herring et al. 2002, Skinner et al. 2017). In einer neueren Studie zeigte sich bei oralen Melanomen und PEK, dass in 6 % der Fälle, Metastasen in den Lnn. retroph. med., aber nicht in den Lnn. mandibulares gefunden wurden (Grimes et al. 2019).

Vor allem ist der SLN nicht, wie man erwarten würde, immer der anatomisch dem Tumor am nächstgelegene LN. Insbesondere beim Hund kommt es bei bis zu 62 % der oralen Tumore vor, dass die kontralaterale Seite betroffen ist (Belz und Heath 1995). Der Grund dafür ist eine zufällige Kreuzung der kleinen Lymphgefäße am Maulboden (Belz und Heath 1995).

In der Studie von Rossi et al. (2018) war der LN, der als erster den Tumor drainierte, in 22,3 % nicht der anatomisch nächstgelegene LN (Rossi et al. 2018).

2.4 Diagnostische Methoden

Die Evaluierung aller regionaler LN und die Beurteilung von Fernmetastasen ist ein kritischer Schritt im onkologischen Aufarbeitungsprozess (Beer et al. 2018, Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019). Je nach Tumorart, Größe, sowie der Präsenz von Metastasen haben diese Kriterien ein immenses Ausmaß auf die Prognose und auf die Therapieempfehlung (Beer et al. 2018, Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019).

In der Veterinärmedizinischen Onkologie gibt es keine klaren Leitlinien bei der Wahl der richtigen Diagnostikmethode. sondern es gibt nur Empfehlungen, welche Untersuchungen durchgeführt werden sollten, wie etwa die Palpation, bildgebende Diagnostik, Zytologie und Histologie sind die häufigsten Untersuchungsmethoden (Beer et al. 2018, Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019, Green und Boston 2017).

Die Bildgebung stellt einen integralen Bestandteil der onkologischen Diagnostik dar, da bei komplexen tumorösen Erkrankungen zunehmend Fragestellungen im Hinblick auf das Tumorstaging gestellt werden. Die zukünftige Entwicklung der bildgebenden Diagnostik in der Onkologie geht eindeutig in Richtung moderner Untersuchungsverfahren, welche je nach Fragestellung zielgerichtet eingesetzt werden (Tassani-Prell und Henninger 2013).

Das konventionelle oder digitale Röntgen sind weitreichend verfügbar und immer noch das wichtigste, einfachste und kostengünstigste bildgebende Verfahren. Es bietet zwar einen großen Überblick über die Organe, aber die zahlreichen summationsbedingten Überlagerungen und ein schlechter Weichteilkontrast sind eindeutige Nachteile der konventionellen Röntgentechnik. Durch die immer größer werdende Verfügbarkeit der CT in der Kleintiermedizin, ist diese mittlerweile als Standardverfahren bei onkologischen Fragestellungen anzusehen. Durch den Einsatz von jodhaltigem wasserlöslichem Kontrastmittel, können etwa verbesserte Weichteilauflösungen neoplastisch veränderten Parenchyms dargestellt werden. Bei Untersuchungen des Thorax hat die CT durch eine höhere diagnostische Aussagekraft hinsichtlich Art, Umfang und Ausdehnung einer Veränderung - dazu zählt vor allem auch die Metastasensuche - einen deutlich höheren Stellenwert als das Röntgen erreicht (Tassani-Prell und Henninger 2013).

Das Hauptanwendungsgebiet der MRT in der Onkologie ist die Untersuchung von Gehirn, Rückenmark, wie auch peripherer Nerven. Grundsätzlich erlaubt die MRT auch eine sehr sensitive Darstellung von Tumoren in anderen Weichteilgeweben und im Knochen. Aufgrund der hohen Sensitivität der MRT kann es als Screeningverfahren zur Metastasensuche eingesetzt werden (Tassani-Prell und Henninger 2013).

Nuklearmedizinische Verfahren wie etwa die Szintigrafie haben ihre Hauptanwendung in der Untersuchung von Organen wie z.B. Schilddrüsenszintigrafie und Knochenszintigrafie (Tassani-Prell und Henninger 2013).

Darüber hinaus findet sie ebenfalls in der Metastasensuche Anwendung, jedoch ist dieses Verfahren leider rechtlich, strahlenschutztechnisch und aufgrund hoher Kosten nur in universitären Einrichtungen und einigen privaten Kliniken möglich (Rossi et al. 2018, Tassani-Prell und Henninger 2013).

2.4.1 Röntgenologische Lymphangiographie:

In der Veterinärmedizin kommt die Röntgenologische Lymphangiographie (RL) beim Chylothorax zum Einsatz, um den *Ductus thoracicus* vor der Operation abgrenzen zu können (Naganobu et al. 2006). Die RL kann entweder direkt oder indirekt durchgeführt werden (Brissot und Edery 2017, Mayer et al. 2013, Naganobu et al. 2006). Bei der direkten Technik wird das Kontrastmedium direkt in Lymphgefäße oder Lymphknoten injiziert (Beer et al. 2018, Naganobu et al. 2006). Bei der indirekten Technik, welche für onkologische Patienten von größerer Bedeutung ist, wird das Kontrastmittel (KM) peritumoral injiziert (Beer et al. 2018).

Nach der Injektion werden Serienaufnahmen angefertigt, um den oder die SLNs zu sehen (Abbildung 3) (Brissot und Ederly 2017, Mayer et al. 2013). Das Kontrastmittels ist häufig tage bis monatelang noch radiologisch sichtbar (Mayer et al. 2013).

Es gibt einige Studien, in welchen die RL für die SLN Detektion verwendet wurde. Am häufigsten wurde sie in klinischen und experimentellen Studien an gesunden Hunden und Katzen eingesetzt, um die Lymphdrainage der Mammakomplexe zu untersuchen (Mayer et al. 2013, Papadopoulou et al. 2009, Patsikas et al. 2010, Patsikas und Dessiris 1996a, 1996b). Darüber hinaus gibt es auch Studien, in welchen die RL als SLN mapping Technik bei Tumorpatienten angewendet wurden (Brissot und Ederly 2017, Patsikas et al. 2006).

Mayer et al. (2013) hat in seiner Studie sowohl die direkte, als auch die indirekte Technik der RL eingesetzt. Dabei hatte die Gruppe der indirekten RL (10/20) mehr Nebenwirkungen als die Gruppe der direkten RL (3/16), wie etwa Schwellung der Lymphgefäße und Lymphknoten, Schwellung und Erytheme an der Injektionsstelle (Mayer et al. 2013).

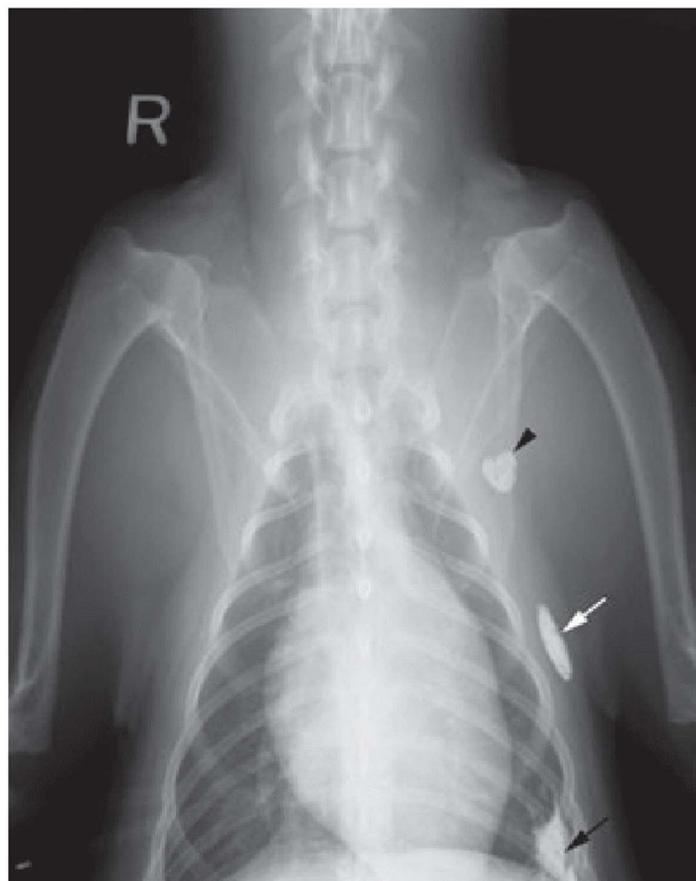


Abbildung 3: ventrodorsale Thoraxaufnahme, zeigt den li axillaren LN (schwarzer Pfeilkopf) und den akzessorischen axillaren LN (weißer Pfeil) 24h nach intradermaler Injektion von KM (schwarzer Pfeil) (Mayer et al. 2013)

In der Studie von Brissot und Edery (2017) wurde das Kontrastmedium direkt in den Tumor injiziert, was aber nicht zu empfehlen ist, da es dadurch zu Schädigung der Kapsel und somit zur Streuung der Tumorzellen kommen kann (Brissot und Edery 2017).

Sie haben in Ihrer Studie die RL zur Detektion der SLNs mit der intraoperativen Methylenblau Technik verglichen. Die SLNs wurden in 29 von 30 Tumore gefunden (96 %), eine Übereinstimmung mit dem Methylenblau hat es in 84,6 % (23/26) gegeben. Allerdings muss man erwähnen, dass ebenfalls die CT Lymphangiographie verwendet wurde und diese zwei Methoden nicht voneinander getrennt wurden. Komplikationen gab es nur bei einem von 30 Patienten (Brissot und Edery 2017).

Einerseits ist die nicht-invasive und kostengünstige RL eine gute und praktikable Technik zur SLN Detektion, andererseits sollte man die hohe Komplikationsrate nicht unbeachtet lassen (Mayer et al. 2013).

2.4.2 Computertomographie (CT) Lymphangiographie:

Die Computertomographie wird vielerorts routinemäßig als bildgebende Diagnostik Methode verwendet um LN anhand ihrer Echogenität, Größe und Form zu beurteilen, um eventuelle Veränderung auf Metastasen zu untersuchen (Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019).

In der Studie von Skinner (2018) wurde die Sensitivität und Spezifität der LN Interpretation anhand von CT untersucht und man ist zum Ergebnis gekommen, dass dieses Verfahren für die Erkennung von Mikro- und Makrometastasen nicht geeignet ist. Für die Lnn. mandibulares und den Ln. retroph. med. lag die Sensitivität bei 12,5 % und 10,5 %, die Spezifität bei 91,1 % und 96,7 %. Es wurden nicht nur Mikrometastasen, sondern auch Makrometastasen übersehen (Skinner et al. 2018).

Eine derart niedrige Sensitivität ist zum alleinigen Nachweis von Metastasen nicht klinisch einsetzbar (Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019).

Ein Hauptgrund für die CT-Lymphangiographie war die Entwicklung eines Kontrast basierten Verfahrens, um die anatomische Lokalisation der SLN und das umgebende Gewebe detailreich darstellen zu können (Grimes, Secrest et al. 2017, Papadopoulou et al. 2009, Patsikas et al. 2006, Suga, Kazuyoshi et al. 2003).

Bei der Injektionstechnik des Kontrastmittels gibt es zwei verschiedene Ansätze, entweder die direkte Injektion des Kontrastmittels in den Tumor, oder die peritumorale vier Quadranten Injektion, wobei es mit der peritumoralen Injektion bessere Aussichten gab, den SLN zu finden (Randall et al. 2020).

In der Humanmedizin gab es erfolgreiche Studien welche die CT-LG untersuchten. Motomura S. (2013) hat in seiner Studie mit 184 Brustkrebspatienten bei 179 (97,3 %) den SLN identifiziert, ähnlich war das Ergebnis in der Studie über Magenkrebs von Lee J. (2013) mit einer Erfolgsrate von 95,8 % (Lee et al. 2013, Motomura et al. 2013).

In der Veterinärmedizin wird im Bereich der CT- LG ebenfalls aktiv Forschung betrieben, da es eine interessante Alternative zur Lymphoszintigrafie darstellt, da SLN mapping Techniken mittels radiokolloider/radioaktiver Substanzen schlecht verfügbar sind (Liptak und Boston 2019).

In einer vielversprechenden Studie von Brissot und Edery (2017) wurden durch die Verwendung von CT-LG in 96,6 % der Hunde erfolgreich die SLN gefunden. An 29 Hunden mit 30 Tumoren wurde eine SLN-Suche durchgeführt, allerdings wurde nicht genau dokumentiert, bei wie vielen Hunden die CT- LG angewandt wurde, da neben der CT-LG bei einigen Hunden auch die RL eingesetzt wurde (Brissot und Edery 2017).

In einer Studie mit 33 Hunden mit Mammatumoren, wurde das SLN mapping mithilfe der CT-LG durchgeführt. Das Kontrastmittel wurde peritumoral in vier Quadranten injiziert und im Abstand von 1 min und 3 min wurde ein CT Scan angefertigt (Soultani et al. 2017). Soultani (2017) hat verschiedene Trübungsmuster der SLN beschrieben:

- (1) Homogene Anreicherung der LN mit gleichmäßiger Verteilung des Kontrastmittels
- (2) Heterogene Anreicherung der LN mit fleckiger Verteilung, einer Trübung in der Peripherie oder nur einzelner Bereiche
- (3) Fehlende Kontrastmittelaufnahme

SLNs welche frei von Metastasen waren, zeigten eine homogene Anreicherung des Kontrastmittels, während Metastasen-positive SLNs eine heterogene bis keine Kontrastmittelaufnahmen zeigten. Dieses Phänomen ist durch die durch Mikro- und Makrometastasen erfolgte Obstruktion der Gefäße zu erklären (Soultani et al. 2017).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Rossi et al. in ihrer Studie (2018). Eine Einschränkung der CT-LG ist im Falle einer mechanischen Obstruktion durch Makrometastasen gegeben, da es hier zu verminderter oder auch keiner Aufnahme von KM in die Lymphgefäße und LN kommen konnte. Ein weiterer limitierender Faktor entstand, wenn der Tumor sehr nahe an einem LN lag. Wurde das Kontrastmittel in den Tumor injiziert, wurden Injektionsartefakte im CT verursacht und der daneben liegende LN konnte nicht mehr adäquat beurteilt werden (Rossi et al. 2018). In ihrer Studie wurden 45 Hunde mit diversen Tumoren, unter anderem 24 im Kopf und Hals Bereich, untersucht. Ihnen wurde das KM (0,8-2 ml, abhängig vom Körpergewicht des Hundes) peritumoral in vier Quadranten injiziert und im Abstand von 1, 3, 6, 9, und 12 min wurden CT Scans angefertigt. Es wurden 45 SLNs bei 27

von 45 Hunden (60 %) erkannt, 26,7 % hatten multiple SLNs. Bereits nach 1-3 min waren die identifizierten SLNs sichtbar (Rossi et al. 2018).

Grimes und Secrest (2017) haben eine ähnliche CT-LG Technik wie Soultani (2017) verwendet. Durchgeführt wurde diese bei 18 Hunden mit verschiedenen oralen und Kopf Tumoren. Bei 16 Hunden wurde 3 min nach der Kontrastmittel Injektion der SLN erfolgreich identifiziert (89 %), zwei der Patienten hatten ebenfalls mehr als nur einen SLN (Grimes, Secrest et al. 2017).

Randall hat in ihrer Studie 2020 die indirekte CT-Lymphographie mit der Lymphoszintigrafie und der Lebendfarbstoff Injektion verglichen. Der Versuch gliederte sich in vier Gruppen:

- (1) CT- LG mit intratumoraler KM Injektion
- (2) CT- LG mit peritumorale vier Quadranten Injektion
- (3) Lymphoszintigrafie
- (4) Lebendfarbstoff (Methylenblau, Fluoreszein Farbstoff) Injektion

Die peritumorale KM Injektion war mit der Erkennung eines SLN in 11/20 Hunden deutlich erfolgreicher. Bei der intratumoralen KM Injektion gelang dies nur bei 5 von 18 Hunden (Randall et al. 2020).

Die Lymphoszintigrafie war am vielversprechendsten mit 20/20 erkannten SLNs. Dennoch zeigt sich die CT- LG als eine sensible, breitflächig verfügbare, sichere und kostengünstige Alternative zur Lymphoszintigrafie (Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018).

Allerdings muss erwähnt werden dass die Lokalisation der SLNs durch CT-LG nur präoperativ angewandt werden kann, weshalb in der Humanmedizin die intraoperative Lymphoszintigrafie nicht ersetzt werden kann (Lee et al. 2013).

2.4.3 MRT Lymphangiographie:

Das Konzept der Magnetresonanztomografie- Lymphographie (MRT-LG), ist grundsätzlich das gleiche wie das der R-LG und CT-LG. Nach peritumorale KM Injektion wird dieses über die Lymphgefäße zu den LN transportiert (Beer et al. 2018). Die MRT kann diese deutlich darstellen, außerdem kann eine 3D Rekonstruktion der drainierenden Lymphgefäße erstellt werden (Mayer et al. 2012, Suga, K. et al. 2003, Turkbey et al. 2015).

Die MRT- LG wird zwar noch nicht routinemäßig als SLN mapping Technik genutzt (Beer et al. 2018), jedoch gibt es bereits einige Studien, die die experimentelle Anwendung an Hunden untersucht haben, um die Potentiale dieser indirekten Lymphographie Technik aufzuzeigen (Mayer et al. 2012, Suga, K. et al. 2003, Turkbey et al. 2015).

Für die MRT-LG wird Standard MRT KM verwendet. In der Studie von Turkbey (2015) wurde drei gesunden Hunden das KM intraprostatich gespritzt, um die KM Ausbreitung in den drainierenden Lymphgefäßen und die Auffindung der SLN zu beobachten. Bei allen drei Hunden wurde ein primär drainierender LN erfolgreich gefunden (Turkbey et al. 2015).

Mayer et al. hat in ihrer Studie, die Kopf und Hals Region bei fünf gesunden Hunden untersucht. Den Hunden wurde intradermal im Bereich der linken und rechten Mandibula, sowie temporal und lateral an der Halsgegend KM injiziert. Die Kopf Lymphknoten mit Ausnahme des Ln. parotideus zeigten eine erfolgreiche KM Aufnahme (Mayer et al. 2012).

Neben diesen experimentellen Studien, gibt es derzeit in der Veterinärmedizin keine Studien, die die Zweckmäßigkeit der MRT-LG aufzeigen (Beer et al. 2018).

2.4.4 Kontrast- verstärkter Ultraschall (CEUS):

Mit einem konventionellen Ultraschall können keine SLNs lokalisiert werden, da afferente Lymphgefäße nicht dargestellt werden können. Dies ist jedoch mit dem präoperativen Kontrast verstärkten Ultraschall (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) durchaus möglich. Um die Lymphgefäße sichtbar zu machen, wird peritumoral ein KM, welches aus in einer Lipidhülle eingeschlossenem Mikrobäschen besteht, injiziert (Goldberg et al. 2005, Lurie et al. 2006, Sever et al. 2009, Wang et al. 2010). Dadurch konnten afferente Lymphgefäße wie auch die SLN detektiert werden. Durch die hohe Affinität des lipidhaltigen KM zur Lymphflüssigkeit wird dieses rasch aufgenommen und drainiert anschließend zu den primären LN (Gelb et al. 2010, Goldberg et al. 2005).

In der Humanmedizin ist die CEUS Methode bereits eine beliebte Alternative zu den aufwändigeren Methoden, wodurch sie auch immer mehr Aufmerksamkeit in der Veterinärmedizin erlangt (Beer et al. 2018). Die Verwendung von CEUS wird bereits in einigen Humanmedizin Studien beschrieben (Cox et al. 2013, Omoto et al. 2009, Sever et al. 2009, Sever et al. 2011, Sever et al. 2012).

Omoto et al. und Cox et al. raten in ihrer Studie jedoch von der alleinigen Verwendung dieser Methode ab, da sie noch verbesserungswürdig ist und das intraoperative SLN mapping nicht ersetzen kann (Cox et al. 2013, Omoto et al. 2009).

Cox et al. hat bei Brustkrebspatienten die CEUS Methode als präoperative SLN mapping Methode eingesetzt und kam auf eine Spezifität von 100 %, aber nur einer Sensitivität von 61 %. Neben der CEUS Methode kamen intraoperativ Radionuklide und eine Gamma Sonde, sowie auch Methylenblau zur Visualisierung der LN zum Einsatz. Mit dem CEUS konnten zwar 333/347 (96 %) SLN visualisiert werden, jedoch konnte bei 46 Patienten keine SLN Biopsie

entnommen werden. Bei 296 (87 %) Patienten konnte eine erfolgreiche Visualisierung und Biopsie Entnahme der SLN durchgeführt werden (Cox et al. 2013).

Die Studie von Omoto et al. wurde ähnlich konzipiert, dieser hat einen Vergleich der CEUS, Methylenblau und Gamma Sonden geführten Technik durchgeführt. Die Erfolgsrate bei CEUS war 70 %, bei Methylenblau 75 % und bei der Gamma Sonde 100 % (Omoto et al. 2009).

Im Vergleich zu den beiden genannten Studien hatten Sever et al. bei ihren Studien einen Erfolg des CEUS von 89 %, ebenfalls im Vergleich zur LS und der Methylenblau Technik (Sever et al. 2009, Sever et al. 2011).

Präklinisch wurde das CEUS Verfahren bereits an verschiedenen Tiermodellen getestet und zwar an Schweinen (Goldberg et al. 2004, Goldberg et al. 2005), Hunden (Favril et al. 2019, Gelb et al. 2010, Goldberg et al. 2005, Wisner et al. 2003) und Hasen (Goldberg et al. 2005). Diese erzielten teilweise gute Erfolge mit der CEUS Technik.

Wang et al. konnten bei 21/23 (91,3 %) der Hunde die SLNs identifizieren, im Vergleich zur Methylenblau Methode (Wang et al. 2010). Wisner et al. konnten in ihrer Studie eine Kontrastverstärkung in 34/40 (85 %) der SLN feststellen (Wisner et al. 2003).

Eine neue Studie welche 2019 erschien, hat anhand eines Tiermodells einen Vergleich zwischen CEUS und *near-infrared fluorescence imaging* (NIR) durchgeführt (Favril et al. 2019). Sechs Laborhunden wurde KM in unterschiedliche Regionen injiziert und zwar in die Inguinal-, Axillar- und Popliteal-Gegend. Die NIR Methode hat 17/18 SLN identifiziert, mit der CEUS Methode wurden sogar 100 % der SLNs gefunden. Anhand der NIR Methode konnte eine bessere Visualisierung der afferenten Lymphgefäße erreicht werden, während die CEUS Methode die unterschiedlichen Füllungsmuster der LN zeigte (Favril et al. 2019).

Ähnliches schrieben Goldberg et al. (2004) in ihrer Studie, in welcher sie mittels dem CEUS Verfahren eine erfolgreiche Differenzierung zwischen LN mit und ohne Metastasen zeigen konnten. LN welche eine erhöhte Echogenität aufwiesen, zeigten sich metastasenfrie, während LN mit Bereichen ohne erhöhter Echogenität, Metastasen aufwiesen (Goldberg et al. 2004).

Derzeit gibt es nur eine Studie in der Veterinärmedizin, die die CEUS Methode an Hunden mit Kopf und Hals Tumoren angewendet hat (Lurie et al. 2006).

In der Studie von Lurie et al. wurden zehn Hunden mit verschiedenen Kopf und Hals Tumoren inkludiert, bei acht konnten erfolgreich SLNs mittels der CEUS Technik detektiert werden. Als Vergleichsmethode wurde die Lymphoszintigrafie herangezogen (Lurie et al. 2006).

Als präoperative Methode hat der CEUS wie auch die CT-LG eine gewisse Limitierung, da die SLNs zwar präoperativ gefunden werden können, jedoch müssen sie danach auch

intraoperativ wiedergefunden werden, was sich oftmals schwierig gestaltet. Deshalb hat Sever einen Führungsdraht entwickelt, den man während dem Ultraschall einsetzt, um die LN anschließend wieder zu finden (Sever et al. 2009, Sever et al. 2011).

Es scheint im Großen und Ganzen eine gute, nicht-invasive, kostengünstige Alternative SLN mapping Technik zu sein, jedoch sollten weitere Studien dazu folgen, um die Technik in ihrer Genauigkeit bewerten zu können (Cox et al. 2013, Omoto et al. 2009).

2.4.5 Lymphoszintigraphie (LS):

Die Verwendung der LS mit radioaktiven Tracern zur Wächterlymphknotensuche ist in der Humanmedizin schon lange Standard, vor allem bei Patienten mit Brustkrebs und Melanomen (Niebling et al. 2016).

Um die radioaktive SLN mapping Technik anwenden zu können, ist eine präoperative Planung mittels LS und eine intraoperative Wiederauffindung der LN mittels tragbarer Gammasonde notwendig (Beer et al. 2018).

Ein weitverbreiteter und üblicherweise verwendeter radioaktive Tracer ist das Technetium-99m (Tc-99m) (Balogh et al. 2002, Pereira et al. 2008, Randall et al. 2020, Tuohy und Worley 2014, Worley 2014).

Der radioaktive Tracer wird peritumoral (intradermal oder subkutan) injiziert, dieser wird von den afferenten Lymphbahnen aufgenommen und zu den SLNs drainiert. Gleichzeitig verbleibt dieser für längere Zeit im Injektionsbereich. Anhand des präoperativen Scans wird die Ansammlung des Tracers im SLN festgestellt (Abbildung 4) (Beer et al. 2018).

Die angesammelte Radioaktivität (die – je nach Tracer – noch für mehrere Stunden nachweisbar ist) in den SLNs wird gemessen. Um die radioaktiv markierten SLNs, die sogenannten „hot“ SLNs, auch intraoperativ wieder zu finden, wird vom Chirurgen eine tragbare Gammasonde verwendet, mit deren Hilfe auch tiefer liegende LN detektiert werden können. Im nächsten Schritt werden diese SLNs entnommen und histologisch auf Metastasen untersucht (Beer et al. 2018).

