

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert R. Kübler

**Genauigkeit der sonographischen Lymphknotenuntersuchung
im Vergleich zur histopathologischen Diagnostik bei
Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Iryna Hermes

2022

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ulrich Meyer

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Nikolas Stoecklein“

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation der Sonographie bezüglich ihrer Genauigkeit in der Bewertung zervikaler Lymphknoten bei Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region erkrankt sind. Ferner sollte der eigens entwickelte Roundness-Index zur objektiven Bewertung der Lymphknoten im Vergleich zum bisher verwendeten Solbiati-Index untersucht werden.

Die prospektive Studie umfasst 235 Patienten, die im Zeitraum zwischen 01.01.2007 und 15.06.2016 bei Vorliegen eines histologisch gesicherten Karzinoms der Kopf-Hals-Region behandelt wurden. Die Patienten wurden vor der Tumoroperation und Neck Dissection sonographisch untersucht, die detektierten Lymphknoten vermessen und in einer Skizze exakt notiert. Die bei der Neck Dissection entnommenen Lymphknoten wurden gemäß dieser Skizze exakt aufbereitet und einzeln histopathologisch untersucht, um festzustellen, ob sich der präoperativ sonographisch gestellte Metastasenverdacht oder die erwartete Metastasenfreiheit bestätigten. Mittels einer eigens erstellten Datenbank, basierend auf der OmniComm® Electronic Data Capture Software, in die alle Ergebnisse notiert wurden, wurden Solbiati- und Roundness-Index errechnet und die Ergebnisse der subjektiven Bewertung, des Roundness- und Solbiati-Index mit den histopathologischen Ergebnissen verglichen. So wurden die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Faktor für alle drei Methoden ermittelt. Diese Werte wurden für den Gesamtbefund sowie für alle Lymphknotenlevel einzeln bestimmt. Die Effektivität des Roundness- und Solbiati-Index wurde mittels ROC-Kurven dargestellt und berechnet.

Insgesamt zeigten sich hohe Sensitivitäten und Spezifitäten für alle drei Methoden. Die subjektive Bewertung zeigte mit einer Sensitivität von 79 % und Spezifität von 99 % die höchsten Werte. Der Roundness- und Solbiati-Index zeigten im direkten Vergleich ähnliche Ergebnisse. Während der Roundness-Index eine Sensitivität von 71 % aufwies, lag der Solbiati-Index mit 74 % minimal höher. Umgekehrt verhielt es sich mit der Spezifität. Diese lag bei 84 % für den Roundness-Index und 82 % für den Solbiati-Index. Insgesamt zeigten sich höhere Schwankungen des optimalen Schwellenwertes zwischen den einzelnen Lymphknotenleveln, wodurch die klinische Anwendung des Roundness-Index gegenüber dem Solbiati-Index erschwert ist. Eine genauere Differenzierung der Grenzwerte für den Solbiati-Index je nach Halsregion führte zu einer weiteren Verbesserung der Performance.

Die Untersuchung zeigt, dass die Sensitivität und Spezifität der Sonographie in der Evaluation zervikaler Metastasen bei Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region vergleichbar ist mit Ergebnissen für Computer- und Magnetresonanztomographien aus anderen Untersuchungen. Für den Roundness-Index konnten im Vergleich zum Solbiati-Index keine wesentlichen Vorteile festgestellt werden, sodass er nicht als Alternative zu betrachten ist.

Abstract

Aim of this study was to determine the accuracy of diagnostic ultrasound in the prediction of metastatic involvement of cervical lymph nodes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). A newly developed three-dimensional roundness index for an objective evaluation of lymph nodes was additionally compared to the commonly used solbiati index.

The study included 235 patients with a histologically confirmed HNSCC treated in the period between January 1st, 2007 and June 15th, 2016. The patients were examined sonographically before the operation and Neck Dissection and the registered, suspected metastatic lymph nodes were measured and precisely noted in a preformed plan containing the lymph node levels according to the AAO-HNS. The lymph nodes removed during Neck Dissection were prepared according to this map and separately investigated histopathologically to determine whether the preoperative sonographic suspicion of metastases could be confirmed. Using a specially created database based on the OmniComm® Electronic Data Capture software, in which all results were noted, the solbiati and roundness index were calculated and the results of the subjective evaluation, the roundness and solbiati index were compared with the histopathological results. The sensitivity, specificity and the positive and negative predictive factor for all three methods were calculated. These values were determined overall and for all lymph node levels individually. The effectiveness of the roundness and solbiati index was