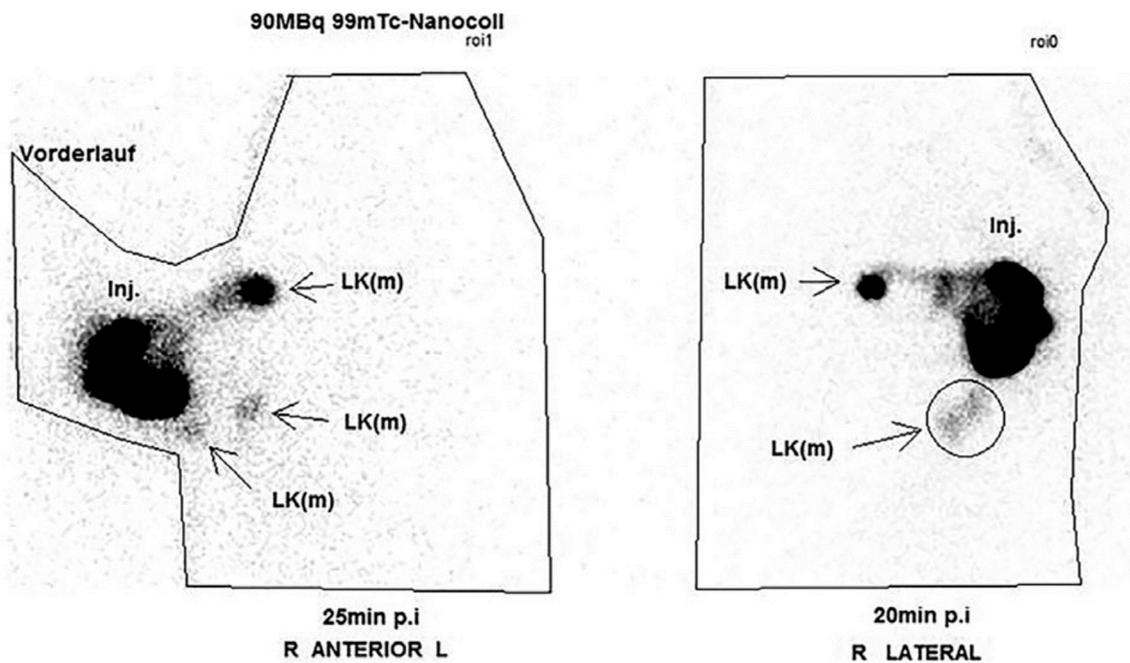


Abbildung 4: Präoperative Lymphoszintigrafie nach peritumorale Injektion von Technetium-99m (rechte Ellbogen Region, Anreicherung im rechten präskapularen und zwei axillaren LN) (Beer et al. 2018)

Die erfolgreiche Verwendung der LS wurde auch schon in der Veterinärmedizin mehrmals bei gesunden Hunden aufgezeigt (Nwogu et al. 2002, Pereira et al. 2008, Tuohy und Worley 2014, Wawroschek et al. 2003).

Balogh et al. haben in ihrer Studie die Praktikabilität der LS untersucht. Hierfür wurden 24 Hunde mit unterschiedlichen spontan aufgetretenen Tumoren in die Studie inkludiert. Von den 35 entfernten LN wurden 31 LN (89 %) mittels präoperativer LS gefunden, 34 (97 %) konnten intraoperativ mit einer Gammasonde detektiert werden, während nur 27 LN (77 %) mittels Methylenblau Injektion gefunden werden konnten (Balogh et al. 2002).

Auch die neuere Studie von Worley aus 2014 zeigt ebenfalls sehr gute Erfolge mit der Verwendung der LS. Worley hat eine Kombination aus prä- und intraoperativer LS und Methylenblau verwendet. Von 19 Hunden mit MCT wurde bei 18 Hunden präoperativ der SLN gefunden. Intraoperativ wurden bei allen 19 Hunden mittels Szintigrafie „hot“ SLNs detektiert, das zusätzlich verwendetes Methylenblau war bei 18 Hunden erfolgreich (Worley 2014).

In der Studie von Lurie et al. (2006) wurden erfolgreich bei 10/10 Hunden mit Hilfe der präoperativen Lymphoszintigrafie, SLNs gefunden (Lurie et al. 2006).

Eine erst kürzlich erschienene Studie von Randall et al. verzeichnete mit der intraoperativen Kombination von tragbarer Gammasonde und Methylenblau ein sehr gutes Ergebnis. Bei 20/20 Hunden (Szintigrafie) und bei 17/18 Hunden (Methylenblau) wurden SLNs erfolgreich detektiert (Randall et al. 2020).

Auch wenn diese Methode sehr vielversprechende Ergebnisse in der Human- und Veterinärmedizin aufweist, gibt es dennoch Einschränkungen aufgrund der radioaktiven Substanzen. Die Verwendung von radioaktivem Material ist in Anbetracht der hohen Sicherheitsvorkehrungen, welche Anwendung und Entsorgung betreffen, nur bestimmten Kliniken und Institutionen vorbehalten (Beer et al. 2018).

Darüber hinaus haben nur wenige veterinärmedizinische Kliniken die teure Ausstattung und Zugang zu radioaktiven Material und, auch wenn die radioaktive Exposition für das Personal gering ist, müssen dennoch gewisse Vorsichtsmaßnahmen gesetzt werden (Worley 2014).

2.4.5.1 SPECT und PET

Bei der konventionellen planaren Szintigrafie bewegt sich weder die Gammakamera noch der Patient, es werden in bestimmten Zeitintervallen Aufnahmen angefertigt, um die Radiopharmakon Verteilung zu beurteilen. Bei der Einzelphotonen-Emissions-Tomografie (Single photon emission computed tomography, SPECT) dreht sich eine rotationsfähige Gammakamera um den Patienten und nimmt zwei Ebenen auf, dadurch kann ein dreidimensionales Bild erstellt werden (Beckert 2012, Forstner 2011). Die Positronen Emissions Tomographie (PET) funktioniert nach einem anderen Prinzip. Hier wird, vereinfacht gesagt, der Glukosemetabolismus nach der Radiopharmakon Injektion gemessen. Maligne Zellen verbrauchen oftmals mehr Glukose als gesunde Zellen, dies wird durch die vermehrte Anreicherung des Pharmakons sichtbar (Heusner et al. 2009, Randall 2016).

Häufig kann die exakte anatomische Lage des SLN nicht bestimmt werden. Hierfür wird eine Kombination von SPECT/PET und der CT-LG als weitere Bildgebung eingesetzt (Forstner 2011, Naaman et al. 2016).

Trotzdem ist das PET/CT nicht sensitiv genug um Mikrometastasen zu detektieren; dies wurde in einer Studie durch die histologische Untersuchung der SLN nachgewiesen (Heusner et al. 2009).

Es gibt mehrere humanmedizinische Studien, welche den Unterschied der planaren Szintigrafie im Vergleich zum SPECT/CT untersucht haben. Darin konnte gezeigt werden, dass mit der planaren Szintigrafie in 72-94 % der Fälle die SLN nachgewiesen werden können, mit einer zusätzlichen SPECT/CT Bildgebung konnten 89-100 % der SLN detektiert

werden. Eine Einschränkung der Auffindbarkeit stellten diejenigen LN dar, die sich zu nahe an der Radiopharmakon injektionsstelle befanden (Forstner 2011).

Dennoch ist solch eine Ausstattung, wie auch der Zugang zu Radiopharmaka sehr teuer und nur wenigen Kliniken und Institutionen vorbehalten (Worley 2014).

2.4.6 SLN mapping mit Vitalfarbstoffen

Das SLN mapping mit Vitalfarbstoffen basiert auf der direkten Visualisierung der SLN intraoperativ, ohne ein zusätzliches Detektions Equipment (Beer et al. 2018). Das meist verwendete KM ist das Methylenblau, gefolgt vom Isosulfanblau und Patentblau, ebenfalls zur Verwendung kommen Fluoreszein Farbstoffe (Beer et al. 2018, Randall et al. 2020, Wells et al. 2006, Worley 2014).

Nach der peritumoralen Injektion vom Farbstoff wie z. B. Methylenblau, kommt es innerhalb von 5-10 Minuten zur Blaufärbung der afferenten Lymphbahnen und der SLNs, welche somit direkt unter der Haut sichtbar werden (Abbildung 5) (Worley 2014).

In der Humanmedizin hat sich die alleinige Verwendung von Methylenblau als nicht ausreichend erwiesen, wie in zwei Reviews berichtet wird (Kim et al. 2006, Niebling et al. 2016). Mit einer Identifikationsrate von 83-85 % ist die Erfolgsrate der Methylenblau Methode relativ niedrig. Im Vergleich dazu zeigte die alleinige Verwendung von Radionukliden eine Erfolgsrate von 89,2-94 % und die Kombination beider Methoden eine Erfolgsrate von 92-99 %. Aufgrund dieser Ergebnisse wird empfohlen, die Vitalfarbstoffe nur als zusätzliches Tool zu den radioaktiven Tracern zu verwenden (Niebling et al. 2016).

Des Weiteren kam Balogh et al. in einer Studie zu einem ähnlichen Ergebnis. Es wurde eine geringe Sensitivität bei der alleinigen Applikation von Methylenblau festgestellt, demnach empfahlen die Autoren eine Kombination von Tc-99m und Methylenblau (Balogh et al. 2002).

Dem gegenüber stehen die Studien Ergebnisse von Worley, Randall, Brissot und Edery, welche gute Erfolge mit Hilfe von Methylenblau aufweisen. Worley hat bei der Verwendung von Methylenblau, bei 18/19 Hunden blaue SLNs entfernt (Worley 2014). Infolgedessen beschreibt Worley, dass die alleinige Verwendung von Methylenblau möglich ist, jedoch steigt die Sensitivität wenn es in Kombination mit der Szintigrafie verwendet wird (Worley 2014).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch Randall, sie beschreibt ebenfalls mit der Verwendung von Methylenblau und Fluoreszein, bei 17/18 Hunden erfolgreich SLN gefunden zu haben (Randall et al. 2020).

Brissot und Edery haben eine Kombination von Methylblau und der RL bzw. CT-LG untersucht und dabei eine Übereinstimmung beider Verfahren bei der SLN suche mit 84,6 % (22/26) beschrieben (Brissot und Edery 2017).

Das SLN mapping mittels Vitalfarbstoffen scheint eine simple und kostengünstige Technik zu sein, welche kein zusätzliches Equipment benötigt (Beer et al. 2018).

Im Humanmedizin Bereich ist es bekannt, dass in ca. 0,4 % der Fälle allergische Reaktionen auftreten können, wie etwa Erytheme, Urtikaria und Symptome eines anaphylaktischen Schocks (Hunting et al. 2010, Kang et al. 2010). Es wurden ebenfalls bei der intradermalen Injektion von Methylblau Hautnekrosen beschrieben, jedoch nur in sehr seltenen Fällen (Bézu et al. 2011, Stradling et al. 2002).

Solche allergische Reaktionen wurden zum jetzigen Zeitpunkt beim Tier noch nicht beschrieben bzw. in einer Studie beobachtet, auch wenn die Anzahl der Probanden im Vergleich zur Humanmedizin sehr gering ist (Brissot und Edery 2017, Worley 2014).

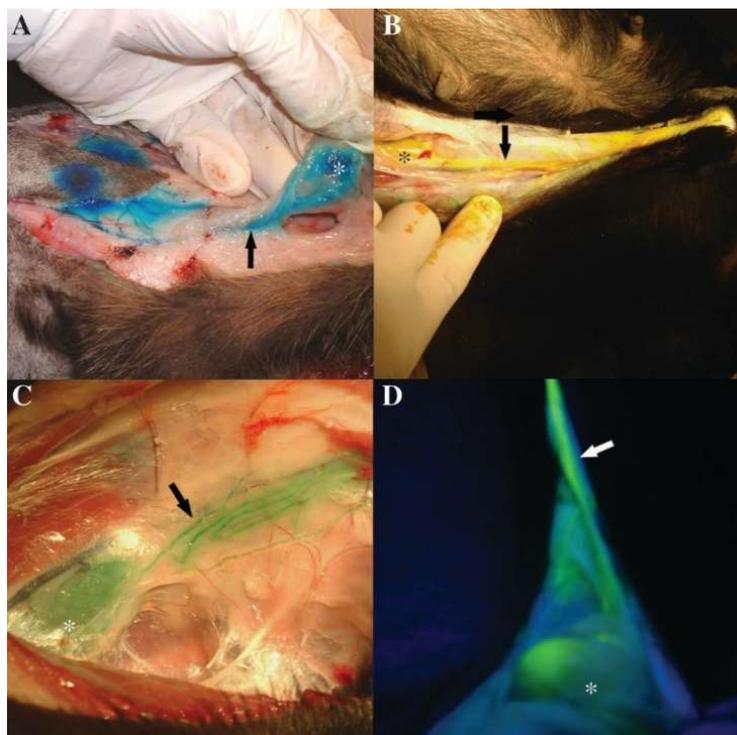


Abbildung 5: (A) intradermale Injektion von Patentblau, superfiizielle inguinale LN mit afferenten Lymphbahnen. (B) intradermale Injektion von Fluoreszein, popliteale LN mit afferenten Lymphbahnen. (C) Intradermale Injektion von Fluoreszein und Patentblau, axillare LN mit afferenten Lymphbahnen. (D) intradermale Injektion von Fluoreszein unter Beleuchtung, mit einer Wellenlänge von 365-nm ultravioletten Lichtquelle, popliteale LN mit afferenten Lymphbahnen (Wells et al. 2006)

2.5 Lymphknoten Chirurgie

Es gibt derzeit kein Standardprotokoll zur Entfernung von Lymphknoten welche zum Staging von Kopf und Hals Tumoren beim Hund verwendet werden. Wie bereits beschrieben sind die Palpation, wie auch die Zytologie die meistverwendeten Untersuchungsmethoden in der Veterinärmedizin, wobei beide Methoden nicht sehr zuverlässig sind (Green und Boston 2017, Williams und Packer 2003).

In mehreren Studien wurde ermittelt, dass die Palpation als alleinige Beurteilung der LN medizinisch ungenau ist (Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019). Williams und Packer haben 2003 in ihrer Studie orale maligne Melanome untersucht. 100 Fälle wurden mit einbezogen, bei 16/40 Hunden mit normal großen LN wurden histologisch Metastasen gefunden (Williams und Packer 2003). In einer weiteren Studie von Langenbach et al. (2001) wurde eine Sensitivität und Spezifität der klinischen Untersuchung der LN zur Vorhersage von Metastasen mit 60 % und 72 % ermittelt (Langenbach et al. 2001).

In der Humanmedizin ist man ebenfalls zu diesem Entschluss gekommen, hier wiesen 38 % der palpatorisch als normal befundenen LN histologisch Metastasen auf (Beer et al. 2018).

Darum empfiehlt sich als weiterer Untersuchungsschritt eine Zytologie der LN anzufertigen (Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019). Diese Empfehlung basiert auf früheren Studien, welche der Zytologie eine hohe Sensitivität und Spezifität mit 100 % und 96 % zusprachen (Langenbach et al. 2001). Jedoch widersprechen neuere Studien dieser Erkenntnis.

In zwei kürzlich durchgeführten Studien wurde eine Sensitivität von 64,3 – 81 % und eine Spezifität von 89,6 – 91 % ermittelt, für den Vergleich der Zytologischen Untersuchung mit der Histologischen Untersuchung (Fournier et al. 2018, Ku et al. 2017). Besonders bei Melanomen (63 %) und Sarkomen (67 %) war die Sensitivität schlecht, dennoch muss man erwähnen, dass die LN in ihrer Gesamtheit beurteilt und nicht nach Lokalisation unterteilt wurden (Fournier et al. 2018). Es zeigte sich ebenfalls eine Häufung von falsch negativen Zytologien bei oralen Melanomen. Möglicherweise könnte die schwierige Unterscheidung zwischen Melanophagen und Melanozyten eine Ursache dafür sein (Fournier et al. 2018, Grimes, Matz et al. 2017, Ku et al. 2017).

Bei der zytologischen Untersuchung besteht einerseits immer die Gefahr, dass man Mikrometastasen in den LN nicht entdeckt, da nicht – wie bei der histologischen Untersuchung - der ganze LN untersucht wird, andererseits liegen der Ln. parotidus und Ln. retroph. med. in tieferen Schichten und sind palpatorisch nur schwer zugänglich bzw. können nur mit Ultraschall Unterstützung beprobt werden (Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019).

Die histologische Untersuchung ist derzeit der Goldstandard für das Staging der Lymphknoten (Liptak und Boston 2019). Es gab auch schon früher Vermutungen, dass der Ln. retroph. med. eine bedeutende klinische Rolle für das Staging von Kopf und Hals Tumoren spielt (Smith 1995).

Smith (1995) hat schon früh eine chirurgische Methode beschrieben, um beim Hund alle Lymphzentren (Lnn. mandibulares, Ln. retroph. med. und Ln. parotideus) unilateral mittels eines Schnittes zu entfernen. Die Operation wurde an sechs Kadavern sowie an drei lebenden Patienten vollzogen, bei denen keine negativen Folgen beobachtet wurden. Ein Nachteil dieser Technik ist ein relativ extensiver Schnitt, welcher vom rostralen Aspekt des vertikalen Ohrkanales, ventral zum caudalen arcus zygomaticus bis zur Bifurkation der externen Jugularvene führt (Smith 1995). Aktuelle Studien im human- und veterinärmedizinischen Bereich haben gezeigt, dass Metastasen ebenfalls in den kontralateralen LN vorkommen können, insbesondere bei Tumoren im Kopf und Hals Bereich (Donaduzzi et al. 2014, Randall et al. 2020, Skinner et al. 2017). Skinner (2017) berichtete in seiner Studie, dass 62 % der Hunde Metastasen in den kontralateralen LN zeigten. In der Studie über das orale Plattenepithelkarzinom beim Menschen von Donaduzzi et al. (2014), lag die Häufigkeit von kontralateralen LN Metastasen bei bis zu 36 %.

Ein weiteres Problem der Methode von Smith ist der unilaterale Zugang, es wären also bilateral Schnitte notwendig, um ipsi- und kontralaterale LN zu entfernen. Diese Technik ist jedoch nicht praktisch anwendbar, da der Patient zusätzlich zur eigentlichen Tumorresektion noch beidseits lange Schnitte hätte und zudem intraoperativ auch in beide laterale Positionen umgelagert werden müsste, um ipsilateral und kontralateral die LN zu entfernen (Green und Boston 2017, Liptak und Boston 2019).

Ein erst kürzlich erschienenenes Paper beschreibt eine chirurgische Methode, welche mittels eines medianen Schnittes ventral am Hals die bilaterale Entfernung der Lnn. mandibulares und Lnn. retroph. med. bilateral beschreibt, (Green und Boston 2017). Um ein bestmögliches Staging der LN durchzuführen, ist es laut den Autoren die optimale Technik um mehrere LN ipsi- und kontralateral gleichzeitig zu entfernen, ohne mehrere Zugänge zu setzen. Gleichzeitig ermöglicht es der ventrale cervikale Schnitt bei Bedarf Rummel tourniquets um die Arteria carotis zu setzen (Green und Boston 2017). Die Gefahr von starken Blutungen ist bei Operationen im Kopf und Hals Bereich durchaus hoch und daher kann der Einsatz der Rummel tourniquets sehr hilfreich sein. Rummel tourniquets sind elastische Bänder welche um Arterien und Venen gesetzt werden, um eine induzierte Ischämie zu erzeugen (Farlex Partner Medical Dictionary 2012).

Diese chirurgische Methode zur LN Entfernung sollte laut Autoren unmittelbar vor der eigentlichen Tumorresektion innerhalb derselben Operationen stattfinden, was zu Zeitersparnis und damit zur Schonung des Patienten führt (Green und Boston 2017).

In der Operationsmethode von Green und Boston wird der Ln. parotideus nicht mit entfernt, da er durch den ventralen Schnitt nicht zugänglich ist. Green und Boston (2017) sind der Meinung, dass das tributäre Gebiet des Ln. parotideus im Vergleich zu den anderen Kopf LN nicht von derart signifikantem Interesse ist um ein zusätzliches chirurgisches Trauma durch einen zusätzlichen Schnitt zu setzen, auch weil der Ln. parotideus seine Lymphe in den Ln. retroph. med. drainiert. Eine Ausnahme stellt ein Tumor dar, der sich in der Nähe des Ln. parotideus befindet oder in einem präoperativen CT verändert bzw. vergrößert dargestellt wird (Green und Boston 2017).

Eine relativ neue Studie von 2018 untersuchte die OP Methoden der ventralen cervikalen (Green und Boston 2017) und bilateralen lateralen Schnitfführung (Smith 1995) zur Entfernung der Lnn. mandibulares und Lnn. retroph. med. (Wainberg et al. 2018). Der laterale Zugang von Smith wurde modifiziert, indem die Kadaver in dorsaler Lage positioniert wurden und nur der Ln. mandibularis und retroph. med. entfernt wurden. Acht gut ausgebildete Chirurgen führten die zwei verschiedenen Techniken an 16 Kadavern durch. 62,5 % präferierten den ventralen cervikalen Zugang wegen der guten Visualisierung der Anatomie und dem guten Zugang zu den LN, 37,5 % präferierten den bilateral lateralen Zugang. Man ist zum Schluss gekommen, dass der laterale Zugang zur alleinigen Lymphadenektomie der Lnn. mandibulares zu bevorzugen ist, werden jedoch alle vier LN entfernt, wird aufgrund der besseren anatomischen Visualisierung und der guten Zugänglichkeit der LN der cervikale Zugang empfohlen (Wainberg et al. 2018).

Aufgrund dessen, dass der Ln. parotideus nur mit minimaler Wahrscheinlichkeit betroffen ist, wenn die Lnn. mandibulares und retroph. med. unauffällig sind, wurde er in der Studie von Wainberg et al. nicht untersucht (Herring et al. 2002).

3 Methoden und Material

3.1 Literaturrecherche

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wie Pubmed, Scopus, Google Scholar, CAB Direkt, sowie im Bibliothekskatalog der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Mit Hilfe der Suchmaschinen wurden Dissertationen, Publikationen und Reviews, in englischer und deutscher Sprache gesucht. Die Themengebiete nach welchen gesucht wurde, umfassten die drei häufigsten oralen Tumoren beim Hund (Melanom, Plattenepithelkarzinom, Fibrosarkom). Die darauffolgende speziellere Suche beschäftigte sich mit der Lymphknoten Metastasierung, dem Ln. retropharyngealis med. und im Detail mit der SLN Diagnostik. Die Literatursuche beschränkte sich auf Publikationen welche nach 2000 erschienen und sich mit dem Staging von LN durch FNA und SLN Diagnostik beschäftigt haben.

Um alle relevanten Studien für die Fragestellung zu identifizieren, erfolgte die Selektion in zwei weiteren Schritten. Im zweiten Schritt wurde eine Auswahl anhand der Abstracts vorgenommen. Erst danach erfolgte die Lesung der Volltexte um eine weitere Auswahl zu treffen. Zur Vervollständigung der Suche wurden die angebotenen *related articles* sowie die Referenzen in den Studien ebenfalls berücksichtigt.

Der Zeitraum der Literaturrecherche erstreckte sich von Anfang Mai bis September 2019. In der nachstehenden Tabelle 2 sind die Kriterien der Literatursuche zusammengefasst.

Tabelle 2: Kriterien der Literatursuche

Parameter	Kriterien
Suchmaschinen	Pubmed Medline/Ovid Scopus Google Scholar CAB Direkt Bibliothekskatalog der Veterinärmedizinischen Universität Wien
Suchbegriffe	Tumors of head and neck Tumors of head and neck dog

	<p>Oral tumor dog</p> <p>Canine oral tumor</p> <p>Oral Melanoma dog</p> <p>Canine oral Melanoma</p> <p>Melanoma dog</p> <p>Oral squamos cell carcinoma dog</p> <p>Canine oral squamos cell carcinoma</p> <p>Oral fibrosarcoma dog</p> <p>Canine oral fibrosarcoma</p> <p>Ln. retropharyngealis med. dog</p> <p>Ln. retropharyngealis med.</p> <p>Sentinel lymph node dog</p> <p>SLN mapping</p> <p>SLN mapping tumor of head and neck</p> <p>SLN mapping oral tumors</p> <p>Metastases oral tumors</p> <p>Metastases oral tumors dog</p> <p>Lymph node cytology</p> <p>Lymph node cytology head and neck</p> <p>Lymph node staging</p> <p>Regional lymph node staging</p> <p>Regional lymph node staging head and neck</p>
Erweiterte Suche	<p>Suche unter <i>related articles</i></p> <p>Suche unter Referenzen in ausgewählten Studien</p>
Zeitraum der Literaturrecherche	Mai – September. 2019
Sprache	Englisch, Deutsch

Durch die Lesung der Abstracts wurde in einem ersten Schritt entschieden, ob die Studien relevant sind, oder exkludiert werden. Exkludiert wurden Studien, welche nur den Abstract veröffentlicht hatten und somit keine Volltexte verfügbar waren, oder die Volltexte nicht in englischer oder deutscher Sprache verfügbar waren. Des Weiteren wurden ex vivo Studien wie auch Laborstudien an gesunden Tieren nicht inkludiert.

Studien welche nur Katzen untersucht haben, wurden ebenfalls exkludiert, da sich diese Diplomarbeit nur auf Hunde beschränkt, inkludiert wurden jedoch Studien in welchen Hunde und Katzen untersucht wurden. Nachdem sich diese Diplomarbeit hauptsächlich mit oralen Tumoren auseinandersetzt, wurden Studien welche keine Kopf -und Hals Tumore untersuchten ebenfalls exkludiert. Die Hypothese der Diplomarbeit bezieht sich im Detail auf die Lnn. retroph. med., weshalb Studien welche nur Lnn. mandibulares untersuchten, nicht inkludiert wurden.

Anhand dieser Kriterien wurde eine erste Selektierung vorgenommen, die zweite Selektierung fand dann nach dem Lesen der Volltexte statt, da sich häufig erst im Laufe des Lesens der Texte herausstellte, dass diese für die Aufnahme in die Studie nicht geeignet waren. Insgesamt wurden 31 Studien zur Volltextlesung herangezogen, davon wurden 14 Studien inkludiert.

Im nachstehenden Flussdiagramm (Abbildung 6) wird noch einmal detailliert die Literaturrecherche dargestellt.

3.1.1 Flussdiagramm

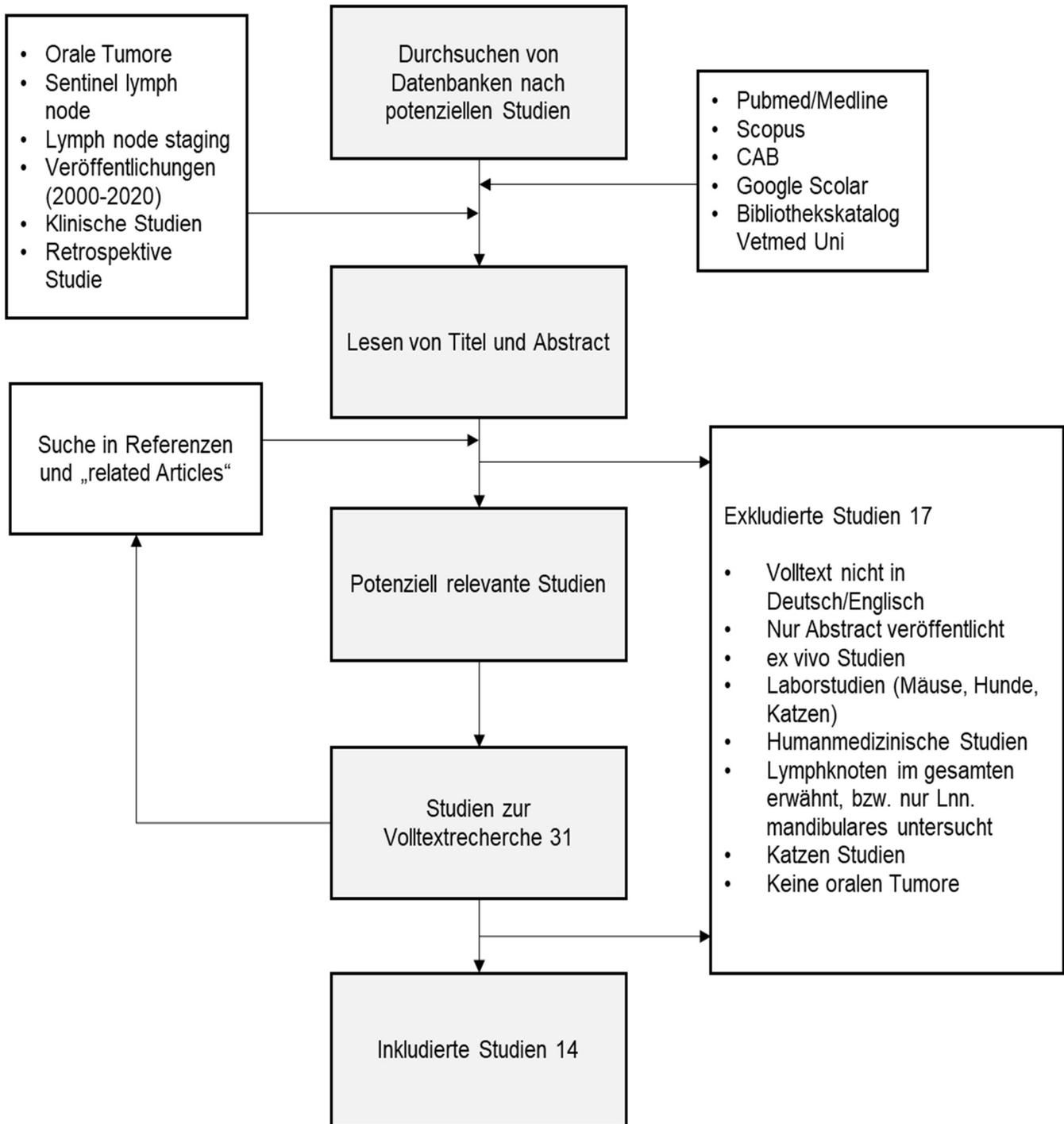


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Studienrecherche

3.2 Evidenzkriterien

Um die Wertigkeit, Validität und klinische Relevanz der Studien zu beurteilen, erfolgte die Einteilung nach der Evidenzklasseneinteilung der Cochrane Musculoskeletal Group, publiziert von SANTESSO et al. (2006). Die Gliederung umfasst vier Klassen, Platin, Gold, Silber und Bronze. Die Studien werden nach folgenden Kriterien beurteilt: Gruppengröße, Randomisierung, Verblindung, Nachuntersuchungen, Geheimhaltung von Anweisungen, sowie Fallberichte und Expertenmeinungen.

Jedoch gestaltet sich die Einteilung der veterinärmedizinischen Publikationen nach den Evidenzkriterien von Santesso recht komplex. Die Studien Designs unterscheiden sich häufig stark von denen der Humanmedizin. Dementsprechend fallen die Evidenzklassen relativ niedrig aus.

Im Vergleich zur Humanmedizin ist es in der Veterinärmedizin nicht immer möglich, einen großen Pool an Patienten zur Verfügung zu haben, deshalb gibt es auch häufig keine Kontrollgruppen bzw. Randomisierungen.

Die Teilnahme von Patienten an Kontrolluntersuchungen, war für die Fragestellung dieser Arbeit nicht von Bedeutung. In den inkludierten Studien wurde daher nicht auf Nachbehandlungen eingegangen.

Geheimhaltungen der Behandlungsanweisung in Studien sind nach derzeitigem Wissen in der Veterinärmedizin nicht üblich. Es wurde aber trotzdem in die Beurteilung miteinbezogen, um eine objektive und unvoreingenommene Beurteilung erstellen zu können.

In der darauffolgenden Tabelle 3 werden die Evidenzkriterien nach Santesso aufgeschlüsselt.

Tabelle 3: Evidenzklassen nach Santesso et al. (Beer 2015, Maxwell et al. 2006, Santesso et al. 2006, Trügler 2010)

Evidenzklassen	Studiendesign
PLATIN	<p>Eine veröffentlichte systematische Literaturübersicht, mit mindestens zwei individuellen, kontrollierten Studien, welche folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 50 Patienten pro Gruppe • blinde Auswahl von Patienten und Untersucher • Teilnahme von mehr als 80% der Patienten an den Nachfolgeuntersuchungen (nach Ende der Therapie) • Geheimhaltung der Behandlungsanweisung
GOLD	<p>Mindestens eine kontrollierte, randomisierte Studie, die folgende Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 50 Patienten pro Gruppe • blinde Auswahl von Patienten und Untersucher • Teilnahme von mehr als 80% der Patienten an den Nachfolgeuntersuchungen (nach Ende der Therapie) • Geheimhaltung der Behandlungsanweisung
SILBER	<ul style="list-style-type: none"> • randomisierte Studie, die die genannten Kriterien von Platin und Gold nicht erfüllt • nicht- randomisierte Kohortenstudien mit Kontrollgruppe, die keine Therapie erhält • mindestens eine hochwertige, kontrollierte, klinische Fallstudie • „head to head“- Vergleich- Vergleich von 2 Gruppen, ohne Kontrollgruppe, mit einer relativen Differenz der Ergebnisse von mind. 20%
BRONZE	<ul style="list-style-type: none"> • mindestens eine hochwertige, klinische Fallstudie ohne Kontrollgruppe • inklusive einfacher Vorher-Nachher Studien, bei denen der Patient als eigene Kontrolle dient • Expertenmeinung basierend auf klinischer Erfahrung

3.3 Kriterien der Datenaufarbeitung

Tumorart

In den Studien kommen verschiedene Tumorarten vor, für die Datenaufarbeitung werden alle Tumore, die sich am Kopf und Hals befinden inkludiert. Für die Auswertung wurden sie in Gruppen zusammengefasst, um eine bessere Übersicht zu schaffen.

Melanome wurden in zwölf Studien (Brissot und Edery 2017, Fournier et al. 2018, Grimes et al. 2019, Grimes, Matz et al. 2017, Grimes, Secrest et al. 2017, Herring et al. 2002, Langenbach et al. 2001, Lurie et al. 2006, Odenweller et al. 2019, Randall et al. 2020, Skinner et al. 2017, Skinner et al. 2018) untersucht, Plattenepithelkarzinome waren in zehn Studien (Brissot und Edery 2017, Fournier et al. 2018, Grimes et al. 2019, Herring et al. 2002, Langenbach et al. 2001, Lurie et al. 2006, Odenweller et al. 2019, Randall et al. 2020, Skinner et al. 2017, Skinner et al. 2018) und Fibrosarkome in acht Studien (Brissot und Edery 2017, Fournier et al. 2018, Grimes, Secrest et al. 2017, Herring et al. 2002, Langenbach et al. 2001, Lurie et al. 2006, Odenweller et al. 2019, Randall et al. 2020) vertreten. Alle anderen Tumorarten wie etwa Mastzelltumore oder Osteosarkome wurden zusammengefasst und unter „andere Tumore“ kategorisiert.

Tumorlokalisation

Die Lokalisation der Tumore ist ein wichtiger Parameter, welcher in die Auswertung miteinbezogen wurde. Es werden ausschließlich orale Tumore sowie Kopf und Hals Tumore berücksichtigt, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Welche Lymphzentren betroffen sind, hängt stark von der Lokalisation der Tumore, der Tumorgröße und der Metastasierungsrate ab. Die Tumorlokalisation wurde in zwei Kategorien eingeteilt, da es teilweise keine eindeutige Beschreibung der Lokalisation gab. Einerseits die Tumore der Maulhöhle, andererseits Kopf und Hals Tumore. Elf Studien untersuchten Maulhöhlen Tumore, davon behandelte nur eine Studie von Grimes et al. (2019) ausschließlich orale Tumore. Zehn Studien beschrieben orale Tumore sowie Kopf und Hals Tumore, bei drei Studien (Langenbach et al. 2001, Rossi et al. 2018, Worley 2014) wurden ausschließlich Kopf und Hals Tumore untersucht.

Staging TNM

Bei der Aufarbeitung von onkologischen Fällen, wird als erster Schritt ein Staging vorgenommen, um einen Überblick über den Tumorstatus zu erlangen und eine Prognose stellen zu können. Hierfür wird das TNM System der WHO als Richtwert verwendet, T (Größe

des Tumors), N (regionale Metastasen) und M (Fernmetastasen). Für die Auswertung wurde zusammengefasst, in welchen Studien ein Staging der Patienten durchgeführt wurde und bei welchen nicht, teilweise gab es auch einige Unterschiede im Staging System.

In neun Studien (Brissot und Edery 2017, Grimes et al. 2019, Grimes, Matz et al. 2017, Herring et al. 2002, Langenbach et al. 2001, Lurie et al. 2006, Rossi et al. 2018, Skinner et al. 2017, Worley 2014) wurde ein Staging durchgeführt und teilweise auch beschrieben, häufig wurden Blutuntersuchungen, Thorax Röntgen oder eine CT angefertigt, sowie eine FNA der reg. LN. Nicht in allen Studien wurde genau angegeben, welche Untersuchungen vorgenommen wurden, teilweise unterscheiden sich diese auch. Bei den verbleibenden fünf Studien (Fournier et al. 2018, Grimes, Secrest et al. 2017, Odenweller et al. 2019, Randall et al. 2020, Skinner et al. 2018) wurden keinerlei Angaben getätigt bzw. nur ein mangelhaftes Staging durchgeführt.

Lymphknoten Beurteilung

Die Beurteilung der Lymphknoten ist für die Fragestellung wichtig. Hier wurde die LN Vergrößerung und die Metastasierung berücksichtigt, da diese Parameter in den Studien ohne SLN mapping untersucht wurden.

LN Vergrößerung

Dieser Wert hat eine gewisse Einschränkung, da die Vergrößerung nur bei oberflächlich gelegenen, gut zugänglichen LN beurteilt werden kann. Im Kopfbereich sind das die Lnn. mandibulares, welche tastbar sind und bei der klinischen Untersuchung eines Tumor Patienten palpiert werden. In vier Studien (Fournier et al. 2018, Grimes, Matz et al. 2017, Herring et al. 2002, Langenbach et al. 2001) wurden die Lnn. mandibulares palpiert, sowie eine Vergrößerung einzelner LN festgestellt. In den restlichen zehn Studien wurde dieser Parameter nicht in die Studie miteinbezogen.

LN Metastasierung

Um einen Gesamtüberblick über die Metastasierung in die regionalen LN zu erlangen ist dies ein entscheidender Wert. Hierfür werden die histologischen Untersuchungen aus den Studien herangezogen, welche in den meisten Studien als Kontrolle dienen.

Nur in einer Studie von Grimes und Secrest (2017) wurde keine zytologische oder histologische Untersuchung der LN vorgenommen, somit gab es keinen Status zur Metastasierung.

Sentinel lymph node

Die SLN Identifizierung bezieht sich nur auf sechs Studien (Brissot und Ederly 2017, Grimes, Secrest et al. 2017, Lurie et al. 2006, Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018, Worley 2014) welche auch mit SLN mapping gearbeitet haben, da in den übrigen Studien zwar die Metastasierung in regionale LN untersucht wurde, jedoch nicht die Wächterlymphknoten. In allen sechs Studien wurden SLN erfolgreich identifiziert. Die genaueren Ergebnisse werden in späteren Tabellen erläutert.

Diagnostische Methoden

In den Studien welche SLN mapping Verfahren angewendet haben, wurden verschiedenste diagnostische Methoden untersucht, um festzustellen, ob sich Metastasen in den regionalen LN befinden. Um einen Gesamtüberblick der Methoden zu erlangen, werden diese zusammengefasst und separat behandelt.

Für eine erste Datenaufarbeitung wurde eine Übersichtstabelle (Tabelle 4) erstellt, in der die zuvor erwähnten Kriterien zusammengefasst wurden.

In Tabelle 4 wird für jede inkludierte Studie ein Gesamtüberblick über die Tumorarten, die Lokalisation wie auch das Staging der Lymphknoten dargestellt.

Tabelle 4: Übersichtstabelle mit Tumorart, Lokalisation, LN Staging

Studie	Melanom	PEK	FS	andere Tumore	Lokalisation- Maulhöhle	Lokalisation- Kopf- und Hals	Staging TNM	SLN Identifizierung	LN Vergrößerung	LN Metastasen
Brissot, H. N.; Edery, E. G. 2017	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Fournier Q. et al. 2018	x	x	x	x	x	x			x	x
Grimes, Janet A.; Matz, Brad M. et al. 2017	x				x	x	x		x	x
Grimes, Janet A.; Mestrinho, Lisa A. et al. 2019	x	x			x		x			x
Grimes, Janet A.; Secrest, Scott A. et al. 2017	x		x	x	x	x		x		
Herring, Erin S. et al. 2002	x	x	x	x	x	x	x		x	x
Langenbach, Anke et al. 2001	x	x	x	x		x	x		x	x
Lurie, David M. et al. 2006	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Randall, Elissa K. et al. 2020	x	x	x	x	x	x		x		x
Rossi, Federica et al. 2018				x		x	x	x		x
Skinner, O. T. et al. 2018	x	x		x	x	x				x
Skinner, O. T. et al. 2017	x	x		x	x	x	x			x
Worley, Deanna R. 2014				x		x	x	x		x
Odenweller, Patrick H. et al. 2019	x	x	x	x	x	x				x

4 Ergebnisse

4.1 Inkludierte Studien

Es wurden vierzehn Studien, welche verschiedene Methoden des SLN mapping und der Lymphknoten Metastasierung untersuchten, in die Auswertung inkludiert. Sieben Studien sind prospektiv und sieben Studien sind retrospektiv designed. In den Studien werden verschiedenste Techniken des SLN mapping angewandt. In sieben Studien wurde die Zytologie in Kombination mit der histologischen Untersuchung der Lymphknoten verwendet. Diese Methoden sind zwar keine Wächterlymphknoten Untersuchungen im eigentlichen Sinn, da es nicht darum geht den ersten LN zu finden, in welchen der Tumor drainiert, sondern es wurden die LN lediglich auf das Vorhandensein von Metastasen untersucht. In vier Studien wurde mittels dieser Kombination (Zytologie und Histologie) die Metastasierung untersucht (Fournier et al. 2018, Grimes, Matz et al. 2017, Herring et al. 2002, Langenbach et al. 2001). Bei drei Studien wurde nur eine histologische Untersuchung nach einer Lymphadenektomie durchgeführt, ohne vorhergegangene Zytologie (Grimes et al. 2019, Odenweller et al. 2019, Skinner et al. 2017). Eine Studie beschäftigte sich mit der diagnostischen Genauigkeit von kontrastmittelgestützter Computertomographie (Skinner et al. 2018). Skinner et al (2018) wollten in ihrer Studie eine Methode für die Auffindung von LN Metastasen untersuchen, indem sie die Lymphknoten Ränder und Absorption bzw. Anreicherung mit Kontrastmittel im CT beurteilt haben.

Sechs der vierzehn Studien beschäftigten sich intensiv mit dem SLN mapping und teilweise wurden Techniken miteinander verglichen (Brissot und Edery 2017, Grimes, Secret et al. 2017, Lurie et al. 2006, Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018, Worley 2014). Brissot und Edery (2017) verwendeten in ihrer Studie die Methode der indirekten Lymphographie (IL), mit Jodöl als Kontrastmittel und Röntgen oder CT als Bildgebendes Verfahren. Zusätzlich haben sie eine zweite Studie mit Methylenblau Injektion durchgeführt. Auch in den Studien von Grimes et al. (2017), Randall et al. (2020) und Rossi et al. (2018) wurde die indirekte CT Lymphographie verwendet, um Wächterlymphknoten ausfindig zu machen, wobei Randall et al. (2020) zum Vergleich auch einen Lymphoszintigraphie und ein intraoperatives SLN mapping mit Methylenblau und Fluoreszein durchgeführt hat. Als einzige Studie mit dieser SLN mapping Methode, wollte Lurie et al. (2006) eine minimal invasive Kontrastgestützte Ultraschall Technik zur Identifizierung von SLN erproben, zum Vergleich wurde ebenfalls – wie auch in den anderen genannten Studien - eine Lymphoszintigraphie durchgeführt. In der Untersuchung von Worley (2014) wurde die Lymphoszintigraphie in Kombination mit Methylenblau als SLN mapping Methode angewandt.

In der nachstehenden Tabelle 5 findet sich eine kurze Zusammenfassung über den Inhalt der Studien.

Tabelle 5: Inkludierte Studien mit inhaltlicher Kurzbeschreibung

Studie	Inhalt
<p>Brissot, H. N.; Edery, E. G.</p> <p>Use of indirect lymphography to identify sentinel lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours</p> <p>Vet Comp Oncol. 2017 Sep;15(3):740-753.</p>	<p>Eine prospektive klinische Studie, wurde anhand von 29 Hunden die 30 Tumore erstellt. Es wurde eine SLN mapping vorgenommen mittels indirekter Lymphographie (IL) mit Jodöl, zusätzlich wurde an 25 Hunden eine Methylenblau Studie durchgeführt. Es gab 25 Primärtumore und fünf Narben welche noch Restgewebe vom Primärtumor aufwiesen.</p>
<p>Fournier, Quentin; Cazzini, Paola; Bavcar, Spela; Pecceu, Evi; Ballber, Clara; Elders, Richard</p> <p>Investigation of the utility of lymph node fine-needle aspiration cytology for the staging of malignant solid tumors in dogs</p> <p>Vet Clin Pathol. 2018 Sep;47(3):489-500.</p>	<p>Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Sensitivität und Spezifität von FNAB zu bewerten, sowie die Signifikanz von nicht -diagnostischer Zytologie bei Staging von Tumoren. Das zweite Ziel war es die Prävalenz von multiplen Knotenmetastasen zu erfassen.</p>
<p>Grimes, Janet A.; Matz, Brad M.; Christopherson, Pete W.; Koehler, Jey W.; Cappelle, Kelsey K.; Hlusko, Katelyn C.; Smith, Annette</p> <p>Agreement between cytology and histopathology for regional lymph node metastasis in dogs with melanocytic neoplasms</p> <p>Vet Pathol. 2017 Jul;54(4):579-587.</p>	<p>In der retrospektiven Studie wurden die Zytologie und Histologie von 32 Lymphknoten von 27 Hunden verglichen, bei denen ein melanozytärer Tumor diagnostiziert wurde. Sieben Hunde hatten einen Hauttumor, ein Hund hatte zwei Hauttumore an verschiedenen Stellen und 19 Hunde hatten orale Tumore.</p>
<p>Grimes, Janet A.; Mestrinho, Lisa A.; Berg, John; Cass, Sarah; Oblak, Michelle L.; Murphy, Susan; Amsellem, Pierre M.; Brown, Penny; Hamaide, Annick; Matz, Brad M.</p> <p>Histologic evaluation of mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes during staging of oral malignant melanoma and squamous cell carcinoma in dogs</p> <p>J Am Vet Med Assoc. 2019 Apr 15;254(8):938-943.</p>	<p>In dieser Studie wurden retrospektiv Fälle von Hunden mit OMM und OSCC gesammelt, welche entweder eine uni- oder bilaterale Entfernung der Lnn. mandibulares und des Ln. retroph. med. hatten. Inkludiert in diese Studie wurden 27 Hunde mit OMM und 21 Hunde mit OSCC. Von den Hunden mit OMM hatten 10 (37 %) Hunde LN Metastasen, bei den Hunden mit OSCC waren es 6 (29 %). Metastasen in den hatten Ln. retroph. med. 13/16 Hunde und 3 davon ohne gleichzeitige Metastasen in den Lnn. mandibulares.</p>

<p>Grimes, Janet A.; Secrest, Scott A.; Northrup, Nicole C.; Saba, Corey F.; Schmiedt, Chad W.</p> <p>Indirect computed tomography lymphangiography with aqueous contrast for evaluation of sentinel lymph nodes in dogs with tumors of the head</p> <p>Vet Radiol Ultrasound. 2017 Sep;58(5):559-564.</p>	<p>In dieser prospektiven Studie beschäftigten sich die Studienleiter mit der Frage in wie weit es möglich ist, mittels CT-Lymphangiographie erfolgreich SLN zu identifizieren. Hierfür wurden 18 Hunde ausgewählt welche Tumore am Kopf aufwiesen.</p>
<p>Herring, Erin S.; Smith, Mark M.; Robertson, John L.</p> <p>Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats</p> <p>J Vet Dent. 2002 Sep;19(3):122-6.</p>	<p>Es wurde retrospektiv an 31 Tieren, (28 Hunde, drei Katzen) welche verschiedene orale und maxillofaziale Tumore hatten, ein Lymphknoten Staging durchgeführt. An 25 Patienten wurden chirurgisch die drei Hauptlymphzentren des Kopfes (Lc. mandibularis, retropharyngeal und parotideal) entfernt und untersucht. Es wurde die klinische Untersuchung, Zytologie und Histologie verglichen.</p>
<p>Langenbach, Anke; McManus, Patricia M.; Hendrick, Mattie J.; Shofer, Frances S.; Sorenmo, Karin U.</p> <p>Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors</p> <p>J Am Vet Med Assoc. May 1, 2001, Vol. 218, No. 9, Pages 1424-1428</p>	<p>In dieser prospektiven Studie wollte man die Sensitivität und Spezifität von klinischen Untersuchungen, FNAB (Feinnadelaspirationsbiopsie) und Core-Biopsien von regionalen Lymphknoten von Tieren mit verschiedenen Tumoren bestimmen.</p>
<p>Lurie, David M.; Seguin, Bernard; Schneider, Philip D.; Verstraete, Frank J.; Wisner, Erik R.</p> <p>Contrast-assisted ultrasound for sentinel lymph node detection in spontaneously arising canine head and neck tumors</p> <p>Invest Radiol. 2006 Apr;41(4):415-21.</p>	<p>Diese prospektive Studie beschäftigte sich mit einer minimal invasiven Kontrastultraschall-Technik zur Detektion von SLN, vergleichsweise wurde bei allen 10 Hunden auch eine Szintigraphie (Injektion von TC-99m-Schwefelkolloid) durchgeführt.</p>

<p>Randall, Elissa K.; Jones, Matthew D.; Kraft, Susan L.; Worley, Deanna R.</p> <p>The development of an indirect CT lymphography protocol for sentinel lymph node detection in head and neck cancer and comparison to other sentinel lymph node mapping techniques</p> <p>Vet Comp Oncol. 2020 Mar 5.</p>	<p>Die Studienleiter wollten mit dieser prospektiven Studie ein Protokoll zur SLN Erkennung mittels indirekter CT-Lymphographie entwickeln. Es wurde ein Vergleich zur Lymphoszintigrafie und Methylenblau Injektion durchgeführt. Die Studie wurde an 18 Hunden mit verschiedenen Tumoren an Kopf und Hals durchgeführt. Die Studie wurde in 2 Phasen eingeteilt. 1. Phase: indirekte CT-LG mit Injektion von Kontrastmittel direkt in den Tumor. 2. Phase: indirekte CT-LG mit Injektion von Kontrastmittel in vier Quadranten um den Tumor. Danach wurde das Radiopharmakon (Technetium Schwefelkolloid) injiziert (ebenso in vier Quadranten). Fünf Minuten vor der OP wurde der Farbstoff injiziert (in vier Quadranten), während der OP wurde das Radiopharmakon mit einer Gamma-sonde verfolgt.</p>
<p>Rossi, Federica; Körner, Maximilian; Suárez, José; Carozzi, Gregorio; Meier, Valeria S.; Roos, Malgorzata; Rohrer Bley, Carla</p> <p>Computed tomographic-lymphography as a complementary technique for lymph node staging in dogs with malignant tumors of various sites</p> <p>Vet Radiol Ultrasound. 2018 Mar;59(2):155-162.</p>	<p>Das Ziel dieser prospektiven Studie war es, mittels CT-Lymphographie eine einfache, effektive und nicht invasive Untersuchungsmethode für den Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung zu etablieren. Hierfür wurden 54 Hunde mit verschiedenen soliden Tumoren untersucht.</p>
<p>Skinner, O. T.; Boston, S. E.; Giglio, R. F.; Whitley, E. M.; Colee, J. C.; Porter, E. G.</p> <p>Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography for assessment of mandibular and medial retropharyngeal lymph node metastasis in dogs with oral and nasal cancer</p> <p>Vet Comp Oncol. 2018 Dec;16(4):562-570.</p>	<p>Der Zweck dieser retrospektiven Studie war es, die diagnostische Genauigkeit der CT bei Metastasen in den Lnn. mandibulares und retroph. med., bei oralen und nasalen Tumoren zu beurteilen. Für diese Studie wurden 40 Hunde welche 41 verschiedene orale und nasale Tumore hatten inkludiert. Die Kriterien um an der Studie teilzunehmen waren, eine histologische Diagnose des Tumors, eine Kontrast-anreichernde CT, bilaterale Lymphadenektomie von mandibulären und medialen retropharyngealen Lymphknoten.</p>

<p>Skinner, Owen T.; Boston, Sarah E.; Souza, Carlos H. de M.</p> <p>Patterns of lymph node metastasis identified following bilateral mandibular and medial retropharyngeal lymphadenectomy in 31 dogs with malignancies of the head</p> <p>Vet Comp Oncol. 2017 Sep;15(3):881-889.</p>	<p>In dieser retrospektiven Studie wurde die Metastasierung in die Lnn. mandibularen und retroph. med bei Hunden mit Kopftumoren untersucht. Hierfür wurden 31 Hunde mit Kopf Tumoren herangezogen und eine Lymphadenektomie von beiden genannten LN durchgeführt.</p>
<p>Worley, Deanna R.</p> <p>Incorporation of sentinel lymph node mapping in dogs with mast cell tumours: 20 consecutive procedures</p> <p>Vet Comp Oncol. 2014 Sep;12(3):215-26.</p>	<p>Es handelt sich um eine prospektive Studie. Die Hypothese der Studie war, dass bei Hunden mit Mastzelltumoren bei welchen ein SLN mapping durchgeführt wurde, diese Auswirkungen auf die bereits empfohlene Therapie haben würde. Es wurde bei 19 Hunden mit 20 Mastzelltumoren ein SLN mapping mittels LS durchgeführt. Präoperativ und intraoperativ wurde eine regionale LS durchgeführt, wobei das Technetium in vier Quadranten um den Tumor injiziert wurde. Bevor der Patient in die OP ging wurde zusätzlich noch Methylenblau injiziert (gleicher Vorgang wie beim Technetium).</p>
<p>Odenweller, Patrick H.; Smith, Mark M.; Taney, Kendall G.</p> <p>Validation of regional lymph node excisional biopsy for staging oral and maxillofacial malignant neoplasms in 97 dogs and 10 cats (2006-2016)</p> <p>Journal of Veterinary Dentistry 2019, Vol. 36(2) 97-103</p>	<p>Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche die Validität von exzisionalen LN-Biopsien bei oralen und maxillofazialen Tumoren untersuchen wollte. Es wurden 107 Tiere untersucht, davon 97 Hunde und 10 Katzen. Diesen wurde ipsilateral zum Tumor alle 3 Lymphzentren (mandibularis, retroph. med, parotideus) des Kopfes entfernt und histologisch untersucht. Das Ergebnis war, dass in nur rund 14 % der Patienten Metastasen in den LN zu finden waren.</p>

4.2 Evidenzkriterien

Nach Einteilung der Studien in die Evidenzklassen zeigte sich, dass keine der Studien die Silber-, Gold- oder Platinklasse erfüllte. Die inkludierten Studien konnten anhand Ihrer Mängel nur der Bronzекlasse zugeteilt werden.

Die Gruppengröße umfasste bei nur zwei Studien mehr als 50 Teilnehmer. Bei beiden Studien handelte es sich um retrospektive Studien. In den verbleibenden zwölf Studien lag die Gruppengröße unter 50.

Eine Randomisierung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nur in drei Studien. Grimes, Secrest et al. (2017) teilten ihre Patienten in Form einer einfachen Randomisierung in zwei Gruppen ein, einer Gruppe wurde 1 ml Kontrastmittel injiziert, der zweiten Gruppe wurden 2 ml injiziert. Insgesamt wurden 18 Hunde in die Studie inkludiert, die Gruppen Zuteilung erfolgte mit jeweils neun Hunden pro Gruppe. Randall et al. (2020) hat seine Studie in zwei Phasen geteilt, in beiden Phasen fand eine einfache Randomisierung der Patienten statt. Insgesamt wurden 38 Hunde in die Studie inkludiert, in Phase 1 befanden sich 18 Hunde, in Phase 2 waren es 20 Hunde. In Phase 1 untersuchte man bei indirekter CT-Lymphographie die intratumorale Injektion, hierfür bekamen 7 Hunde eine Injektion, elf Hunde zwei Injektionen. In Phase 2 wurde die vier Quadranten peritumorale Injektion bei CT-Lymphographie untersucht. Zum Vergleich wurde eine Lymphoszintigraphie durchgeführt und die Injektion von Vitalfarbstoffen. Eine randomisierte Zuteilung fand nur bei der Injektion von Vitalfarbstoffen statt, 15 Hunde bekamen Methylenblau injiziert, drei Hunde Fluorescein und zwei bekamen keinen Farbstoff. Rossi et al. (2018) haben in ihrer Studie den Patienten das Kontrastmittel anhand von Gewichtsklassen injiziert und dadurch eine einfache Randomisierung erzielt.

Bei Betrachtung der Verblindung, konnte diese in keiner Studie vollständig erzielt werden. Brissot et al. (2017) haben in ihrer Studie eine teilweise Verblindung erzielt, indem sie die FNA und die Histologie der LN an ein unabhängiges Labor schickten. Fournier et al. (2018) beauftragten klinische und anatomische Pathologen, die FNA und Histologie unabhängig voneinander zu untersuchen. Bei Grimes, Matz et al. (2017) wurden die zytologischen Berichte von drei verschiedenen Personen begutachtet. Die zytologischen und histologischen Objektträger wurden verblindet. In der Studie von Langenbach et al. (2001) haben ein klinischer und ein anatomischer Pathologe die Biopsie Proben unabhängig voneinander beurteilt, ohne die Ergebnisse voneinander zu erfahren. Bei Skinner et al. (2018) wurden die CT Bilder von zwei separaten Radiologen untersucht. Die Histopathologie sowie das Ergebnis der Patienten waren für sie verblindet. Odenweller et al. (2019) ließen ihre histologischen Präparate in einem unabhängigen Labor untersuchen.

Eine Nachuntersuchung fand in nur zwei Studien statt. Diese Fragestellung war allerdings für die meisten Studien nicht wirklich relevant.

In der nachfolgenden Tabelle 6 wurden die inkludierten Studien anhand von Evidenzkriterien eingeteilt und Klassifiziert.

Tabelle 6: Evidenzkriterien und Evidenzklassen

Studie	Patientenanzahl (Anzahl Kopf/ Hals Tumore)	Therapiegruppe (Anzahl der untersuchten LN)	Kontrollgruppe	verblindet	randomisiert	Nachfolgeuntersuchungen	Behandlungszuordnung geheim	Evidenzklasse
Brissot, H. N.; Edery, E. G. 2017	29 (16)	IL: 29 IL & MB: 25 IL & MB & OP: 20 (25)	nein	tw.	nein	nein	nein	Bronze
Fournier Q. et al. 2018	187	Zyto & Histo:187 (259)	nein	tw.	nein	nein	nein	Bronze
Grimes, Janet A.; Matze, Brand M. et al. 2017	27 (19 oral)	Zyto & Histo: 27 (32)	nein	tw.	nein	ja 26/27 (96,3 %)	nein	Bronze

Grimes, Janet A.; Mestrinho, Lisa A. et al. 2019	48 (48 oral)	OMM: MLN & MRLN ipsilateral: 18 contralateral: 1 bilateral: 8 OSCC: MLN & MRLN ipsilateral: 13 contralateral: 1 bilateral: 7	nein	nein	nein	ja 48/48 (Follow-up Zeit)	nein	Bronze
Grimes, Janet A.; Secrest, Scott A. et al. 2017	18	indirekte CT- Lymphangiographie: 18	nein	nein	tw. 9: 1 ml 9: 2 ml Kontrastmittel	nein	nein	Bronze
Herring, Erin S. et al. 2002	31	3 Lymphzentren: 25 unterschiedliche Lymphzentren: 6	nein	nein	nein	nein	nein	Bronze
Langenbach, Anke et al. 2001	44 (9)	Palpation: 44 FNA: 44 Core Biopsy: 38	nein	tw.	nein	nein	nein	Bronze

Lurie, David M. et al. 2006	10 (10)	Lymphoszintigraphie: 10 kontrast-gestützter US: 10 (23)	nein	nein	nein	nein	nein	Bronze
Randall, Elissa K. et al. 2020	38 Phase 1: 18 Phase 2: 20	indirekte CT- Lymphographie: Intratumorale Injektion: 18 Peritumorale Injektion: 20 Vital dye: 18 Lymphoszintigraphie: 20 (34)	nein	nein	tw. Phase 1: 7 Hd: 1x Injektion 11 Hd: 2x Injektionen Phase 2: 15 Hd: Methylenblau 3 Hd: Fluorescein 2 Hd: keine Vitalfarbstoffe	nein	nein	Bronze
Rossi, Federica et al. 2018	45 (24)	FNA: 45 indirekte CT- Lymphographie: 45 (144)	nein	nein	tw. <10 kg: 0,8 ml 10-20 kg: 1,2 ml >20 kg: 2 ml	nein	nein	Bronze

Skinner, O. T. et al. 2018	40 (41)	kontrast-verstärktes CT: 40 (160)	nein	tw.	nein	nein	nein	Bronze
Skinner, O. T. et al. 2017	31 (32)	bilaterale Lymphadenektomie LN mand. & retroph. med.: 31 (124)	nein	nein	nein	nein	nein	Bronze
Worley, Deanna R. 2014	19 (6)	FNA: 9 regionale Lymphoszintigraphie & Methylenblau intraoperative Lymphoszintigraphie: 19	nein	nein	nein	nein	nein	Bronze
Odenweller, Patrick H. et al. 2019	107	3 Lymphzentren: 94 unterschiedliche Lymphzentren: 13 (308)	nein	tw.	nein	nein	nein	Bronze

tw. = teilweise verblindet, Hd = Hunde, MRLN = medialer retropharyngealer Lymphknoten, MLN = mandibulär Lymphknoten, IL = indirekte Lymphangiographie, MB = Methylenblau, OMM = orales malignes Melanom, OSCC = oral squamosa cell carcinoma (orales Plattenepithelkarzinom)

4.3 Auswertung und Versuchsaufbau

In den Studien kamen unterschiedlichste Staging Methoden zur Anwendung. Einerseits wurde ein Staging mittels FNA der LN mit anschließender histologischer Untersuchung durchgeführt, andererseits kamen verschiedene diagnostische Methoden zum Einsatz, um Wächterlymphknoten zu identifizieren; diese Studien wurden separat behandelt. Nicht in jeder Studie wurden statistische Analysen durchgeführt.

In den nachstehenden vier Tabellen werden die inkludierten Studien genau erläutert, es wurden jedoch nur Daten miteinbezogen, welche Kopf und Halstumore umfassten. In der ersten Tabelle (Tab. 7) wurden Tumorarten und deren Lokalisation zusammengefasst. Darauf folgt die zweite Tabelle (Tab. 8), in der sieben Studien analysiert wurden, welche keine Wächterlymphknoten Diagnostik durchführten, sondern die Lymphknoten Metastasierung mittels Feinnadelaspiration und Histologie untersuchten. Hier wurde die FNA und deren zytologische Ergebnisse im Vergleich zur Histologie begutachtet (Fournier et al. 2018, Grimes et al. 2019, Grimes, Matz et al. 2017, Herring et al. 2002, Langenbach et al. 2001, Odenweller et al. 2019, Skinner et al. 2017). Des Weiteren befasste ich mich mit der Wächterlymphknoten Diagnostik und deren Erfolgen. In Tabelle 9 wurden die diagnostischen Methoden beschrieben, in Tabelle 10 wurden in weiterer Folge die SLN Lokalisierungen dargestellt, um einen besseren Überblick über die Ergebnisse zu erlangen (Brissot und Edery 2017, Grimes, Secrest et al. 2017, Lurie et al. 2006, Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018, Skinner et al. 2018, Worley 2014).

4.3.1 Tumorart und Lokalisation

Alle inkludierten Studien enthielten Patienten mit oralen oder Kopf- und Hals Tumoren. Acht Studien konnten gefunden werden, die sich ausschließlich mit oralen bzw Kopf und Halstumoren beschäftigt haben, dazu gehören die Studien von ODENWELLER et al. (2019), GRIMES und MESTRINHO et al. (2019), HERRING et al. (2002), SKINNER et al. (2017), RANDALL et al. (2020), SKINNER et al. (2018), LURIE et al. (2006) und GRIMES und SECREST et al. (2017). In den Studien von FOURNIER et al. (2018), GRIMES und MATZE et al. (2017), LANGENBACH et al. (2001), WORLEY (2014), ROSSI et al. (2018) und BRISSOT und EDERY (2017) wurden Patienten mit Tumoren verschiedenen Ursprungs inkludiert, deshalb wurden nur die oralen und Kopf- und Hals Tumore ausgearbeitet und in einer Tabelle zusammengefasst. FOURNIER et al. (2018) hat in seiner Studie 187 Hunde mit 189 Tumoren inkludiert, darunter waren Sarkome, Karzinome, Melanome, Mastzelltumore und andere Rundzelltumore, eine genaue Angabe wie viele oder die Lokalisation wurde nicht dokumentiert, bis auf 21 Fälle welche in zwei oder mehr LN Metastasen aufwiesen. Diese wurden jedoch nicht in die Tabelle 7 miteinbezogen, da es keine aussagekräftige Population

darstellte. GRIMES und MATZ et al. (2017) beschrieben in ihrer Studie ausschließlich melanozytäre Tumore, von 27 Hunden hatten 19 Hunde orale Melanome, die verbliebenen acht Hunden wiesen kutane Melanome in unterschiedlichen Regionen auf. GRIMES und MESTRINHO et al. (2019) inkludierten in ihre Studie 48 Hunde mit jeweils 27 oralen malignen Melanomen und 21 oralen PEK. HERRING et al. (2002) verwendete für seine Studie 31 Tiere mit oralen und Kopf Tumoren. Davon waren 28 Hunde und drei Katzen, die Katzen wurden in die Auswertung nicht miteinbezogen. Fünf Hunde wiesen orale Melanome auf, sechs orale PEK und vier orale FS, die verbliebenen 13 Hunde wiesen diverse Haut Tumore im Kopf Bereich auf. LANGENBACH et al (2001) haben insgesamt 37 Hunde und 7 Katzen inkludiert. Es kamen verschiedenste Neoplasien vor, diese wurden in Gruppen zusammengefasst, darunter Karzinome, Sarkome, Mastzelltumore, maligne Melanome und ein malignes Histiozytom. Von den genannten Tumorarten befanden sich neun im Kopf und Hals Bereich, ob die betroffenen Tiere Hunde oder Katzen waren, ging aus der Studie nicht eindeutig hervor. SKINNER et al. (2017) hat 31 Hunde mit verschiedenen Kopf Tumoren inkludiert, davon hatten 13 Hunde maligne Melanome, zehn PEK und die verbliebenen neun waren verschiedene Tumore im Kopf Bereich. ODENWELLER et al. (2019) hat im Vergleich zu den anderen Studien die meisten Tiere untersucht, insgesamt wurden 107 Hunde und Katzen inkludiert, davon wurden die 97 Hunde für die Auswertung verwendet. Alle Hunde wiesen Tumore im Kopfbereich auf, davon waren 31 maligne Melanome, 21 PEK, 12 Fibrosarkome und 33 andere maxillofaziale Tumore. BRISSOT und EDERY (2017) haben in ihrer Studie insgesamt 30 Tumore bei 29 Hunden untersucht, davon waren 16 orale und Kopf- und Hals Tumore. GRIMES und SECREST et al. (2017) haben 18 Hunde inkludiert, davon hatten drei Hunde ein orales Melanom. LURIE et al. (2017) haben in ihrer Studie zehn Hunde mit diversen Kopf- und Hals Tumoren inkludiert, davon hatten fünf Hunde orale Tumore aufzuweisen. RANDALL et al. (2020) hat Ihre Studie in zwei Phasen gegliedert, Phase 1 umfasste 18 Hunde, in Phase 2 wurden 20 Hunde inkludiert. Es wurden nur Tiere herangezogen, welche Kopf- und Hals Tumore sowie orale Tumore aufwiesen. ROSSI et al. (2018) haben in Ihrer Studie 45 Hunde untersucht, davon hatten 24 Hunde Kopf und Hals Tumore, eine genauere Lokalisation wurde nicht beschrieben. SKINNER et al. (2018) hat für seine Studie 40 Hunde mit 24 oralen und 17 nasalen Tumoren herangezogen. Insgesamt wurden in der Studie von WORLEY (2014) 19 Hunde inkludiert, davon hatten sieben Hunde MZT im Kopf- und Hals Bereich. Anhand der Tabelle 7 konnte dargestellt werden, dass das orale Melanom mit 121 (56 %) Patienten am häufigsten vertreten war, dem folgt das orale Plattenepithelkarzinom mit 76 (35 %) Fällen und anschließend das orale Fibrosarkom mit 20 (9 %) Fällen. Die restlichen Tumorarten wurden zusammengefasst unter der Rubrik „andere Tumore“, insgesamt gab es 170 Fälle.

Zusammenfassung der Kopf und Hals Tumore siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Kopf und Hals Tumore

Studie	Kopf/ Hals Tumore			
	Orale Tumore			Nicht orale Tumore
	Melanom	PEK	Fibrosarkom	
Fournier Q. et al. 2018	n = ?	n = ?	n = ?	n = ?
Grimes J. A.; Matze B. M. et al. 2017	n = 19	x	x	X
Grimes J. A.; Mestrinho L. A. et al. 2019	n = 27	n = 21	x	X
Herring, E. S. et al. 2002	n = 5	n = 6	n = 4	n = 13
Langenbach A. et al. 2001	x	x	x	n = 9
Skinner O. T. et al. 2017	n = 13	n = 10	x	n = 9
Odenweller P. H. et al. 2019	n = 31	n = 21	n = 12	n = 33
Brissot H. N.; Edery E. G. 2017	n = 1	x	n = 1	n = 14
Grimes J. A.; Secrest S. A. et al. 2017	n = 3	x	x	n = 15
Lurie D. M. et al. 2006	n = 3	n = 1	n = 1	n = 5
Randall E. K. et al. 2020	n = 8	n = 4	n = 2	n = 24
Rossi F. et al. 2018	x	x	x	n = 24
Skinner O. T. et al. 2018	n = 11	n = 13	x	n = 17
Worley D. R. 2014	x	x	x	n = 7
Gesamtanzahl	n = 217			n = 170
Anzahl (in % von 217)	n = 121 (56 %)	n = 76 (35 %)	n = 20 (9 %)	n = 170

n = Anzahl tumoröser Erkrankungen, ? = nicht ersichtlich in der Studie

4.3.2 Vergleich FNA und histologische Untersuchung

FOURNIER et al. (2018) setzten den Fokus ihrer Studie auf die Evaluierung der Sensitivität und Spezifität der FNA und auf die Signifikanz von nicht diagnostischen FNAC (Feinnadelaspirations Zytologie). Als dritter Punkt galt das Interesse der Prävalenz von multiplen LN Metastasen. In einer großen Vergleichsstudie wurde die FNA mit der histologischen Untersuchung verglichen. Die Werte welche in der Tab. 8 eingetragen wurden, stammen nur von 21 der 187 Hunde, welche Metastasen in zwei oder mehr LN aufgewiesen haben. Insgesamt wurden 259 LN mittels FNA beprobt, davon waren 194 LN diagnostisch und 65 (25 %) nicht diagnostisch. Von den 194 diagnostischen LN waren 125 zytologisch negativ und 69 positiv auf Metastasen. Die mediane Zeit zwischen der FNA und der Entfernung der LN war sieben Tage (1-30 Tage). Die histologische Untersuchung ergab, dass 13 von 125 zytologisch als negativ befundenen LN histologisch positiv auf Metastasen und 11 der 69 zytologisch als positiv befundenen LN histologisch als negativ (15,9 %) beurteilt wurden. Von 189 Hunden wurden bei 88 Hunden mind. zwei LN beurteilt. Davon konnten in 21 (23,9 %) Hunden, in zwei oder mehr LN Metastasen nachgewiesen werden. Elf dieser Hunde hatten orale, Kopf und Hals Tumore. Es wurden 19 Lnn. mandibulares, drei Lnn. retroph. med. und ein Ln. parotideus untersucht. Die histologische Untersuchung wies bei 18 Lnn. mandibulares, Metastasen nach, die LN befanden sich ipsi- und kontralateral der Massen. Alle drei Lnn. retroph. med. haben in der Histologie Metastasen gezeigt, wie auch der eine untersuchte Ln. parotideus.

GRIMES und MATZE et al. (2017) stellten in ihrer Studie einen Vergleich von Zytologie und Histologie von LN an. Dazu wurden 32 LN von 27 Hunden reevaluiert. Es wurden originale zytologische und histologische Berichte wie auch die Objektträger dazu untersucht. Genaue Daten zu den LN bzw zu der Palpation wurden nicht dokumentiert, deshalb konnten keine brauchbaren Daten für die Auswertung verwendet werden.

GRIMES und MESTRINHO et al. (2019) legten ihren Fokus der Studie auf die Untersuchung der Prävalenz von Metastasen bei oralen Melanomen und PEK. Eine zytologische Untersuchung wurde nicht vorgenommen. Bei allen Hunden fand eine Lymphadenektomie der Lnn. mandibulares und retroph. med. statt. Bei 19 Hunden mit oralen Melanomen und 14 Hunden mit oralem PEK wurde eine unilaterale Lymphadenektomie durchgeführt. Bei acht Hunden mit oralem Melanom und sieben Hunden mit oralem PEK wurde eine bilaterale Lymphadenektomie durchgeführt. Insgesamt wurden 70 LN (Lnn. mandibulares und retroph. med.), bei Hunden mit oralen Melanomen, davon 36 LN (18 Hunde) ipsilateral, 2 LN (1 Hund) kontralateral und 32 LN (8 Hunde) bilateral entnommen und histologisch untersucht. Davon enthielten 26 LN Metastasen. Von den 21 Hunden mit oralem PEK wurden insgesamt 56 LN (Lnn. mandibulares und retroph. med.) untersucht, davon 26 LN (13 Hunde) ipsilateral, 2 LN (1 Hund) kontralateral und 28 LN (7 Hunde) bilateral. 14/56 LN enthielten Metastasen. Eine

genaue Anzahl der Betroffenen Lnn. mandibulares und retroph. med. war aus den Daten nicht ersichtlich.

HERRING et al (2002) hat eine umfassende Studie zur zytologischen und histologischen Untersuchung von Kopf LN durchgeführt. Es wurden Palpations- und zytologische Befunde begutachtet. Palpiert wurden, da nur orale bzw. Kopf Tumore inkludiert wurden, die Lnn. mandibulares. Es wurden die LN von 20 Hunden palpiert, davon waren 11 nicht vergrößert und 11 deutlich vergrößert. Von den 11 normalen LN hatten histologisch ein LN Metastasen und acht zeigten reaktive Veränderungen. Von den 11 vergrößerten LN zeigten in der Histologie zwei LN Metastasen und einer zeigte neoplastische Veränderungen. Eine FNA der Lnn. mandibulares wurde vor der Lymphadenektomie bei 17/28 Hunden durchgeführt, von diesen 17 Hunden waren fünf LN normal, elf reaktiv und zwei wiesen Metastasen auf. Dem folgte eine radikale Lymphadenektomie aller drei Kopf Lymphzentren bei 25 Tieren, bei zwei sogar bilateral da sich die Neoplasie zentral befand. Bevor die entnommenen LN und zu der histologischen Untersuchung gingen, wurde erneut eine FNA durchgeführt, jedoch dieses Mal bei den bereits entfernten LN. In der post OP FNA wurden fünf metastatische LN gefunden, ein Ln. mandibularis, und jeweils zwei Lnn. retroph. med. und Lnn. parotidei. Die anschließende Histologie zeigte 14 metastatische LN, drei Lnn. mandibulares, sechs Lnn. retroph. med. und fünf Lnn. parotidei. Insgesamt betrachtet waren fünf LN in der Histologie positiv auf Metastasen, aber in der Zytologie normal.

LANGENBACH et al. (2001) hat in ihrer Vergleichsstudie bei 44 Tieren (37 Hunde, 7 Katzen) die Palpation, *needle core* Biopsie und die exzisionale Biopsie von LN miteinander verglichen. Eine Palpation wurde bei allen 44 Tieren durchgeführt. Bei 6/27 Tiere mit normalen und ggr. vergrößerten LN wurden in der Histologie Metastasen gefunden, bei 9/17 Tieren mit mgr. und hgr. vergrößerten LN wurden ebenfalls Metastasen gefunden. Eine FNA der LN wurde genauso bei allen Tieren durchgeführt, drei davon waren nicht diagnostisch und wurden exkludiert, 14/44 FNA enthielten Metastasen. 13/14 positiven FNA waren auch in der Histologie positiv auf Metastasen. Eine *needle core* Biopsie wurde bei 38 Tieren durchgeführt. Die exzisionale Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung ergab bei 15/44 Tieren Metastasen. Leider konnten keine Daten für die Auswertung übernommen werden, da nicht ersichtlich war welcher Tierart, welche Ergebnisse zugehörig sind, gleichermaßen wurde die Lokalisation der Tumore und deren tributäre LN nicht genau erläutert.

SKINNER et al. (2017) haben sich in dieser Studie mit den Kopf Lymphknoten im Allgemeinen und den Lnn. mandibulares und retroph. med. im Speziellen auseinandergesetzt bzw. mit der Metastasierungsrate in diese beiden Lymphzentren. Dafür wurden 31 Hunde mit diversen oralen und Kopf Tumoren untersucht, bei allen wurde eine bilaterale Lymphadenektomie der Lnn. mandibulares und retroph. med. durchgeführt. Die anschließende histologische

Untersuchung ergab bei 14/31 Hunden Metastasen in den LN. 14 Hunde hatten Metastasen in den Lnn. mandibulares davon elf Hunde ebenfalls in den Lnn. retroph. med.

Von den 13 Hunden welche eine laterale Neoplasie und Metastasen in den Lnn. mandibulares aufzeigten, hatten sechs Hunde bilaterale Metastasen, sechs hatten ipsilaterale Metastasen und einer dieser Hunde wies nur im kontralateralen Ln. mandibularis, Metastasen auf. Fünf der zehn Hunde mit Metastasen in den Lnn. retroph. med. hatten bilateral Metastasen, drei ipsilateral und zwei kontralateral. Einer von zwei Hund mit einem medial gelegenen Tumor hatte Metastasen im rechten Ln. mandibularis und bilateral in den Lnn. retroph. med.

ODENWELLER et al. (2019) hat als einziger in seiner Studie, bei 87,9 % der Hunde, alle drei Kopflymphzentren ipsilateral chirurgisch entfernt und die LN histologisch untersuchen lassen. Es wurde bei allen Hunden mind. zwei Lymphzentren entfernt, bei 94 von 107 Tieren (87,9 %) wurden alle drei LZ ipsilateral (mandibularis, retroph. med., parotideum) entfernt. In der Tab. 8 wurden allerdings nur die Daten der 97 Hunde erfasst. Es wurde bei 12/97 Hunden Metastasen gefunden. Bei 8/12 Hunden waren die Lnn. mandibulares, bei 6/12 Hunden war der Ln. retroph. med. betroffen. Fünf Hunde hatten ausschließlich Metastasen in den Lnn. mandibulares. In 2/12 Hunden wurden in Lnn. mandibulares und retroph. med. Metastasen gefunden, in 3/12 Hunden war der Ln. retroph. med. alleine von Metastasen betroffen. Bei einem Hund waren alle drei LZ und bei einem nur der Ln. parotideus betroffen. Auf die Anzahl der LN gesehen, wurden insgesamt 95 Lnn. mandibulares, 93 Lnn. retroph. med. und 95 Lnn. parotidei entfernt und histologisch untersucht. Davon waren acht Lnn. mandibulares, sechs Lnn. retroph. med. und zwei Lnn. parotidei positiv auf Metastasen.

Eine Zusammenfassung der beschriebenen Daten ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: LN Metastasierung im Vergleich Zytologie und Histologie

Studie	Palpation LN mandibulare	FNA			Histologie		
		Ln. mandibularis	Ln. retroph. med.	Ln. parotideus	Ln. mandibularis	Ln. retroph. med.	Ln. parotideus
Fournier Q. et al. 2018	x	NA	NA	NA	18 = pos. (i & c) 1 = neg. (i)	3 = pos. (i)	1 = pos. (i)
Grimes J.; Matze B. et al. 2017	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Grimes J.; Mestrinho L. et al. 2019	NA	x	x	x	NA	NA	x
Herring, Erin S. et al. 2002	o.B. = 11 + = 11 (1/11 bilateral)	prä OP: 2 = pos. 11 = reak. 5 = neg. 11 = ND post OP: 1 = pos. 10 = reak. 6 = neg. 11 = ND 1 = AV	2 = pos. 9 = reak. 6 = neg. 11 = ND 1 = AV (postop)	2 = pos. 10 = reak. 5 = neg. 11 = ND 1 = AV (postop)	3 = pos. 13 = reak. 6 = neg. 3 = ND 2 = AV	6 = pos. 14 = reak. 7 = neg. 1 = ND 1 = AV	5 = pos. 15 = reak. 5 = neg. 3 = ND 1 = AV
Langenbach, A. et al. 2001	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Skinner, O. et al. 2017	x	x	x	x	n = 14 pos. 1 = re 12 = pos. (i) 7 = pos. (c)	n = 11 pos. 8 = pos. (i) 7 = pos. (c) (i & c) = 2	x
Odenweller, P. H. et al. 2019	x	x	x	x	8 = pos. (i) 87 = neg. 2 = ND	6 = pos. (i) 87 = neg. 4 = ND	2 = pos. (i) 93 = neg. 2 = ND

n = Anzahl der Hunde, x = nicht in dieser Studie enthalten, NA = durchgeführt, keine genaue Angabe, ND = nicht durchgeführt, pos. = LN positiv auf Metastasen, neg. = LN negativ auf Metastasen, reak. = Reaktiver LN, (i) = ipsilateral, (c) = contralateral, o.B. = keine vergrößerte LN, + = ggr. vergrößerte LN, ++ = mgr. vergrößerte LN, +++ = hgr. vergrößerte L, AV = andere Veränderungen (neoplastisch)

4.3.3 SLN Diagnostische Methoden

Meist wurden verschiedenen Vorgehensweisen und Methoden miteinander kombiniert, in drei Studien (Grimes, Secret et al. 2017, Rossi et al. 2018, Skinner et al. 2018) wurde allerdings nur eine Diagnostikmethode angewendet.

BRISSOT und EDERY (2017) haben in ihrer Studie die indirekte CT-LG und die RL verwendet, wann welches Verfahren zum Einsatz kam wurde nicht genau erläutert. Es wurde ein Lipid-basiertes KM verwendet (2-4 ml, über 1-5 min), welches bei 15 Hunden (Hunde mit MCT) peritumoral, bei 14 Hunden peri- und intratumoral und bei einem Hund nur intratumoral injiziert wurde. Um die Gefahr einer Kapselschädigung der Masse hintanzuhalten, wurde 0,5-1 cm von der Masse entfernt das KM wie auch das Methylenblau injiziert. 24 Stunden nach der Injektion vom KM, wurde ein CT bzw. Röntgen angefertigt. Das Methylenblau (0,2-0,4 ml/kg i. v., Methylthioniumchlorid Proveblue 5 mg/ml, PROVEPHARM SAS, Frankreich) kam bei 25 Hunden zum Einsatz. 15 Minuten präoperativ wurden 0,5-1ml injiziert, bzw. wurde bei Hunden unter 10 kg eine 1:1 Verdünnung angewendet. Von den 16 Hunden welche orale und Kopf- und Hals Tumore hatten, wurde bei drei Hunden kein MB angewendet, bei zehn Hunden war eine gute Färbung sichtbar, bei einem Fall wurde eine schwache Färbung festgestellt und bei einem Patienten konnte keine Färbung festgestellt werden.

In der Studie von GRIMES und SECREST et al. (2017) wurde als einziges diagnostisches Verfahren die indirekte CT-LG verwendet, es wurde keine andere Methode als Vergleich angewendet. Für die CT-LG wurde ein jodhaltiges Kontrastmittel namens Iohexol (max. 3 g Jod, i. v., i. a., i. th., Omnipaque, GE Healthcare, Princeton, NJ) verwendet, dieses wurde peritumoral in vier Quadranten injiziert. Im ersten Schritt wurde ein CT Scan angefertigt, danach wurde das KM injiziert, entweder 1 ml oder 2 ml, welches per Zufall entschieden wurde. Nach der KM Injektion wurde jede Minute beginnend bei 0 min ein CT Scan durchgeführt, bis 20 min oder bis ein SLN identifiziert werden konnte.

LURIE et al. (2006) haben in ihrer Studie einen alternativen Ansatz der Wächterlymphknoten Diagnostik untersucht, und zwar den minimal invasiven kontrast-gestützten Ultraschall. Als Kontrolle wurde 24 Stunden vor der Ultraschallstudie auch eine LS durchgeführt. Hierfür wurde den Hunden peritumoral das Radiopharmakon Tc-99m in einem Volumen von 0,4 ml in vier Quadranten um die Masse injiziert. Danach wurden im Intervall von 0, 5, 15, 30, 60 und 120 min Aufnahmen angefertigt. Vor der Operation wurde der Ultraschall mit power Doppler durchgeführt, dafür wurde ein Perfluorpropan-gefülltes Mikrobläschen KM (Bulus 10µl/kg, i. v., Definity, Lantheus Medical Imaging, USA) angewendet. Dieses wurde in vier Quadranten zu jeweils 0,5 ml peritumoral injiziert, die mediane Zeit in der das von den afferenten Lymphgefäßen und LN aufgenommen wurde war 3,5 min (2-30 min).

RANDALL et al. (2020) hat Ihre Studie in zwei Phasen gegliedert, Phase 1 umfasste 18 Hunde, an welchen eine CT-LG mit intratumoraler KM Injektion durchgeführt wurde, in Phase 2 wurden 20 Hunde inkludiert, an denen eine CT-LG mit peritumoraler vier Quadranten KM Injektion und eine LS durchgeführt, wie auch die Verwendung von Methyleneblau und Fluoreszein untersucht wurde. In Phase 1 wurde 0,3-0,75 ml eines jodhaltigen KM (Iohexol 350mgL/ml) direkt in die Masse, also intratumoral injiziert, 1 und 3 min danach wurden CT Scans angefertigt. In elf Hunden musste die Injektion wiederholt werden da es bei ihnen auch nach 3 Minuten keine Anzeichen gab, dass das Kontrastmittel den Tumor verlassen hatte, bzw. wurde kein KM in den lymphatischen Gefäßen gesehen. Insgesamt wurde keinem Tier mehr als 1 ml KM gespritzt. In Phase 2 wurde ebenfalls Iohexol als KM verwendet, dieses wurde für die CT-LG peritumoral in vier Quadranten zu je 0,25 ml um die Masse injiziert. CT Scans wurden 1, 3 und 6 min nach der Injektion durchgeführt. Bevor das Tier das CT verlassen hat, wurde 0,5 ml eines Radiopharmakons (gefiltertes Technetium Schwefel Kolloid) auf vier Mal aufgeteilt und wie das KM für die CT-LG injiziert. In der nachfolgenden Operation wurde 5 min vor dem chirurgischen Schnitt, 15 Hunden verdünntes Methyleneblau, in einer Konzentration von 5 mg/ml, peritumoral in vier Quadranten zu jeweils 0,1 ml injiziert. Drei Hunden wurde statt Methyleneblau, Fluoreszein injiziert. Die direkte Visualisierung des Vitalfarbstoffes erfolgte während der Operation, die manuelle Visualisierung des Radiopharmakons erfolgte durch eine tragbare Gammasonde. Alle durch die verschiedenen Verfahren identifizierten SLN wurden entfernt. Von allen SLN und jeglichen abnormalen LN wurden zytologische oder histologische Proben entnommen.

ROSSI et al. (2018) verwendeten in Ihrer Studie die CT-LG als Diagnostik Verfahren für die Erkennung von SLNs. Als erster Schritt wurde eine CT-Studie jedes Patienten angefertigt, d.h. es wurden Bilder vor und nach der i. v. Gabe eines jodhaltiges KM aufgenommen. Anhand dessen wurden die LN vermessen (Hounsfield Unit, HU) und nach ihrer Größe, Form, Ränder, Kontrastverstärkung und -abschwächung beurteilt, sowie auch die Kontrastverstärkung der Lymphgefäße. Als zweiter Schritt wurde die CT-LG durchgeführt, die Injektion des KM erfolgte peritumoral in vier Quadranten um den Tumor. Dafür wurde ein wasserlösliches, jodhaltiges KM, Iohexol (max. 1,5 g Jod pro kg, i. v., i. a., i. th., Accupaque 350 mg/ml GE Healthcare Ireland Limited, Cork, Irland) gewählt. Die Menge des KM wurde anhand des Gewichtes der Tiere bestimmt, < 10 kg: 0,8 ml, 10-20 kg: 1,2 ml, >20 kg: 2 ml, diese Menge wurde auf vier Dosen aufgeteilt. CT Scans wurden 1, 3, 6, 9 und 12 min nach der Injektion durchgeführt.

SKINNER et al. (2018) wollten in ihrer Studie die diagnostische Genauigkeit mittels kontrastverstärktem CT untersuchen. Begutachtet wurden die Lnn. mandibulares und Ln. retroph. med. im CT. Von jedem Patienten wurde eine CT Studie angefertigt; als erstes ohne KM, anschließend wurde den Tieren i. v. ein jodhaltiges KM, Iohexol (2 ml/kg, i. v., i. a., i. th., Omnipaque 300 mg/ml, GE Healthcare, Princeton, NJ) injiziert, 30-40 Sekunden später

wurden erneut Bilder angefertigt. Die transversale, sagittale und dorsale Ebene wurde mit Hilfe eines Weichteil-Logarithmus formatiert (Fensterbreite: 400 HU, Fensterebene: 40 HU), die Schichtdicke der formatierten Bilder betrug 2 mm. Ein unabhängiger Radiologe hat die zu untersuchenden LN gemessen, um die kurze Achsenbreite und das Verhältnis zwischen langer-kurzer Achse abzuleiten. Zur Beurteilung der LN wurden zwei unabhängige Radiologen herangezogen, welche die LN nach deren Ränder (Begrenzung) und der Abschwächung bzw. Erhöhung des Kontrastes (HU) beurteilten. Anhand dieser Kriterien wurde entschieden, ob es sich um benigne oder neoplastisch veränderte LN handelt. Das Auftreten von neoplastischen Zellen wurde in drei Gruppen gegliedert: isolierte Tumorzellen (einzeln oder in Gruppen): < 200 µm, Mikrometastasen (Aggregate von neoplastischen Zellen): 200-2000 µm, Makrometastasen (Gruppe von neoplastischen Zellen): > 2000 µm. Anschließend an das CT wurden die LN bilateral chirurgisch entfernt und eine histologische Untersuchung wurde veranlasst.

WORLEY (2014) stellte in Ihrer Studie die Hypothese auf, dass durch SLN mapping die bereits empfohlene Therapie für Hunde mit MCT beeinflusst würde. Als Diagnostikmethode wurde eine regionale LS mittels SPECT durchgeführt. Für die LS wurde 0,5 ml des Radiopharmakon Tc-99m (Technetium Schwefel kolloid) verwendet, dieses wurde peritumoral in vier Quadranten um die Massen injiziert. Scans wurden alle 5 min angefertigt, bis ein LN sichtbar wurde. Kurz bevor das Tier in den OP gebracht wurde, wurde 0,4 ml Methylenblau wie zuvor das Radiopharmakon injiziert, anschließend wurde die intraoperative Auffindung der SLN mit der direkten Visualisierung des Methylenblaus und einer tragbaren Gammakamera durchgeführt. Alle SLN welche gefunden wurden, wurden entfernt und zur histologischen Untersuchung geschickt.

Die verwendeten diagnostischen Methoden wurden in Tabelle 9 einfach dargestellt.

Tabelle 9: Vergleich Methoden der SLN Diagnostik

Studie	Diagnostische Methoden								
	kontrast- verstärktes CT	indirekte CT-Lymphographie		Lymphoszintigraphie		kontrast- gestützter Ultraschall	Lebendfarbstoff		
		intra- tumorale Injektion	peritumorale vier Quadranten Injektion	intra- tumorale Injektion	peritumorale vier Quadranten Injektion		Methylenblau	Fluorescein	
Brissot H. N.; Edery, E. G. 2017	x	+	+	x	x	x	+	x	
Grimes J. A.; Secret, Scott A. et al. 2017	x	x	+	x	x	x	x	x	x
Lurie D. M. et al. 2006	x	x	x	x	+	+	x	x	x
Randall E. K. et al. 2020	x	+	+	x	+	x	+	+	
Rossi, F. et al. 2018	x	x	+	x	x	x	x	x	x
Skinner, O. T. et al. 2018	+	x	x	x	x	x	x	x	x
Worley, D. R. 2014	x	x	x	x	+	x	+	+	x

+ = Angewendete diagnostische Methode, x = nicht enthalten in der Studie, ND = nicht durchführbar, GF = gute Färbung, SF = schwache Färbung, NA = nicht auffindbar während OP

4.3.2 Lokalisation des Sentinel lymph node

In den Studien wurde der Fokus auf die Ergebnisse unterschiedlich festgelegt. BRISSOT und EDERY (2017) haben in Ihrer Studie im Kopfbereich 20 Wächterlymphknoten identifiziert, am häufigsten vertreten war der Ln. mandibularis mit 10, der Ln. retroph. med. und Ln. parotideus wurden jeweils zweimal identifiziert. Zu den anderen LN zählten der Ln. prescapularis, cervikalis und submandibularis. Die histologische Untersuchung ergab, dass ein Ln. mandibularis und ein Ln. parotideus positiv auf Metastasen waren. Ebenfalls wurden Metastasen in den Lnn. submandibulares gefunden, jedoch wurden diese nur zytologisch untersucht.

GRIMES und SECREST (2017) haben in ihrer Studie erfolgreich 18 SLNs identifiziert, diese waren in 94 % die Lnn. mandibulares, bis auf einen LN, dem Ln. superf. cervikalis. Die Studienautoren gliederten die LN nach ihrer Lokalisation in ipsilateral, kontralateral und ipsilateral & kontralateral. Es wurden 17 Lnn. mandibulares gefunden, davon befanden sich 14 LN (88 %) ipsilateral zum Tumor, ein LN (6 %) kontralateral und zwei LN (6 %) wurden sowohl ipsi- als auch kontralateral zur Masse gefunden. Bei zwei Hunden wurden mehrere SLNs gefunden; bei einem Hund wurden zwei ipsilaterale SLNs gefunden und beim anderen Hund wurden ipsi- und kontralateral zum Tumor SLNs gefunden. In dieser Studie wurde keine histologische Untersuchung der LN vorgenommen, somit bleibt der Metastasen Status unbekannt.

In der Studie von LURIE et al. (2006) wurden mittels Lymphoszintigrafie bei allen Tieren erfolgreich 23 SLNs identifiziert, im Gegensatz dazu gelang es mit dem kontrast-gestützten Ultraschall insgesamt elf SLNs zu lokalisieren. Es wurden 17 Lnn. mandibulares und vier Lnn. retroph. med. mit der LS gefunden bzw acht Lnn. mandibulares und 1 Ln. retroph. med durch den KU. Wie in der vorigen Studie bereits beschrieben, wurden diese auch in ipsi-, kontra-, sowie ipsi- und kontralateral eingeteilt. Die häufigste Kategorie stellten die ipsilateralen gefundenen LN dar, gefolgt von den LN die ipsi- und kontralateral erkannt wurden. Neben den Hauptlymphknoten am Kopf wurden auch zwei andere LN als SLNs identifiziert und zwar der Ln. superf. cervicalis und der Ln. cervicalis cranialis. Alle LN wurden histologisch untersucht, hier wurden Metastasen jeweils in einem Ln. mandibularis und Ln. retroph. med. gefunden.

In Phase 1 der Studie von RANDALL et al. (2020), wurden von 18 Tieren nur Daten von 8 Tieren, da nur bei diesen KM in den Lymphgefäßen sichtbar war, die anderen – ohne sichtbar gewordenens KM – wurden exkludiert. Es wurden insgesamt sechs SLNs gefunden, vier davon waren Lnn. mandibulares, bei den anderen zwei handelte es sich um Lnn. superf. cervikales. Es wurden nur die Lnn. mandibulares histologisch untersucht, einer der LN war positiv auf Metastasen. In Phase 2 wurden verschiedene diagnostische Methoden verwendet, anhand derer auch die gefundenen SLNs kategorisiert wurden. Durch die CT-LG wurden

insgesamt 13 LN, mit Hilfe des Lebendfarbstoffes 23 LN und durch die LS 26 LN identifiziert. In der CT-LG wurden von den Kopf Lymphknoten nur die Lnn. mandibulares als SLN erkannt. Der verwendete Lebendfarbstoff, machte 20 Lnn. mandibulares, zwei Lnn. retroph. med. und einen Ln. parotideus sichtbar. Die LS erbrachte die besten Erfolge, da bei allen Tieren SLNs erkannt wurden, es wurden 21 Lnn. mandibulares, vier Lnn. retroph. med. und ein Ln. parotideus identifiziert. Bei fünf Tieren wurden mehrere SLNs gefunden. Gefundene LN wurden anschließend histologisch untersucht, die Untersuchung auf Metastasen ergab vier positive Lnn. mandibulares und einen positiven Ln. parotideus.

Aus der Studie von ROSSI et al. (2018) konnten keine verwertbaren Daten für die Tabelle entnommen werden. Es wurden keine genaueren Angaben zu den LN und den gefundenen SLNs dokumentiert. ROSSI et al. legten den Fokus in Ihrer Studie auf die Lokalisation der LN. Diese wurden in vier Gruppen gegliedert, (A) anatomisch nächste und primär drainierende LN, (B) anatomisch nächste aber nicht primär drainierende LN, (C) primär drainierende LN aber anatomisch nicht nächste und (D) nicht anatomisch nächste und nicht primär drainierende LN. Demnach fehlten genauere Angaben zu den LN. Dem Paper konnte entnommen werden, dass insgesamt - alle Tumorlokalisationen miteingeschlossen, nicht nur Kopf und Hals Tumore - 45 SLNs in 27/45 (60 %) Hunden gefunden wurden. Eine histologische Untersuchung wurde ebenfalls nicht durchgeführt.

SKINNER et al. (2018) untersuchten bds. die Lnn. mandibulares und retroph. med., der Ln. parotideus wurde hier nicht berücksichtigt. Es wurden 80 Lnn. mandibulares und 80 Lnn. retroph. med. durch Radiologen im CT beurteilt. Die Radiologen beurteilten acht Lnn. mandibulares und vier Lnn. retroph. med. als neoplastisch, die Restlichen 72 Lnn. mandibulares und 76 Lnn. retroph. med. wurden als negativ bzw. benigne beschrieben. Danach erfolgte eine histologische Untersuchung aller 160 LN. In der Histologie wurden bei 43/160 (26,8 %) LN Metastasen gefunden, davon 24 Lnn. mandibulares und 19 Lnn. retroph. med., multiple Metastasen wurden bei 11/40 Hunden gefunden.

WORLEY (2014) konnte mittels regionaler LS und intraoperativer LS bei allen Studienteilnehmer SLN identifizieren. Im Kopf und Hals Bereich wurden zehn SLNs ausfindig gemacht, zwei Lnn. mandibulares, ein Ln. retroph. med. und drei Lnn. parotidei. Alle befanden sich ipsilateral zum Tumor. Drei weitere LN konnten ebenfalls erkannt werden, davon ein Ln. retroph. lat. und zwei Lnn. prescapulares. Einer der Lnn. mandibulares wurde jedoch erst intraoperativ erkannt. Mit dem Methylenblau welches intraoperativ verwendet wurde, konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden, es wurden dieselben LN wie vorher durch die LS beschrieben sichtbar dargestellt, bis auf einen Ln. parotideus. Die histologische Untersuchung dieser LN ergab zwei positive Lnn. mandibulares, bei zwei Lnn. parotidei war das histologische Bild unklar.

In Tabelle 10 sind die genauen Auswertungen der SLN Lokalisation der einzelnen Studien dargestellt.

Tabelle 10: Lokalisierung von SLN inklusive Histologischer Untersuchung

Studie	SLN Lokalisation				SLN nicht erkannt	SLN Metastasen (Histologische US)		
	Ln. mandibularis	Ln. retroph. med.	Ln. parotideus	anderer LN		Ln. mandibularis	Ln. retroph. med.	Ln. parotideus
Brissot, H. N.; Edery, E. G. 2017	n = 10	n = 2	n = 2	n = 6	n = 1 Hd	1 = pos. 1 = neg. 7 = HP 1 = reakt.	0 = pos. 1 = neg. 0 = HP 1 = reakt.	1 = pos. 0 = neg. 1 = HP 0 = reakt.
Grimes, J. A.; Secret, S. A. et al. 2017	n = 17 (i = 14) (c = 1) (i & c = 2)	n = 0	n = 0	n = 1	n = 2 Hd	x	x	x
Lurie, D. M. et al. 2006	LS: n = 17 (i = 7) (c = 0) (i & c = 10) KU: n = 8 (i = 5) (c = 0) (i & c = 2) (n.d. = 1)	LS: n = 4 (i = 1) (c = 1) (i & c = 2) KU: n = 1 (i = 1)	n = 0	LS: n = 2 KU: n = 2	KU: n = 2 Hd	1 = pos. 16 = reaktiv	1 = pos. 3 = reaktiv	x

Randall, E. K. et al. 2020	Phase 1: n = 4 (i = 2) (i & c = 2) Phase 2: <u>CT:</u> n = 13 (i = 9) (i & c = 4) <u>Lebendfarbstoff:</u> n = 20 (i = 14) (i & c = 6) <u>LS:</u> n = 21 (i = 15) (i & c = 6)	Phase 2: <u>CT:</u> n = 0 <u>Lebendfarbstoff:</u> n = 2 (i = 2) <u>LS:</u> n = 4 (i = 4)	Phase 2: <u>CT:</u> n = 0 <u>Lebendfarbstoff:</u> n = 1 <u>LS:</u> n = 1	Phase 1: n = 2	Phase 1: n = 13 Hd Phase 2: <u>CT:</u> n = 9 Hd <u>Lebendfarbstoff</u> n = 1 <u>LS:</u> n = 0	Phase 1: 1 = pos. 3 = neg. Phase 2: 4 = pos. 19 = neg.	Phase 2: 0 = pos. 3 = neg.	Phase 2: 1 = pos.
Rossi, F. et al. 2018	x	x	x	x	n = 18 Hd	x	x	x
Skinner, O. T. et al. 2018	CT interpretation: n = 80 8 = pos. 72 = neg.	CT interpretation: n = 80 4 = pos. 76 = neg.	x	x	x	24 = pos. 56 = neg.	19 = pos. 61 = neg.	x
Worley, D. R. 2014	LS: n = 2 (i = 2) MB: n = 2	LS: n = 1 (i = 1) MB: n = 1	LS: n = 4 (i = 4) MB: n = 3	LS: n = 3 MB: n = 3	LS: n = 1 (intraoperativ gefunden)	2 = pos.	1 = neg.	2 = neg. 2 = unklar

n = Anzahl LN, x = nicht enthalten in der Studie, pos. = Metastasen in LN, neg. = Negativ auf Metastasen, reaktiv (reakt.) = reaktiver LN, HP = Hyperplasie der LN, (i) = ipsilateral, (c) = contralateral, n.d. = nicht definiert, MB = Methylenblau, LS = Lymphoszintigrafie, Hd = Hund

4.4 Ergebnisse der Studien

Die einzelnen Studien zeigten unterschiedliche Fokussierungen. Sieben der insgesamt 14 inkludierten Studien legten ihr Augenmerk bei der Lymphknoten Beurteilung auf die Feinnadelaspiration wie auch die histologische Untersuchung, welche als Goldstandard angesehen wird (Fournier et al. 2018, Grimes et al. 2019, Grimes, Matz et al. 2017, Herring et al. 2002, Langenbach et al. 2001, Odenweller et al. 2019, Skinner et al. 2017). Es konnten unterschiedliche Ansätze in diesen Studien gefunden werden. Zwei dieser sieben Studien untersuchten die Sensitivität und Spezifität der FNA, des Weiteren untersuchten Langenbach et al. (2001) ebenso die Sensitivität und Spezifität der klinischen Untersuchung (Palpation der LN) wie auch der *needle core* Biopsie (Fournier et al. 2018, Langenbach et al. 2001). Neben der Sensitivität und Spezifität wurde in zwei weiteren Studien ein Vergleich der zytologischen mit der histologischen Untersuchung durchgeführt (Grimes, Matz et al. 2017, Herring et al. 2002). In den verbliebenen drei Studien wurden – zum Zweck der histologischen Untersuchung im Rahmen des Stagings, uni- oder bilateral die Lnn. mandibulares und die Lnn. retroph. med. chirurgisch entfernt, in der Studie von Odenweller et al. (2019) wurde zusätzlich – in Anlehnung an die Studie von Smith (1995) - der Ln. parotideus mit entfernt (Grimes et al. 2019, Odenweller et al. 2019, Skinner et al. 2017, Smith 1995).

Die Wächterlymphknoten Diagnostik war in weiteren sieben Studien im Fokus (Brissot und Edery 2017, Grimes, Secrest et al. 2017, Lurie et al. 2006, Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018, Skinner et al. 2018, Worley 2014). Davon haben vier Studien den Erfolg des diagnostischen Verfahrens der indirekten CT-LG untersucht (Brissot und Edery 2017, Grimes, Secrest et al. 2017, Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018). Brissot und Edery haben in ihrer Studie zu der CT-LG auch intraoperativ Methylenblau kombiniert, um die Übereinstimmung beider Techniken zu untersuchen (Brissot und Edery 2017). Eine Kombination mehrerer Techniken wurde ebenfalls von Randall vorgenommen, sie hat einen Vergleich zwischen CT-LG , LS und der Verwendung von Methylenblau durchgeführt (Randall et al. 2020). Ein diagnostisches Verfahren welches in drei der sieben Studien angewendet wurde war die Lymphoszintigrafie (Lurie et al. 2006, Randall et al. 2020, Worley 2014). Das Interesse von Worley (2014), welche die LS mit Methylenblau kombinierte, galt der eventuellen Auswirkung des SLN mapping auf eine bereits empfohlenen Therapie (Worley 2014). Lurie (2006) setzte seinen Schwerpunkt auf eine alternative SLN mapping Technik, dieser untersuchte das Verfahren des kontrast-gestützten Ultraschalls, jedoch wurde auch die Lymphoszintigrafie als Goldstandard zum Vergleich angewendet (Lurie et al. 2006). Die intraoperative Anwendung von Methylenblau wurde nur in Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren angewandt, dies war bei drei Studien der Fall (Brissot und Edery 2017, Randall et al. 2020, Worley 2014). Im Vergleich zu den anderen sechs Studien verfolgte Skinner O. (2018) in seiner

Studie den Ansatz der Metastasen Erkennung durch das kontrast-verstärkte CT (Skinner et al. 2018).

Es wurde zwar nicht explizit nach Wächterlymphknoten gesucht, dennoch wurde das CT als Diagnostikmethode für Metastasen verwendet, weshalb es in Tab. 8 mit einbezogen wurde.

4.3.1 Ergebnisse bezüglich der Lymphknoten Metastasierung im Vergleich FNA zur Histologischen Untersuchung

FOURNIER et al (2018) zeigte in seiner Studie, dass die FNA eine verlässliche Methode zur Erkennung von Karzinomen und anderen Rundzelltumore ist, die Sensitivität für diese beträgt 100 %, die Spezifität zwischen 83 % und 96 %. Die Sensitivität für Melanome, Mastzelltumore und Sarkome war deutlich schwächer. Insgesamt ergab die Sensitivität 81 % und die Spezifität 91 %. Laut statistischer Erhebung konnte zwischen den beiden Techniken im Verhältnis zu den metastatischen Ergebnissen kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die allgemeine Übereinstimmung zwischen der FNA und Histologie war statistisch gesehen sehr gut.

Aufgrund der fehlenden Daten in der Studie von GRIMES und MATZE et al. (2017) konnte keine Aussage über die Kopf Lymphknoten erstellt werden. Der Studie entnommene Ergebnisse, welche statistisch ermittelt wurden, zeigten, dass Zytologie und Histologie eine schwache bis deutliche Übereinstimmung hatten. Die Palpation der LN im Vergleich zu Histologie zeigte eine schwache Sensitivität von 67 %, Spezifität von 50 % und einen PPV und NPV von 27 % und 85 %.

In der Studie von GRIMES und MESTRINHO et al. (2019) konnte bei 10/27 Hunden (37 %) mit oralen Melanomen Metastasen in LN nachgewiesen werden. Betroffen von LN-Metastasen waren ebenfalls 6/21 Hunden (29 %) mit oralen PEK. Anhand von 17 Hunden konnte gezeigt werden, dass kontralaterale LN ebenfalls betroffen waren, dies war der Fall in vier Hunden. Insgesamt wurden 48 Hunde in die Studie inkludiert, von diesen hatten 6 % (3 Hunde) Metastasen in den Lnn. retroph. med. ohne dass sie in den Lnn. mandibulares, Metastasen aufwiesen. Bei 21 % (10 Hunde) wurden Metastasen in den Lnn. mandibulares und retroph. med. nachgewiesen. In 13 der 16 Hunden mit Metastasen (81 %) waren die Lnn. retroph. med. von Metastasen durchsetzt.

HERRING et al (2002) konnte zeigen, dass die Palpation der LN keine verlässliche Methode zur Beurteilung ist, da auch nicht vergrößerte LN, Metastasen aufwiesen. 10 von 28 Hunden hatten Metastasen, sechs davon hatten Metastasen in den Lnn. retroph. med. Andererseits konnte gezeigt werden, dass eine alleinige FNA der Lnn. mandibulares zum Staging nicht

ausreichend ist, da immerhin 45,5 % der vorhandenen Metastasen durch die FNA nicht nachgewiesen werden konnten.

LANGENBACH zeigte mit ihrer Studie, dass die Palpation wie auch die *needle core* Biopsie als alleinige Anwendungen aufgrund Ihrer niedrigen Sensitivität von 60-64 % keine guten Staging Methoden sind. Die FNA zeigte dagegen gute Ergebnisse mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 96 %. Diese Daten beziehen sich auf die gesamte Population welche in der Studie untersucht wurde, Hunde wie auch Katzen. Ebenfalls handelte es sich bei diesen Ergebnissen nicht ausschließlich um Kopf und Hals Tumore bzw. LN. Demnach gibt es keine gezielte Aussage zu Kopf LN, aufgrund dessen sind diese Ergebnisse kritisch zu hinterfragen.

SKINNER et al. (2017) hat erfolgreich in seiner Studie gezeigt, dass Metastasen im Kopfbereich auch kontralateral vorkommen können. Insgesamt hatten 14/31 Hunden (45 %) Metastasen in den LN. Von den 14 Hunden mit LN-Metastasen hatten 13 Hunde eine seitlich liegende Neoplasie. Die LN-Metastasen kamen in 12/13 Hunden (92 %) ipsilateral und 8/13 (62 %) kontralateral vor.

ODENWELLER et al. (2019) verwendete die ipsilaterale exzisionale Biopsie der reg. LN, als Staging Methode für orale und maxillofaziale Tumore. Erfolgreich konnte gezeigt werden, dass die alleinige Untersuchung mittels FNA vom Ln. mandibularis unzureichend ist, da es aufgrund der ebenfalls möglichen Metastasen in den Lnn. retroph. med. und Lnn. parotidei, zu falsch negativen Ergebnissen kommen würde. Die Studie von ODENWELLER berichtet von einer niedrigeren Inzidenz (14,0 %) regionaler Metstasen bei oralen und maxillofazialen Neoplasien im Vergleich zu einer früheren Studie (35,5 %) (Herring et al. 2002)

In vier Studien wurde eine Zytologische und Histologische Untersuchung durchgeführt, LANGENBACH et al. (2001) und FOURNIER at al. (2018) zeigten auf, dass die FNA eine gute und verlässliche Methode zur LN Beurteilung ist, jedoch ist bei beiden Studien nicht genau ersichtlich um welche LN es sich hierbei handelt. Beide Studien untersuchten nicht ausschließlich Kopf LN, deshalb sind beide Ergebnisse kritisch zu hinterfragen. In den zwei Studien von GRIMES, MATZE et al. (2017) und HERRING et al. (2002), zeigten GRIMES, MATZE eine schwache bis deutliche Übereinstimmung der FNA und Histologischen Untersuchung, jedoch waren die Daten ebenfalls nicht genau beschrieben. In der Studie von HERRING E. konnte deutlich gezeigt werden das die FNA keine geeignete Methode zur alleinigen LN Beurteilung ist. Die fünf Studien von FOURNIER at al. (2018), GRIMES, MESTRINHO et al. (2019), HERRING et al. (2002), SKINNER et al. (2017) und ODENWELLER et al. (2019) zeigten das der Ln. retroph. med. ebenfalls von Metastasen betroffen sein kann, auch kontralaterale LN, wie in zwei Studien (Grimes et al. 2019, Skinner et al. 2017). Die Palpation welche in drei Studien von GRIMES, MATZE et al. (2017) und

HERRING et al (2002) und LANGENBACH et al. (2001) untersucht wurde, zeigte in allen Studien eine schwache Sensitivität bzw. Aussagekraft.

In Tabelle 11 wurde ein Überblick über die Studien erstellt, welche Metastasen in den Lnn. retroph. med. nachgewiesen haben.

Tabelle 11: Überblick Metastasierung in Ln. retroph. med.

Studie	Metastasierung Ln. retroph. med. (in 71 % der Studien)
Fournier Q. et al. 2018	ja
Grimes J.; Matze B. et al. 2017	nein
Grimes J.; Mestrinho L. et al. 2019	ja
Herring, Erin S. et al. 2002	ja
Langenbach, A. et al. 2001	nein
Skinner, O. et al. 2017	ja
Odenweller, P. H. et al. 2019	ja

4.3.2 Ergebnisse bezüglich der Methoden zur SLN Diagnostik

BRISSOT und EDERY (2017) zeigten anhand der 26 Tumoren (25 Hunde) in ihrer Studie die erfolgreiche Anwendung der CT-LG/RL in Kombination mit MB. Es konnten in 96 % (24 Hunde) SLNs identifiziert werden, nur bei einem Patienten waren beide Methoden erfolglos. Durch die alleinige Anwendung der CT-LG/RL, ohne MB konnte bei 29/30 Tumoren (96,6 %), SLNs identifiziert werden.

GRIMES und SECREST et al. (2017) konnten in ihrer Studie bei 16/18 Hunden (89 %) erfolgreich SLNs identifizieren. Bei Gabe von 1 ml KM konnten bei 7/9 (78 %), bei Gabe von 2 ml KM bei 9/9 (100 %) Hunden der SLN identifiziert werden. Die mediane Erkennungszeit der SLNs lag bei 0-3 min.

LURIE et al. (2017) konnten durch ihren alternativen Einsatz des Kontrast-gestützten Ultraschalls bei 8/10 Hunden den SLN finden. Im Vergleich dazu konnte allerdings mit der Lymphoszintigrafie bei 10/10 Hunden der SLN identifiziert werden.

RANDALL et al. (2020) hat in ihrer Vergleichsstudie gezeigt, dass in Phase 1 die intratumorale KM Injektion deutlich schlechtere Ergebnisse erzielt hat. Bei nur 8/18 Hunden wurde KM in den Lymphgefäßen gefunden, in 5/18 (27,7 %) Hunden wurde auch ein SLN identifiziert. In Phase 2, konnten mittels peritumorale KM Injektion im CT bei 18/20 Hunden Lymphgefäße visualisiert werden, bei 11/20 (55 %) Hunden konnten SLNs gefunden werden. Die besten Ergebnisse wurden mit der LS erzielt, es wurde in 20/20 Hunden SLNs identifiziert, durch die Vitalfarbstoffe konnten 17/18 Hunden SLNs visualisiert werden.

ROSSI et al. (2018) hat Ihr Hauptaugenmerk auf die Lokalisation der SLN gelegt, es konnten keine genaueren Daten für die Auswertung verwendet werden. Im Vergleich zu den anderen Studien wurde ein eher schlechtes Ergebnis erzielt, es konnten 45 SLNs in 27/45 Hunden gefunden werden (60 %).

SKINNER et al. (2018) wollten in ihrer Studie die diagnostische Genauigkeit mittels kontrastverstärktem CT untersuchen, jedoch wurde wegen der niedrigen Sensitivität keine Empfehlung zur alleinigen Verwendung dieser Methode gegeben. Die Interpretation der Radiologen ergab für die Beurteilung der MLN und MRLN eine Sensitivität von 12,5 % und 10,5 %, die Spezifität betrug 91,1 % und 96,7 % und die Genauigkeit 67,5 % und 76,3 %.

WORLEY (2014) hat in Ihrer Studie erfolgreich bei 8/19 Hunden infolge des SLN mappings eine alternative Therapie angewendet, welche sie ansonsten nicht bekommen hätten. Mit Hilfe der regionalen LS wurde bei 18/19 Hunden erfolgreich der SLN gefunden, intraoperativ konnten anschließend in allen Hunden die SLNs aufgefunden werden, 18 LN wiesen eine Blaufärbung durch das Methylenblau auf.

Die Studien von LURIE et al. (2017), RANDALL et al. (2020) und WORLEY (2014) haben mit der Verwendung der LS die besten Erfolge in der SLN Diagnostik erzielt. Die CT-LG ergab verschiedene Ergebnisse, während BRISSOT, EDERY (2017) und GRIMES, SECREST et al. (2017) gute Erfolge mit dieser Technik zeigten, hat RANDALL et al. (2020) mit der intratumoralen KM Applikation nur 5/18 SLNs identifiziert, durch die peritumorale KM Applikation konnte schon 11/20 SLNs gefunden werden, während ROSSI et al. (2018) nur 60 % der SLNs auffindig machen konnte. Als zusätzlich verwendete intraoperative Methode zeigte das Methylenblau in den Studien von BRISSOT, EDERY (2017), RANDALL et al. (2020) und WORLEY (2014) sehr gute Erfolge. Ebenso konnte LURIE et al (2017) mit dem CEUS akzeptable Ergebnisse hervorzeigen. Die Studie von SKINNER et al (2018) zeigte deutlich, dass die alleinige Verwendung des kontrastverstärkte CT nicht geeignet für die Beurteilung der LN ist.

4.3.3 Ergebnisse bezüglich der Lokalisation von Wächterlymphknoten und Histologischer Untersuchungen

BRISSOT und EDERY (2017) konnten in ihrer Studie die erfolgreiche SLN Lokalisation bei 15/16 Tieren mit Kopf und Hals Tumoren zeigen. Von den 20 gefunden SLNs im Kopf und Hals Bereich, handelte sich bei zwei LN um die Lnn. retroph. med.. Die histologische Untersuchung von insgesamt 25 SLNs, ergab bei sieben LN metastatische Veränderungen, darunter ein Ln. mandibularis und ein Ln. parotideus.

GRIMES und SECREST et al. (2017) haben erfolgreich bei 16/18 Hunden mit Kopf und Hals Tumoren SLNs identifiziert, bei 94 % der Hunde war der SLN der Ln. mandibularis. Eine histologische Untersuchung, zu Vervollständigung des Stagings wurde nicht durchgeführt, aufgrund dessen fehlen hier wichtige Informationen bezüglich dem Metastasen Status der LN.

LURIE et al. (2017) verzeichnete moderate Erfolge durch den KU, er konnte insgesamt 11 LN in acht Hunden finden, die LS stellte die sensitivere Methode dar, hier wurden 23 LN in 10 Hunden gefunden. Durch die LS konnten vier Lnn. retroph. med. als SLNs identifiziert werden, wobei in dem KU nur einer gefunden wurde. Die Histologie zeigte in drei LN Metastasen, davon waren ein Ln. mandibularis und ein Lnn. retroph. med. betroffen.

RANDALL et al. (2020) haben in Phase 1 mit der (intratumoralen KM) CT-LG bei 5/18 Tieren erfolgreich SLNs finden können, 6 LN wurden zur histologischen Untersuchung eingeschickt (ein Hund mit bilateralen Lnn. mandibulares). Davon hatten 2 LN Metastasen, ein Ln. mandibularis und ein Ln. superf. cervicalis. In Phase 2 konnten mit Hilfe der (peritumoralen KM) CT-LG deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden, hier wurde bei 11/20 Tieren SLNs gefunden, neun ipsilaterale Lnn. mandibulares und zwei bilaterale Lnn. mandibulares. Durch die intraoperative Anwendung von MB und Fluoreszein bei 17/18 Hunde – in Phase 2 – konnten 14 Lnn. mandibulares ipsilateral, drei bilaterale Lnn. mandibulares, zwei Lnn. retroph. med. sowie ein Ln. parotideus als SLNs dargestellt werden. Durch die intraoperative LS – in Phase 2 - konnten die besten Ergebnisse erzielt werden. Bei 18/18 Tieren war die LS erfolgreich, es wurden 15 ipsilaterale Lnn. mandibulares, drei bilaterale Lnn. mandibulares, vier ipsilaterale Lnn. retroph. med und ein Ln. parotideus als SLNs identifiziert. Insgesamt wurden in - Phase 2 - 27 LN welche mit den Techniken der CT-LG, Vitalfarbstoff oder LS als SLNs erkannt. Diese wurden histologisch untersucht, wovon vier Lnn. mandibulares und ein Ln. parotideus Metastasen enthielten.

Aufgrund der fehlenden Angaben zu den untersuchten LN in der Studie von ROSSI F. et al. (2018), konnte diese nicht ausführlich bewertet werden. 45 LN konnten in 27/45 Hunden gefunden werden, was im Vergleich zu den anderen Studien ein eher schwaches Ergebnis ist.

291 LN (primär drainierende LN, anatomisch nächstgelegene LN und kontralaterale LN) sollten mittels FNA beprobt werden, dies war aber nur bei 144 möglich, diagnostisch war die Zytologie nur in 117 LN (81,3 %). Von diesen LN waren 25 positiv auf Metastasen. Es wurden keine genaueren Angaben zu den LN dokumentiert, auch aufgrund der fehlenden histologischen Untersuchung ist dieses Ergebnis kritisch zu hinterfragen.

SKINNER et al (2018) konnte mit seiner Studie belegen, dass es keine individuellen Kennzeichen für Metastasen in LN gibt. Die Sensitivität des CT war sehr niedrig, für Lnn. mandibulares wurden 51 richtig negativ, 21 falsch negativ, 3 richtig positiv und 5 falsch positive LN identifiziert. Für Lnn. retroph. med. wurden 59 richtig negativ, 17 falsch negativ, 2 richtig positive und zwei falsch positive identifiziert. Dadurch ergibt sich eine Sensitivität von 11.6 %, Spezifität von 94 %, PPV (positiv predictive value) von 41 % und der NPV (negativ predictive value) war 74,3 %.

WORLEY (2014) hat mit der regionalen und intraoperativen LS gute Erfolge in der Wächterlymphknoten Diagnostik erbracht, insgesamt konnten 31 SLNs in 19 Hunden identifiziert werden. Von sieben Hunden welche Mastzelltumore im Kopf und Hals Bereich hatten, wurden 10 SLNs identifiziert, darunter auch ein Ln. retroph. med.. Die Ergebnisse zeigten, dass bei acht Hunden (42 %) der SLN nicht der dem Tumor anatomisch nächstgelegene LN war. Woraus man schließen kann, dass nicht zwingenderweise immer der dem Tumor nächstgelegene LN als Wächterlymphknoten fungiert und daher eine diesbezügliche Vorhersage nicht genau möglich ist.

In fünf von sieben Studien wurde mind. ein Ln. retroph. med. als SLN erkannt. In der Studie von BRISSOT und EDERY (2017) wurde zwei Lnn. retroph. med. gefunden, LURIE et al. (2006) hat mit der CEUS Methode einen und mit der LS sogar vier Lnn. retroph. med. als SLNs erkannt. RANDALL et al. (2020) konnten mit der CT-LG zwar keine Ln. retroph. med. als SLN identifizieren, dafür aber zwei mit Hilfe der intraoperativen Vitalfarbstoffe und vier mittels LS. Auch WORLEY (2014) konnte obwohl der niedrigen Fall Zahl an Kopftumoren ebenfalls einen Ln. retroph. med. als SLN identifizieren. Die Histologische Untersuchung der SLNs ergab allerdings nur bei LURIE (2006) einen positiven Ln. retroph. med.. Als Ausreiser gilt die Studie von SKINNER et al. (2018), welche die Relevanz der Lnn. retroph. med. bei Kopf Tumoren aufzeigten, in der CT Studie wurden nur vier Lnn. retroph. med. als metastatisch beschrieben, die Histologie ergab allerdings das 19 von 80 (24 %) Lnn. retroph. med. Metastasen aufwiesen.

In Tabelle 12 wurden die Studien welche die Lnn. retroph. med. als Wächterlymphknoten identifiziert haben und Metastasen in diesen nachgewiesen haben noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 12: Übersicht Wächterlymphknoten und Metastasierung in Ln. retroph. med

Studie	Ln. retroph. med als SLN	Metastatische Ln. retroph. med. (in 40 % der pos. SLN Studien)
Brissot H. N.; Ederly, E. G. 2017	ja	nein
Grimes J. A.; Secrest, Scott A. et al. 2017	nein	nein
Lurie D. M. et al. 2006	ja	ja
Randall E. K. et al. 2020	ja	nein
Rossi, F. et al. 2018	nein	nein
Skinner, O. T. et al. 2018	(ja)	ja
Worley, D. R. 2014	ja	nein

(ja) = Studie bezieht sich nicht im eigentlichen Sinn auf Wächterlymphknoten-Diagnostik

5 Diskussion

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit lautete: Es gibt keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass der Ln. retroph. med. als Wächterlymphknoten bei oralen Tumoren fungiert.

Die Annahme der Hypothese beruhte auf dem derzeitigen Stand verschiedener Empfehlungen zum Staging von Tumoren in der Veterinärmedizin. Diese Empfehlungen wurden unter anderem, aus Büchern wie der Kleintieronkologie von Kessler M. (Kessler 2013), Klinischen Erfahrungen und diversen Publikationen zu soliden wie auch oralen Tumoren entnommen (Blackwood et al. 2012, Langenbach et al. 2001, Williams und Packer 2003).

Anhand der vorliegenden Daten konnte die Hypothese allerdings nicht bestätigt werden. Der Ln. retroph. med. wurde in 10/14 Studien wiedergefunden, entweder zeigte dieser metastatische Veränderungen oder wurde als SLN identifiziert.

Im Zuge dieser Arbeit wurden Publikationen herangezogen, die sich mit oralen Tumoren beim Hund, deren Metastasierung in die regionalen LN (Lnn. mandibulares, retroph. med. und parotidei), wie auch Metastasen Früherkennung mittels FNA und Wächterlymphknotendiagnostik beschäftigt haben. Das Ziel war es, diese Studien evidenzbasiert zu beurteilen, sowie deren Ergebnisse auszuwerten und vergleichend darzustellen.

Es wurden zu dem Thema eine Vielzahl an Studien gefunden, weshalb hier nur die inkludierten einzeln aufgelistet wurden. Die Studien unterschieden sich teilweise erheblich, oftmals fehlten genauere Angaben zu den LN, ebenso zur Lokalisation der Tumore, des Weiteren wurden Studien teilweise an gesunden Tieren durchgeführt. Ich habe mich einerseits auf die zytologischen und histologischen Ergebnisse und andererseits auf die SLN Diagnostik fokussierte, um zwei verschiedenen Ansatzpunkte zum gleichen Thema zu bewerten und miteinander zu vergleichen.

In den fünf Studien von FOURNIER et al. (2018), GRIMES und MESTRINHO et al. (2019), HERRING et al. (2002), SKINNER et al. (2017) und ODENWELLER et al. (2019) wurde gezeigt, dass maligne orale Tumoren bzw. solide Kopf und Hals Tumore sehr wohl in die Lnn. retroph. med. metastasieren, allerdings nicht so häufig wie in die Lnn. mandibulares. Hierbei wurde bei 71 % (5 von 7) der Studien eine Metastasierung in die Lnn. retroph. med. beobachtet werden. Bei der Auswertung der Wächterlymphknoten Diagnostik-Studien wurde bei fünf von sieben Studien (71 %) BRISSOT und EDERY (2017), LURIE et al. (2017), RANDALL et al (2020), SKINNER et al (2018) und WORLEY (2014) der Ln. retroph. med. als SLN identifiziert, in 2/5 Studien (40 %) wurden ebenfalls Metastasen in den selbigen LN gefunden.

Die vorliegenden Daten bezüglich der Tumorart zeigt, wie in diversen Publikationen und Büchern (Kessler 2013, Lascelles und Duncan op. 2011, Withrow und Liptak 2013) beschrieben, dass das orale Melanom der am häufigsten vorkommenden oralen Tumor beim Hund ist.

In den insgesamt 14 in diese Arbeit inkludierten Studien wurden 217 orale Tumore beschrieben und tabellarisch ausgewertet. Der Anteil an oralen Melanomen war 56 %, der an oralen PEK 35 % und das orale Fibrosarkom lag bei 9 %. Jedoch konnte die Studie von FOURNIER et al. (2018) nicht miteinbezogen werden, da die Angaben zur Tumorart nicht präzise genug waren.

Ein Fokus dieser Diplomarbeit war das Staging von LN mittels FNA, bzw. deren Vergleich mit der Histologie, da die FNA standardgemäß in der Veterinärmedizin durchgeführt wird, um eine eventuelle lymphogene Streuung des Tumors feststellen zu können. Es gibt zwei Hauptprobleme der FNA, erstens wird sie häufig nur an gut zugänglichen LN, wie dem Ln. mandibularis im Kopfbereich, entnommen und zweitens können Mikrometastasen leicht übersehen werden. Sieben der 14 Studien beschäftigte sich mehr oder weniger mit dieser Frage, allerdings konnten nur aus der Studie von HERRING et al. (2002) vollständige Daten in die Tab. 8 übernommen werden. Drei Studien (Fournier et al. 2018, Odenweller et al. 2019, Skinner et al. 2017) hatten keine genaueren Angaben dokumentiert, somit konnten auch keine vollständigen Daten ausgewertet werden. SKINNER (2017) und ODENWELLER (2019) haben nur eine histologische Untersuchung der LN durchgeführt. Die Studie von FOURNIER (2018), war prinzipiell gut strukturiert, wenn auch präzise Angaben zu der LN Lokalisation fehlten. Dennoch wurde sie inkludiert, weil sie wichtige Erkenntnisse zur Fragestellung dieser Diplomarbeit beitragen konnte. Aus drei Studien (Grimes et al. 2019, Grimes, Matz et al. 2017, Langenbach et al. 2001) konnten keine Daten für die tabellarische Auswertung verwendet werden, es wurden nur zusammenfassende Angaben zur zytologischen und histologischen Untersuchung der LN dokumentiert. In diesen Studien wurden teilweise auch Katzen inkludiert, wodurch keine Differenzierung zwischen Hund und Katze in den Ergebnissen möglich war. Dennoch konnten mit den vorliegenden Daten Rückschlüsse gezogen werden, welche deutlich gezeigt haben, dass das Auftreten von Metastasen in den Lnn. retroph. med. durchaus möglich ist. Aus dieser Erkenntnis erschließt sich, dass eine alleinige Untersuchung der Lnn. mandibulares mittels FNA oder Histologie unzureichend wäre und es dadurch bezüglich einer bereits stattgehabten lymphogenen Streuung zu falsch negativen Ergebnissen kommen könnte. Eine ipsilaterale Untersuchung der LN kann ebenfalls unzureichend sein, da in zwei Studien eine Beteiligung von kontralateralen LN bewiesen wurde, unter anderem in der Studie von SKINNER et al (2017). SKINNER (2017) hat bei 14/31 Hunden Metastasen histologisch nachgewiesen, davon befanden sich sieben Lnn. mand. und sieben Lnn. retroph. med. kontralateral zum Tumor. Ebenfalls waren auch in der Studie von GRIMES und MESTRINHO

(2019) vier Hunde von kontralateralen LN Metastasen betroffen. ODENWELLER (2019) fand im Vergleich zu anderen Studien eine niedrige Inzidenz von Metastasen, die Ursache dafür könnte sein, dass nur ipsilaterale LN untersucht wurden und somit potenzielle kontralaterale Metastasen nicht erkannt wurden.

Die am häufigsten verwendete klinische Untersuchung der LN, die Palpationen, ist als alleinige Beurteilung der LN unzureichend, da in 38 % der Humanpatienten normal große LN ebenfalls metastatische Veränderungen gezeigt haben (Beer et al. 2018). Dies konnte auch in den Studien von HERRING (2002), LANGENBACH (2001) und GRIMES, MATZE (2017) mit einer niedrigen Sensitivität von 60-70 %, deutlich gezeigt werden.

Ein Vergleich von FNA und histologischer Untersuchung von Kopf LN gestaltete sich anhand der vorliegenden Ergebnisse etwas schwierig, es gab zwar zwei Studien (Fournier et al. 2018, Langenbach et al. 2001) welche die FNA als eine durchaus valide Untersuchungsmethode anhand ihrer Ergebnisse darstellen, diesen Ergebnissen widersprechen jedoch zwei Studien (Grimes, Matz et al. 2017, Herring et al. 2002). Schlussendlich konnte anhand der vorhandenen Studien kein ausreichender Vergleich bezüglich der FNA und der histologischen Untersuchung von Kopf LN durchgeführt werden, da zu wenige Studienergebnisse vorhanden waren. Weitere genauere Untersuchungen, speziell zu Kopf LN wären hier von Nöten.

Durch die Kombination der unvorhersehbaren Streuung von Metastasen und fehlender validierter Wächterlymphknoten Diagnostik, kann die vollständige chirurgische Entfernung der Kopf LN mit anschließender histopathologischen Untersuchung empfohlen werden (Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019). Verschiedene Techniken wurden hierzu publiziert, wie etwa die unilaterale LN Entfernung von SMITH (1995) und die bilaterale LN Entfernung der Lnn. mandibulares und retroph. med. von GREEN und BOSTON (2017), welche allerdings nicht ohne eine gewisse Morbidität einhergehen. Es besteht bei beiden Methoden die Gefahr von Serom Bildung, Lymphödemen, Verletzungsgefahr von wichtigen Hauptgefäßen wie auch eine verlängerte Operationszeit (Goldschmidt S., Veterinary Dental Forum 2019). Aus diesem Grund wird der Ansatz der Wächterlymphknoten Diagnostik, meines Erachtens, in der Veterinärmedizin eine immer wichtigere Rolle einnehmen, um extensive LN Entfernungen vermeiden und eine Patienten-spezifische Therapie erarbeiten zu können.

In Folge dessen wurde ein weiterer Fokus dieser Arbeit auf die Wächterlymphknoten Diagnostik gelegt. In der Humanmedizin wurde dieses Thema schon früh aufgefasst, bereits 1992 gab es erste Studien von Morton zur intraoperativen SLN Diagnostik (Morton et al. 1992). Dennoch gibt es auch in der Veterinärmedizin bereits vereinzelte Studien, wenn auch aufgrund mangelnder Patienten Anzahl nicht so ausgereifte wie in der Humanmedizin. Zu diesem Fokus

wurden sieben Studien ausgewertet, einerseits wurden die diagnostischen Methoden vergleichend dargestellt, andererseits wurde der Erfolg der SLN Lokalisierung mittels einzelner Techniken untersucht. Die sieben Studien (Brissot und Edery 2017, Grimes, Secrest et al. 2017, Lurie et al. 2006, Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018, Skinner et al. 2018, Worley 2014) konnten allerdings nicht direkt miteinander verglichen werden, da alle Studien einen unterschiedlichen Versuchsaufbau zeigten. Die verwendeten diagnostischen Methoden wurden unterschiedlich kombiniert und teilweise wurde KM nicht nur peritumoral in vier Quadranten injiziert, sondern ebenfalls intratumoral, wie in den Studien von BRISSOT und EDERY (2017) und RANDALL et al. (2020). In den vier Studien welche die CT-LG untersuchten (Brissot und Edery 2017, Grimes, Secrest et al. 2017, Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018) wurde in jeder Studie eine unterschiedliche Menge an KM verwendet, ob eine unterschiedliche Menge an Kontrastmittel einen Unterschied bewirkt, wurde nicht geprüft.

Wie erwartet waren drei Studien RANDALL et al (2020), WORLEY (2014) und LURIE et al (2006), wie auch Studien in der Humanmedizin (Den Toom et al. 2015, Donker et al. 2013, Niebling et al. 2016) welche die Lymphoszintigrafie angewendet haben, am vielversprechendsten. Es gab aber auch Unterschiede in den Studien, LURIE (2006) hat im Vergleich zu den anderen zwei Studien keine intraoperative LS zur Wiederfindung der LN verwendet. Um die Erfolgsquote zu steigern werden in der Humanmedizin meist zwei Methoden miteinander kombiniert, wie etwa die LS, die intraoperative Anwendung einer Gammasonde und Vitalfarbstoffe wie z.B. Methylenblau (Morton 2012, Niebling et al. 2016). Ein weiterer Ansatz, welcher in den Studien untersucht wurde und in der Veterinärmedizin eine bedeutende Rolle spielt ist die CT-Lymphangiografie. Im Gegensatz zur LS ist diese Methode praktikabler, da keine Radiopharmaka verwendet werden müssen und mittlerweile viele private Kliniken über ein CT verfügen, dementsprechend gestaltet es sich kostengünstiger und einfacher in der klinischen Anwendung (Beer et al. 2018). Die CT-LG wurde in vier Studien untersucht; die Studien von BRISSOT, EDERY et al. (2017) und GRIMES, SECREST et al. (2017) haben in der SLN-Diagnostik gute Ergebnisse hervorgebracht, mit einem Erfolg von 96 % und 89 %, wobei beide Studien einige Unterschiede aufwiesen. BRISSOT hat im Gegensatz zu GRIMES nicht ausschließlich Patienten mit Kopf Tumoren untersucht. Ebenfalls hat BRISSOT, im Vergleich zu GRIMES, zwei Methoden miteinander kombiniert, nämlich die CT-LG und die intraoperative Anwendung von Methylenblau. Dadurch kommt es vermutlich auch zu den besseren Resultaten. GRIMES hat in ihrer Studie nur die präoperative CT-LG verwendet, eine histologische Untersuchung der LN wurde in dieser Studie nicht beschrieben, wodurch das intraoperative mapping und die anschließende Lymphadenektomie entfällt und wichtige Informationen zum Metastasen-Status fehlen. Beide Studien haben ihre limitierenden Faktoren.

Eine Erklärung für die schlechteren Resultate in der Studie von GRIMES könnte sein, dass die Erfolgsquote bei der SLN Identifizierung im inguinalen Bereich bei 99,3 % liegt, im axillaren und cervicalen Bereich aber nur bei 96,6 % und 84,5 %, wie humanmedizinische Studien zeigten (Morton et al. 2005, Morton 2012). BRISSOT und EDERY (2017) haben in ihrer Studie keine Unterschiede zwischen intratumoraler und peritumoraler KM Gabe dokumentiert, wohingegen RANDALL (2020) deutlich schlechtere Ergebnisse mittels intratumoraler KM Injektion erzielte. Bei nur 27,7 % der Hunde konnten SLNs gefunden werden, hingegen wurden mit Hilfe der peritumoralen KM-Injektion bei 55 % SLNs gefunden. Eine weitere Arbeit welche die CT-LG untersuchte, war die Studie von ROSSI (2018), sie erzielte ein ähnlich niedriges Ergebnis wie RANDALL (2020), es wurden bei nur 60 % der Tiere SLNs gefunden. Die Studie von LURIE (2006), welche einen ganz anderen Ansatz untersuchte und zwar den CEUS, erzielte zwar moderate Erfolge (in 8/10 Hunden konnten 11 SLNs gefunden werden), jedoch gibt es keine Vergleichsstudien an Tieren mit tumorösen Erkrankungen dazu.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass die Wächterlymphknoten Diagnostik sehr vielversprechend ist, vor allem weil gezeigt werden konnte, dass zwar - im Vergleich zu den anderen Kopf Lymphknoten - die Lnn. mandibulares am häufigsten als SLNs erkannt werden, aber dennoch in fünf der sieben Studien (Brissot und Ederly 2017, Grimes, Secret et al. 2017, Lurie et al. 2006, Randall et al. 2020, Worley 2014) ebenso andere Kopf LN wie etwa der Ln. retroph. med. und Ln. parotideus als SLN identifiziert wurden. Ebenfalls zeigte die Studie von SKINNER (2018) noch einmal deutlich, dass eine alleinige Untersuchung der Lnn. mandibulares unzureichend ist, da von 80 untersuchten Lnn. retroph. med. von 40 Tieren, 24 % Metastasen enthielten.

Somit konnte durchaus bewiesen werden, dass der Ln. retroph. med. ebenfalls als SLN vorkommen und in weiterer Folge Metastasen enthalten kann.

Eine mögliche Ursache für die durchaus sehr unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass es für die Wächterlymphknoten Diagnostik kein Standard Protokoll gibt. Es gibt einige bekannte limitierende Faktoren, unter anderem die Menge an verwendetem Kontrastmittel, die Lagerung der Patienten (besonders bei Kopf Tumoren), mechanische Obstruktionen (Tubus), die Durchführung der KM Injektion, aber auch das Können der einzelnen Chirurgen (Brissot und Ederly 2017, Randall et al. 2020, Rossi et al. 2018, Worley 2014). Humanmedizinische Studien zeigten, dass das Ergebnis verbessert werden kann, indem man eine größere homogene Tumor Population untersucht (Sanidas et al. 2003, Tafra 2001). Die Analyse der Lernkurve bei human Chirurgen zeigte, dass diese mindestens 20-60 Fälle brauchen, um eine gute Kompetenz im SLN mapping bei Brustkrebspatienten zu erlangen (Sanidas et al. 2003, Tafra 2001).

Die zwei Methoden welche in dieser Diplomarbeit untersucht wurden, einerseits die Feinnadelaspiration und andererseits die Wächterlymphknoten Diagnostik, haben beide Ihre Vor- und Nachteile. Die FNA ist eine gute, solide Untersuchungsmethode welche standardmäßig schon lange weit verbreitet in Kliniken und Tierarztpraxen in Verwendung ist. Um die falsch negativen Ergebnisse so klein wie möglich zu halten, sollten im Kopf Bereich nicht nur die Lnn. mandibulares, sondern auch der tieferliegende Ln. retroph. med. und je nach Lokalisation des Tumors ebenfalls der Ln. parotideus mittels FNA beprobt werden, was aber rein palpatorisch – ohne CT- oder Ultraschall-Unterstützung – kaum möglich ist. Nichts destotrotz sollten fragliche LN entfernt und mittels des Goldstandards der Histologie untersucht werden, um das Lymphknoten Staging zu vervollständigen.

Die Wächterlymphknoten Diagnostik hat den Vorteil, dass, bei hauptsächlich lymphogen streuenden Tumoren, im Falle einer Identifizierung und anschließenden Entfernung eines SLN, bei negativer Histologie desselben im Anschluss keine weitere exzessive LN Entfernung notwendig ist und somit auch die Morbidität gesenkt werden kann.

Der Nachteil ist, dass es noch zu keiner routinemäßigen Anwendung kommt und es somit nur eine geringe Anzahl an Vergleichsfällen gibt. Ein wirkliches „Erfolgskonzept“ konnte aus den Studien nicht hergeleitet werden. Kliniken haben derzeit keine Möglichkeiten auf bestehende, empfohlene Diagnostikschemas zurückzugreifen, zwar gibt es Studien an denen man sich orientieren kann, dennoch sollten hier gewisse Normen bezüglich der Wächterlymphknoten Diagnostik erarbeitet werden.

Um gut vergleichbare Ergebnisse zu bekommen, sind in diesem Bereich noch weitere Studien nötig, vor allem mit einer größeren homogenen Population an Hunden mit oralen bzw. Kopf Tumoren. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die hier inkludierten Studien nach dem SANTESSO (2006) Scoring System lediglich in der Bronze Kategorie lagen. Dementsprechend wäre es erstrebenswert, dass zukünftige Studien in Bezug auf das Lymphknoten Staging mittels Wächterlymphknoten Diagnostik, wo in der Veterinärmedizin noch reichlich Bedarf an Forschung besteht, sich innerhalb des Scorings (Maxwell et al. 2006, Santesso et al. 2006) in Gold oder gar Platin auszeichnen, um hier einen Standard zu schaffen, welcher von Tierärztinnen und Tierärzten eingehalten werden kann und muss, um lege artis arbeiten zu können und den bestmöglichen Erfolg zu erzielen.

6 Schlussfolgerung

Die Hypothese, dass der Ln. retroph. med. bei oralen caninen Tumoren nicht als Wächterlymphknoten fungiert, konnte mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden, nachdem bei 71 % (10 von 14) der vorliegenden Studien der Ln. retroph. med. entweder als Wächterlymphknoten identifiziert, oder in ihm Metastasen gefunden wurden. Es konnte anhand der untersuchten Studien deutlich gezeigt werden, dass die lymphogene Metastasierung im Kopfbereich nicht immer vorhersehbar ist, aufgrund einer Vielzahl an Verzweigungen der Lymphgefäße. Die zwei Ansätze, welche in dieser Diplomarbeit untersucht wurden, haben beide Ihre Vor- und Nachteile.

Damit bei weiterer Behandlung von onkologischen Patienten lege artis gehandelt werden kann, sollten jedenfalls die Empfehlungen zum Lymphknoten Staging in der Veterinär Onkologie bearbeitet werden. Wenn keine Wächterlymphknoten Diagnostik vorhanden ist, kann die FNA in Betracht gezogen werden. Dennoch ist es aufgrund der Ergebnisse der Arbeit zu empfehlen, die FNA von den bilateralen Lnn. mandibulares und Lnn. retroph. med durchzuführen, gegebenenfalls auch den Lnn. parotidei.

Die Wächterlymphknoten Diagnostik ist in der Veterinärmedizin eine neuere Herangehensweise, welche ihre Berechtigung hat, wie die Ergebnisse zeigen. Da die SLN Diagnostik in der Humanmedizin schon lange durchgeführt wird, mit sehr guten Erfolgen, sollte dies motivieren, mehr Forschung in dieser Richtung auch in der Veterinärmedizin anzustreben. Auch aufgrund dessen, dass gezeigt wurde, dass die Früherkennung sinnvoll ist, um den Therapie Plan wie auch eventuell die Prognose des Patienten zu verbessern.

7 Zusammenfassung

Einleitung:

Die Maulschleimhaut ist unzähligen Umweltausflüssen ausgesetzt und stellt eine häufige Primärlokalisierung für Tumore dar. Das Staging, im speziellen das Lymphknoten Staging im Kopf Bereich gestaltet sich oftmals schwierig, da ein Teil der Lymphknoten, in tieferen, nicht leicht zugänglichen Schichten liegen. Welche Lymphknoten von einer Metastasierung betroffen sind, hängt davon ab, in welcher Region sich der Tumor befindet, da die Blut- und Lymphzufuhr sich wesentlich unterscheidet. Eine blinde Feinnadelaspiration wird meist nur bei gut zugänglichen Lnn. mandibulares durchgeführt, die Lnn. retroph. med. und Lnn. parotidei werden dementsprechend normalerweise nicht untersucht. Eine weitere Möglichkeit der Erkennung einer möglichen lymphogenen Streuung von Tumorzellen stellt die Wächterlymphknoten-Diagnostik bereits im Frühstadium einer Tumor Erkrankung dar.

Fragestellung:

Die vorliegenden Studien gingen von der Fragestellung aus, ob es Hinweise der Metastasierung bei oralen Tumoren in die Lnn. retroph. med. gibt, wie häufig diese auftritt und wie zielführend eine Früherkennung, mittels verschiedener Wächterlymphknoten Diagnostik Methoden ist, um eine exzessive Resektion aller Kopflymphknoten zu verhindern. Ausgehend von dieser Fragestellung wurde folgende Hypothese aufgestellt: Es gibt noch keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass der Ln. retroph. med. als Wächterlymphknoten bei oralen Tumoren fungiert.

Material und Methoden:

Zur Klärung der Forschungsfrage wurde eine systematische Literaturrecherche in verschiedenen Online Datenbanken sowie im Bibliothekskatalog der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt. Die inkludierten Studien beschränkten sich auf Publikationen welche nach 2000 erschienen und sich mit den Themen des Lymphknoten Staging durch FNA und der Wächterlymphknoten Diagnostik auseinandersetzten. Anschließend wurden die Studien nach den Kriterien der Cochrane Musculoskeletal Group (Santesso et al. 2006) in Evidenzklassen eingeteilt.

Ergebnisse:

Es wurden 14 Studien, sieben zur Feinnadelaspiration und sieben zur Wächterlymphknoten Diagnostik untersucht. Davon entsprach keine der Studien der Goldenen oder Platin Evidenzklasse, alle 14 erfüllten nur die Kriterien der Bronze Kategorie.

Die Auswertung der sieben Studien zur FNA der LN, ergab bei 71 % der Studien eine Metastasierung in die Lnn. retroph. med., sowie eine Beteiligung kontralateraler Lymphknoten. Hinsichtlich der Genauigkeit der FNA, wiesen nur zwei Studien eine gute Verlässlichkeit nach. Allerdings sind diese Ergebnisse zu hinterfragen, da die Studien untereinander einige Unterschiede aufwiesen, teilweise Daten fehlten und nicht ausschließlich Kopf LN untersucht wurden. Die Analyse der Wächterlymphknoten Diagnostik ergab bei fünf der sieben Studien eine hohe Erfolgschance SLN zu finden. Neben der LS welche am vielversprechendsten war, hat die CT-LG in zwei Studien ebenso gute Erfolge gezeigt. Vier der sieben Studien haben gezeigt das der Ln. retroph. med. auch als Wächterlymphknoten fungieren kann. Metastasen in den Lnn. retroph. med. wurden ebenfalls nachgewiesen, allerdings nur in zwei Studien.

Schlussfolgerung:

Abschließend kann festgehalten werden, dass in den vorliegenden Studien, der Ln. retroph. med. sowohl als Wächterlymphknoten identifiziert werden konnte, als auch Metastasen in diesem gefunden werden konnten. Es konnte gezeigt werden, dass die lymphogene Metastasierung im Kopfbereich aufgrund einer Vielzahl an verzweigten Lymphgefäßen nicht immer vorhersehbar ist und somit auch kein bestimmter Kopf-Lymphknoten standardmäßig als SLN fungiert. Eine Früherkennung durch die Wächterlymphknoten Diagnostik wäre demnach sinnvoll, um potenzielle SLN welche Metastasen enthalten könnten, zu entfernen und dadurch den Therapieplan und die Prognose des Patienten verbessern zu können.

8 Extended Summary

Title:

Literature review of sentinel lymph nodes in oral tumors in dogs with special attention to the Ln. retropharyngealis med.

Introduction:

The oral mucous membrane is exposed to innumerable environmental influences and represents a frequent primary localization for tumors. Staging, especially the lymph node staging in the head area, is often difficult because some of the lymph nodes are located in deeper, inaccessible layers. Which lymph nodes are affected depends on the region in which the tumor is located, as the blood and lymph supply differ significantly. A blind fine needle aspiration is usually only possible if the lymph node is easily accessible as in Lnn. mandibular, the Ln. retroph. med. and Ln. parotideus are therefore not examined. Sentinel lymph node diagnostics is another option in the early stages of a tumor disease.

Material and methods:

To clarify the research question, a systematic literature search was carried out in various online databases and in the library catalog of the University of Veterinary Medicine, Vienna. The included studies were limited to publications that appeared after 2000 and dealt with the topics of lymph node staging by FNA and sentinel lymph node diagnostics. The studies were then divided into evidence classes according to the criteria of the Cochrane Musculoskeletal Group (Santesso et al. 2006).

Results:

14 studies, seven on fine needle aspiration and seven on sentinel lymph node diagnostics were examined. None of the studies corresponded to the gold or platinum evidence class, all 14 only fulfilled the criteria of the bronze category. The evaluation of the seven studies on the FNA of the LN revealed metastasis to the Lnn. retroph. med. in 71 % of the studies, as well as involvement of contralateral lymph nodes. With regard to the accuracy of the FNA, only two studies showed good reliability. However, these results must be questioned, as the studies showed some differences between one another, some data were missing and did not only include head lymph nodes. The analysis of sentinel lymph node diagnostics showed a high chance of success in finding sentinel lymph nodes in five of the seven studies. In addition to the lymphoscintigraphie, which was the most promising, the CT-LG has shown as well, good

success in two studies. Four of the seven studies have shown that the Ln. retroph. med. can also act as a sentinel lymph node. Metastases in the Ln. retroph. med. however, were only detected in two studies.

Conclusion:

In conclusion, it can be stated that in the available studies, Ln. retroph. med. was either recognized as a sentinel lymph node or metastases were found in this LN. It could be shown that the lymphogenic metastasis in the head area is not always predictable due to the large number of branched lymph vessels. Early detection by sentinel lymph node diagnostics is therefore useful in order to remove potential SLN which could contain metastases and thereby improve the therapy plan and the prognosis of the patient.

Literaturverzeichnis

Balogh L, Thuróczy J, Andócs G, Máthé D, Chaudhari P, Perge E, Biksi I, Polyák A, Király R, Jánoki GA. 2002. Sentinel lymph node detection in canine oncological patients. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*, 5 (2): 139–144.

Beckert K. 2012. <https://www.weltderphysik.de/gebiet/leben/radiopharmaka/pet-und-spect/> (Zugriff 21.02.2021).

Beer P. 2015. Eine systematische Literaturübersicht über die biomechanischen Operationstechniken Tibial Plateau Leveling Osteotomie und Tibial Tuberosity Advancement zur Versorgung der Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale [Diplomarbeit]. Wien: Veterinärmedizinische Universität Wien.

Beer P, Pozzi A, Rohrer Bley C, Bacon N, Pfammatter NS, Venzin C. 2018. The role of sentinel lymph node mapping in small animal veterinary medicine: A comparison with current approaches in human medicine. *Veterinary and comparative oncology*, 16 (2): 178–187. DOI 10.1111/vco.12372.

Belz GT, Heath TJ. 1995. Lymph pathways of the medial retropharyngeal lymph node in dogs. *Journal of Anatomy*, 186 (Pt 3): 517–526.

Berg J. 1998. Principles of oncologic orofacial surgery. *Clinical techniques in small animal practice*, 13 (1): 38–41. DOI 10.1016/S1096-2867(98)80025-X.

Bergman PJ. 2007. Canine oral melanoma. *Clinical techniques in small animal practice*, 22 (2): 55–60. DOI 10.1053/j.ctsap.2007.03.004.

Bézu C, Coutant C, Salengro A, Daraï E, Rouzier R, Uzan S. 2011. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surgical Oncology*, 20 (1): e55-9. DOI 10.1016/j.suronc.2010.10.002.

Blackwood L, Murphy S, Buracco P, Vos JP de, Fornel-Thibaud P de, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle DJ. 2012. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and comparative oncology*, 10 (3): e1-e29. DOI 10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x.

Brissot HN, Edery EG. 2017. Use of indirect lymphography to identify sentinel lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 15 (3): 740–753. DOI 10.1111/vco.12214.

Ciekot PA, Powers BE, Withrow SJ, Straw RC, Ogilvie GK, LaRue SM. 1994. Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcomas of the mandible and maxilla in dogs: 25

cases (1982-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204 (4): 610–615.

Claaßen G. 2002. *Magnetresonanztomographische und histologische Untersuchungen an Ratten mit Zitrat-stabilisierten, kleinen Eisenoxidpartikeln als Kontrastmittel für die intravenöse MR-Lymphographie [Dissertation]*. Berlin: Freie Universität Berlin.

Cox K, Sever A, Jones S, Weeks J, Mills P, Devalia H, Fish D, Jones P. 2013. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 39 (7): 760–765. DOI 10.1016/j.ejso.2013.03.026.

Den Toom IJ, Heuveling DA, Flach GB, van Weert S, Karagozoglu KH, van Schie A, Bloemena E, Leemans CR, Bree R de. 2015. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. *Head & neck*, 37 (4): 573–578. DOI 10.1002/hed.23632.

Den Toom IJ, van Schie A, van Weert S, Karagozoglu KH, Bloemena E, Hoekstra OS, Bree R de. 2017. The added value of SPECT-CT for the identification of sentinel lymph nodes in early stage oral cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 44 (6): 998–1004. DOI 10.1007/s00259-017-3613-8.

Dobson JM, Lascelles BDX, Hrsg. op. 2011. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. Dritter ed. Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, VIII, 364 s.

Donaduzzi LC, De-Conto F, Kuze LS, Rovani G, Flores ME, Pasqualotti A. 2014. Occurrence of contralateral lymph neck node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 6 (3): e209-13. DOI 10.4317/jced.51163.

Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Litière S, Werutsky G, Duez NJ, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle H, Nieuwenhuijzen GAP, Veltkamp SC, Helen Westenberg A, Rutgers EJT. 2013. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 49 (9): 2093–2100. DOI 10.1016/j.ejca.2013.02.017.

Elliott JW, Cripps P, Blackwood L, Berlato D, Murphy S, Grant IA. 2016. Canine oral mucosal mast cell tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 14 (1): 101–111. DOI 10.1111/vco.12071.

Evans HE, DeLahunta A, Miller ME. 2013. Miller's anatomy of the dog. Vierteth ed. [Place of publication not identified]: Saunders, 872.

Farlex Partner Medical Dictionary. 2012. Rummel tourniquet: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Rummel+tourniquet> (Zugriff 21.02.2021).

Favril S, Stock E, Hernot S, Hesta M, Polis I, Vanderperren K, Rooster H de. 2019. Sentinel lymph node mapping by near-infrared fluorescence imaging and contrast-enhanced ultrasound in healthy dogs. *Veterinary and comparative oncology*, 17 (1): 89–98. DOI 10.1111/vco.12449.

Forstner C von. 2011. Der Nuklearmediziner. Der Einsatz von SPECT/CT bei der Wächterlymphknotendiagnostik, 34 (01): 59–65. DOI 10.1055/s-0030-1270482.

Fournier Q, Cazzini P, Bavcar S, Pecceu E, Ballber C, Elders R. 2018. Investigation of the utility of lymph node fine-needle aspiration cytology for the staging of malignant solid tumors in dogs. *Veterinary clinical pathology*, 47 (3): 489–500. DOI 10.1111/vcp.12636.

Frazier SA, Johns SM, Ortega J, Zwingenberger AL, Kent MS, Hammond GM, Rodriguez CO, Steffey MA, Skorupski KA. 2012. Outcome in dogs with surgically resected oral fibrosarcoma (1997-2008). *Veterinary and comparative oncology*, 10 (1): 33–43. DOI 10.1111/j.1476-5829.2011.00272.x.

Friedl P, Wolf K. 2003. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nature reviews. Cancer*, 3 (5): 362–374. DOI 10.1038/nrc1075.

Fulton AJ, Nemec A, Murphy BG, Kass PH, Verstraete FJM. 2013. Risk factors associated with survival in dogs with nontonsillar oral squamous cell carcinoma 31 cases (1990-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243 (5): 696–702. DOI 10.2460/javma.243.5.696.

Gardner H, Fidel J, Haldorson G, Dernell W, Wheeler B. 2015. Canine oral fibrosarcomas: a retrospective analysis of 65 cases (1998-2010). *Veterinary and comparative oncology*, 13 (1): 40–47. DOI 10.1111/vco.12017.

Gelb HR, Freeman LJ, Rohleder JJ, Snyder PW. 2010. Feasibility of contrast-enhanced ultrasound-guided biopsy of sentinel lymph nodes in dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 51 (6): 628–633. DOI 10.1111/j.1740-8261.2010.01712.x.

Goldberg BB, Merton DA, Liu J-B, Murphy G, Forsberg F. 2005. Contrast-enhanced sonographic imaging of lymphatic channels and sentinel lymph nodes. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 24 (7): 953–965. DOI 10.7863/jum.2005.24.7.953.

Goldberg BB, Merton DA, Liu J-B, Thakur M, Murphy GF, Needleman L, Tornes A, Forsberg F. 2004. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US. *Radiology*, 230 (3): 727–734. DOI 10.1148/radiol.2303021440.

Goldschmidt S., *Veterinary Dental Forum*, Hrsg. 2019. Sentinel lymph node mapping as a part of the diagnostic work up with tumors of the head and neck.

Green K, Boston SE. 2017. Bilateral removal of the mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes through a single ventral midline incision for staging of head and neck cancers in dogs: a description of surgical technique. *Veterinary and comparative oncology*, 15 (1): 208–214. DOI 10.1111/vco.12154.

Grimes JA, Matz BM, Christopherson PW, Koehler JW, Cappelle KK, Hlusko KC, Smith A. 2017. Agreement between cytology and histopathology for regional lymph node metastasis in dogs with melanocytic neoplasms. *Veterinary pathology*, 54 (4): 579–587. DOI 10.1177/0300985817698209.

Grimes JA, Mestrinho LA, Berg J, Cass S, Oblak ML, Murphy S, Amsellem PM, Brown P, Hamaide A, Matz BM. 2019. Histologic evaluation of mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes during staging of oral malignant melanoma and squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254 (8): 938–943. DOI 10.2460/javma.254.8.938.

Grimes JA, Secrest SA, Northrup NC, Saba CF, Schmiedt CW. 2017. Indirect computed tomography lymphangiography with aqueous contrast for evaluation of sentinel lymph nodes in dogs with tumors of the head. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 58 (5): 559–564. DOI 10.1111/vru.12514.

Herring ES, Smith MM, Robertson JL. 2002. Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats. *Journal of veterinary dentistry*, 19 (3): 122–126. DOI 10.1177/089875640201900301.

Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME, Kimmig KR, Forsting M, Bockisch A, Antoch G, Stahl A. 2009. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36 (10): 1543–1550. DOI 10.1007/s00259-009-1145-6.

Hunting AS, Nopp A, Johansson SGO, Andersen F, Wilhelmsen V, Guttormsen AB. 2010. Anaphylaxis to patent blue V. I. clinical aspects. *Allergy*, 65 (1): 117–123. DOI 10.1111/j.1398-9995.2009.02192.x.

Kang T, Yi M, Hunt KK, Mittendorf EA, Babiera GV, Kuerer H, Bedrosian I, Hwang RF, Lucci A, Meric-Bernstam F. 2010. Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer? *Annals of surgical oncology*, 17 Suppl 3: 280–285. DOI 10.1245/s10434-010-1235-5.

Kataria K, Srivastava A, Qaiser D. 2016. What is a false negative sentinel node biopsy: Definition, reasons and ways to minimize it? *The Indian journal of surgery*, 78 (5): 396–401. DOI 10.1007/s12262-016-1531-9.

Kessler M. 2013. Tumore des Gastrointestinaltraktes. Tumoren der Maulhöhle. In: Kessler M, Ammer H, Hrsg. *Kleintieronkologie. Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze. Dritte., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Enke, 257–279.

Kessler M, Ammer H, Hrsg. 2013. *Kleintieronkologie. Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze. Dritte., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Enke, 533.

Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. 2006. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*, 106 (1): 4–16. DOI 10.1002/cncr.21568.

Ku C-K, Kass PH, Christopher MM. 2017. Cytologic-histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Veterinary and comparative oncology*, 15 (4): 1206–1217. DOI 10.1111/vco.12256.

Langenbach A, McManus PM, Hendrick MJ, Shofer FS, Sorenmo KU. 2001. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218 (9): 1424–1428. DOI 10.2460/javma.2001.218.1424.

Lascelles B, Duncan X. op. 2011. Oral tumours. In: Dobson JM, Lascelles BDX, Hrsg. *BSAVA manual of canine and feline oncology. Dritterd ed*. Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 191–201.

Lee J-H, Park DJ, Kim YH, Shin C-M, Lee HS, Kim H-H. 2013. Clinical implementations of preoperative computed tomography lymphography in gastric cancer: a comparison with dual tracer methods in sentinel node navigation surgery. *Annals of surgical oncology*, 20 (7): 2296–2303. DOI 10.1245/s10434-012-2855-8.

Liptak JM, Boston SE. 2019. Nonselective lymph node dissection and sentinel lymph node mapping and biopsy. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 49 (5): 793–807. DOI 10.1016/j.cvsm.2019.04.003.

- Liu M, Wang SJ, 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 (1): e0170322. DOI 10.1371/journal.pone.0170322.
- Lurie DM, Seguin B, Schneider PD, Verstraete FJ, Wisner ER. 2006. Contrast-assisted ultrasound for sentinel lymph node detection in spontaneously arising canine head and neck tumors. *Investigative radiology*, 41 (4): 415–421. DOI 10.1097/01.rli.0000201230.29925.95.
- Martano M, Iussich S, Morello E, Buracco P. 2018. Canine oral fibrosarcoma: Changes in prognosis over the last 30 years? *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 241: 1–7. DOI 10.1016/j.tvjl.2018.09.005.
- Mas A, Blackwood L, Cripps P, Murphy S, Vos J de, Dervisis N, Martano M, Polton GA. 2011. Canine tonsillar squamous cell carcinoma - a multi-centre retrospective review of 44 clinical cases. *The Journal of small animal practice*, 52 (7): 359–364. DOI 10.1111/j.1748-5827.2011.01075.x.
- Maxwell L, Santesso N, Tugwell PS, Wells GA, Judd M, Buchbinder R. 2006. Method guidelines for Cochrane Musculoskeletal Group systematic reviews. *The Journal of rheumatology*, 33 (11): 2304–2311.
- Mayer MN, Kraft SL, Bucy DS, Waldner CL, Elliot KM, Wiebe S. 2012. Indirect magnetic resonance lymphography of the head and neck of dogs using Gadofluorine M and a conventional gadolinium contrast agent: A pilot study. *The Canadian Veterinary Journal*, 53 (10): 1085–1090.
- Mayer MN, Silver TI, Lowe CK, Anthony JM. 2013. Radiographic lymphangiography in the dog using iodized oil. *Veterinary and comparative oncology*, 11 (2): 151–161. DOI 10.1111/j.1476-5829.2012.00334.x.
- Morton DL. 2012. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clinical & experimental metastasis*, 29 (7): 699–706. DOI 10.1007/s10585-012-9503-3.
- Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang H-j. 2005. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma. *Transactions of the ... Meeting of the American Surgical Association*, 123 (&NA;): 10–20. DOI 10.1097/01.sla.0000181092.50141.fa.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. 1992. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.

Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960), 127 (4): 392–399.

DOI 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.

Motomura K, Sumino H, Noguchi A, Horinouchi T, Nakanishi K. 2013. Sentinel nodes identified by computed tomography-lymphography accurately stage the axilla in patients with breast cancer. *BMC medical imaging*, 13: 42. DOI 10.1186/1471-2342-13-42.

Naaman Y, Pinkas L, Roitman S, Ikher S, Oustinov N, Vaisbuch E, Yachnin A, Ben-Arie A. 2016. The added value of SPECT/CT in sentinel lymph nodes mapping for endometrial carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 23 (2): 450–455. DOI 10.1245/s10434-015-4877-5.

Naganobu K, Ohigashi Y, Akiyoshi T, Hagio M, Miyamoto T, Yamaguchi R. 2006. Lymphography of the thoracic duct by percutaneous injection of iohexol into the popliteal lymph node of dogs: experimental study and clinical application. *Veterinary surgery : VS*, 35 (4): 377–381. DOI 10.1111/j.1532-950X.2006.00160.x.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E, Haberlmehl K-H, Vollmerhaus B, Wilkens H, Waibl H, Münster W, Ross H, Hrsg. 2005. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band 3 Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane. Vierte., unveränd. Aufl. / Unter Mitarb. von Wolfgang Münster ; Heide Roos. Berlin: Parey Verlag.*

Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. 2016. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 42 (4): 466–473. DOI 10.1016/j.ejso.2015.12.007.

Niemiec B. A., Gawor J., Nemeč A., Clarke D., Tutt C., Gioso M., Stegall P., Chandler M., Morgenegg G., Jouppi R., Stewart K. 2017. <https://wsava.org/global-guidelines/global-dental-guidelines/> (Zugriff 24.06.2020).

Nwogu CE, Kanter PM, Anderson TM. 2002. Pulmonary lymphatic mapping in dogs: use of technetium sulfur colloid and isosulfan blue for pulmonary sentinel lymph node mapping in dogs. *Cancer Investigation*, 20 (7-8): 944–947. DOI 10.1081/CNV-120005909.

Odenweller PH, Smith MM, Taney KG. 2019. Validation of regional lymph node excisional biopsy for staging oral and maxillofacial malignant neoplasms in 97 dogs and 10 cats (2006-2016). *Journal of veterinary dentistry*, 36 (2): 97–103. DOI 10.1177/0898756419869841.

Omoto K, Matsunaga H, Take N, Hozumi Y, Takehara M, Omoto Y, Shiozawa M, Mizunuma H, Harashima H, Taniguchi N, Kawano M. 2009. Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study.

Ultrasound in medicine & biology, 35 (8): 1249–1256.

DOI 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.02.004.

Owen LN, World Health Organization, Veterinary Public Health, Oncology WHOCCfC. 1980. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68618/VPH_CMO_80.20_eng.pdf;jsessionid=5EF9E5B2AC8607C0EFF721F95161815C?sequence=1 (Zugriff 25.09.2020), 52.

Papadopoulou PL, Patsikas MN, Charitanti A, Kazakos GM, Papazoglou LG, Karayannopoulou M, Chrisogonidis I, Tziris N, Dimitriadis A. 2009. The lymph drainage pattern of the mammary glands in the cat: a lymphographic and computerized tomography lymphographic study. *Anatomia, histologia, embryologia*, 38 (4): 292–299.

DOI 10.1111/j.1439-0264.2009.00942.x.

Patsikas MN, Dessiris A. 1996a. The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study. Part I: The 1st, 2nd, 4th and 5th mammary glands. *Anatomia, histologia, embryologia*, 25 (2): 131–138. DOI 10.1111/j.1439-0264.1996.tb00071.x.

Patsikas MN, Dessiris A. 1996b. The lymph drainage of the mammary glands in the Bitch: a lymphographic study. Part II: The 3rd mammary gland. *Anatomia, histologia, embryologia*, 25 (2): 139–143. DOI 10.1111/j.1439-0264.1996.tb00072.x.

Patsikas MN, Karayannopoulou M, Kaldrymidoy E, Papazoglou LG, Papadopoulou PL, Tzegas SI, Tziris NE, Kaitzis DG, Dimitriadis AS, Dessiris AK. 2006. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anatomia, histologia, embryologia*, 35 (4): 228–234. DOI 10.1111/j.1439-0264.2005.00664.x.

Patsikas MN, Papadopoulou PL, Charitanti A, Kazakos GM, Soultani CB, Tziris NE, Tzegas SI, Jakovljevic S, Savas I, Stamoulas KG. 2010. Computed tomography and radiographic indirect lymphography for visualization of mammary lymphatic vessels and the sentinel lymph node in normal cats. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 51 (3): 299–304. DOI 10.1111/j.1740-8261.2009.01657.x.

Pereira CT, Luiz Navarro Marques F, Williams J, Wladimir De Martin B, Primo Bombonato P. 2008. 99mTc-labeled dextran for mammary lymphoscintigraphy in dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 49 (5): 487–491. DOI 10.1111/j.1740-8261.2008.00414.x.

Ramos-Vara JA, Beissenherz ME, Miller MA, Johnson GC, Pace LW, Fard A, Kottler SJ. 2000. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. *Veterinary pathology*, 37 (6): 597–608.

DOI 10.1354/vp.37-6-597.

Randall EK. 2016. PET-Computed tomography in veterinary medicine. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 46 (3): 515-33, vi. DOI 10.1016/j.cvsm.2015.12.008.

Randall EK, Jones MD, Kraft SL, Worley DR. 2020. The development of an indirect CT lymphography protocol for sentinel lymph node detection in head and neck cancer and comparison to other sentinel lymph node mapping techniques. *Veterinary and comparative oncology*. DOI 10.1111/vco.12585.

Rejec A, Benoit J, Tutt C, Crossley D, Butinar J, Hren NI. 2015. Evaluation of an Accelerated Chemoradiotherapy Protocol for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 5 Cats and 3 Dogs. *Journal of veterinary dentistry*, 32 (4): 212–221. DOI 10.1177/089875641503200401.

Rossi F, Körner M, Suárez J, Carozzi G, Meier VS, Roos M, Rohrer Bley C. 2018. Computed tomographic-lymphography as a complementary technique for lymph node staging in dogs with malignant tumors of various sites. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 59 (2): 155–162. DOI 10.1111/vru.12569.

Sanidas EE, Bree E de, Tsiftsis DD. 2003. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *American journal of surgery*, 185 (3): 202–210. DOI 10.1016/S0002-9610(02)01367-3.

Santesso N, Maxwell L, Tugwell PS, Buchbinder R, Johnston R. 2006. Systematic Reviews from the Cochrane Musculoskeletal Group. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 50 (4): 238–243.

Sarowitz BN, Davis GJ, Kim S. 2017. Outcome and prognostic factors following curative-intent surgery for oral tumours in dogs: 234 cases (2004 to 2014). *Journal of Small Animal Practice*, 58 (3): 146–153. DOI 10.1111/jsap.12624.

Sever A, Jones S, Cox K, Weeks J, Mills P, Jones P. 2009. Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer. *The British journal of surgery*, 96 (11): 1295–1299. DOI 10.1002/bjs.6725.

Sever AR, Mills P, Jones SE, Cox K, Weeks J, Fish D, Jones PA. 2011. Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer. *AJR. American journal of roentgenology*, 196 (2): 251–256. DOI 10.2214/AJR.10.4865.

Sever AR, Mills P, Weeks J, Jones SE, Fish D, Jones PA, Mali W. 2012. Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer. *AJR. American journal of roentgenology*, 199 (2): 465–470. DOI 10.2214/AJR.11.7702.

Skinner OT, Boston SE, Giglio RF, Whitley EM, Colee JC, Porter EG. 2018. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography for assessment of mandibular and medial retropharyngeal lymph node metastasis in dogs with oral and nasal cancer. *Veterinary and comparative oncology*, 16 (4): 562–570. DOI 10.1111/vco.12415.

Skinner OT, Boston SE, Souza CHdM. 2017. Patterns of lymph node metastasis identified following bilateral mandibular and medial retropharyngeal lymphadenectomy in 31 dogs with malignancies of the head. *Veterinary and comparative oncology*, 15 (3): 881–889. DOI 10.1111/vco.12229.

Smith MM. 1995. Surgical approach for lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31 (6): 514–518. DOI 10.5326/15473317-31-6-514.

Soultani C, Patsikas MN, Karayannopoulou M, Jakovljevic S, Chryssogonidis I, Papazoglou L, Papaioannou N, Papadopoulou P, Pavlidou K, Ilia GM, Kaitzis DG, Ilia TM. 2017. Assesment of sentinel lymph node metastasis in canine mammary grand tumors using computed tomographic indirect lymphography. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 58 (2): 186–196. DOI 10.1111/vru.12460.

Stradling B, Aranha G, Gabram S. 2002. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *American journal of surgery*, 184 (4): 350–352. DOI 10.1016/s0002-9610(02)00945-5.

Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijl JHG, Westenberg HA, van der Mijle H, Snoj M, Hurkmans C, Rutgers EJT. 2010. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Annals of surgical oncology*, 17 (7): 1854–1861. DOI 10.1245/s10434-010-0945-z.

Suga, Kazuyoshi, Ogasawara, Nobuhiko, Okada, Munemasa, Matsunaga, Naofumi. 2003. Interstitial CT lymphography-guided localization of breast sentinel lymph node: preliminary results. *Surgery*, 133 (2): 170–179. DOI 10.1067/msy.2003.17.

Suga, K., Yuan, Y., Ogasawara, N., Okada, M., Matsunaga, N. 2003. Localization of breast sentinel lymph nodes by MR lymphography with a conventional gadolinium contrast agent: Preliminary observations in dogs and humans. *Acta Radiologica*, 44 (1): 35–42. DOI 10.1258/rsmacta.44.1.35.

Tafra L. 2001. The learning curve and sentinel node biopsy. *American journal of surgery*, 182 (4): 347–350. DOI 10.1016/S0002-9610(01)00725-5.

Tassani-Prell M, Henninger W. 2013. Bildgebende Verfahren in der Onkologie. In: Kessler M, Ammer H, Hrsg. Kleintieronkologie. Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze. Dritte., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Enke, 41–51.

Trügler C. 2010. Eine Literaturübersicht zur Therapie der Osteoarthritis mittels Hydrotherapie : eine Analyse humanmedizinischer Studien [Diplomarbeit]. Wien: Veterinärmedizinische Universität Wien.

Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, Dernell WS. 2009. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Veterinary and comparative oncology*, 7 (2): 81–91. DOI 10.1111/j.1476-5829.2009.00183.x.

Tuohy JL, Worley DR. 2014. Pulmonary lymph node charting in normal dogs with blue dye and scintigraphic lymphatic mapping. *Research in Veterinary Science*, 97 (1): 148–155. DOI 10.1016/j.rvsc.2014.07.002.

Turkbey B, Hoyt RF, Agarwal HK, Bernardo M, Sankineni S, Johnson L, Grant KB, Rais-Bahrami S, Kobayashi H, Wood BJ, Pinto PA, Griffiths GL, Choyke PL. 2015. Magnetic resonance sentinel lymph node imaging of the prostate with gadofosveset trisodium-albumin: preliminary results in a canine model. *Academic radiology*, 22 (5): 646–652. DOI 10.1016/j.acra.2014.12.021.

Vogt H, Schmidt M, Bares R, Brenner W, Grünwald F, Kopp J, Reiners C, Schober O, Schümichen C, Schicha H, Sciuk J, Sudbrock F, Wengenmair H. 2010. Verfahrensanweisung für die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten-Diagnostik. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, 49 (4): 167-72; quiz N19. DOI 10.3413/nukmed-321.

Wainberg SH, Oblak ML, Giuffrida MA. 2018. Ventral cervical versus bilateral lateral approach for extirpation of mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes in dogs. *Veterinary surgery : VS*, 47 (5): 629–633. DOI 10.1111/vsu.12920.

Wang Y, Cheng Z, Li J, Tang J. 2010. Gray-scale contrast-enhanced ultrasonography in detecting sentinel lymph nodes: an animal study. *European journal of radiology*, 74 (3): e55-9. DOI 10.1016/j.ejrad.2009.03.063.

Warland J, Amores-Fuster I, Newbury W, Brearley M, Dobson J. 2014. The utility of staging in canine mast cell tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 12 (4): 287–298. DOI 10.1111/vco.12012.

Wawroschek F, Wengenmair H, Senekowitsch-Schmidtke R, Hamm M, Henke J, Schönberger T, Hauser A, Erhardt W, Harzmann R. 2003. Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproducibility, uptake, and biokinetics

depending on different injection strategies. *Urological research*, 31 (3): 152–158.
DOI 10.1007/s00240-003-0307-4.

Wells S, Bennett A, Walsh P, Owens S, Peauroi J. 2006. Clinical usefulness of intradermal fluorescein and patent blue violet dyes for sentinel lymph node identification in dogs. *Veterinary and comparative oncology*, 4 (2): 114–122. DOI 10.1111/j.1476-5810.2006.00099.x.

Williams LE, Packer RA. 2003. Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222 (9): 1234–1236. DOI 10.2460/javma.2003.222.1234.

Wisner ER, Ferrara KW, Short RE, Ottoboni TB, Gabe JD, Patel D. 2003. Sentinel node detection using contrast-enhanced power Doppler ultrasound lymphography. *Investigative radiology*, 38 (6): 358–365.

Withrow SJ, Liptak JM. 2013. Cancer of Gastrointestinal Tract. Oral Tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, Rodney Page L., Hrsg. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. Fifth edition. St. Louis Missouri: Elsevier, 381-398.

Withrow SJ, Vail DM, Rodney Page L., Hrsg. 2013. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. Fifth edition. St. Louis Missouri: Elsevier, xvi, 750 pages.

Worley DR. 2014. Incorporation of sentinel lymph node mapping in dogs with mast cell tumours: 20 consecutive procedures. *Veterinary and comparative oncology*, 12 (3): 215–226. DOI 10.1111/j.1476-5829.2012.00354.x.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigste orale Tumore beim Hund (Dobson und Lascelles op. 2011, Withrow et al. 2013).....	4
Tabelle 2: Kriterien der Literatursuche	27
Tabelle 3: Evidenzklassen nach Santesso et al. (Beer 2015, Maxwell et al. 2006, Santesso et al. 2006, Trügler 2010)	32
Tabelle 4: Übersichtstabelle mit Tumorart, Lokalisation, LN Staging	36
Tabelle 5: Inkludierte Studien mit inhaltlicher Kurzbeschreibung.....	38
Tabelle 6: Evidenzkriterien und Evidenzklassen	43
Tabelle 7: Kopf und Hals Tumore.....	49
Tabelle 8: LN Metastasierung im Vergleich Zytologie und Histologie	53
Tabelle 9: Vergleich Methoden der SLN Diagnostik	58
Tabelle 10: Lokalisierung von SLN inklusive Histologischer Untersuchung	62
Tabelle 11: Überblick Metastasierung in Ln. retroph. med.....	67
Tabelle 12: Übersicht Wächterlymphknoten und Metastasierung in Ln. retroph. med	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kopf Lymphknoten (Belz und Heath 1995).....	8
Abbildung 2: (A) Illustration eines Tumors an der Vorderextremität eines Hundes mit dem dazugehörigen LN. (B) SLN mapping, beispielsweise mit Methylenblau, welches peritumoral in vier Quadranten injiziert wird, dieses wird von den afferenten Lymphbahnen aufgenommen und zum SLN transportiert (Beer et al. 2018)	10
Abbildung 3: ventrodorsale Thoraxaufnahme, zeigt den li axillaren LN (schwarzer Pfeilkopf) und den akzessorischen axillaren LN (weißer Pfeil) 24h nach intradermaler Injektion von KM (schwarzer Pfeil) (Mayer et al. 2013).....	13
Abbildung 4: Präoperative Lymphoszintigrafie nach peritumoraler Injektion von Technetium-99m (rechte Ellbogen Region, Anreicherung im rechten präskapularen und zwei axillaren LN) (Beer et al. 2018).....	20
Abbildung 5: (A) intradermale Injektion von Patentblau, superfizielle inguinale LN mit afferenten Lymphbahnen. (B) intradermale Injektion von Fluoreszein, popliteal LN mit afferenten Lymphbahnen. (C) Intradermale Injektion von Fluoreszein und Patentblau, axillare LN mit afferenten Lymphbahnen. (D) intradermale Injektion von Fluoreszein unter Beleuchtung, mit einer Wellenlänge von 365-nm ultravioletten Lichtquelle, popliteal LN mit afferenten Lymphbahnen (Wells et al. 2006)	23
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Studienrecherche.....	30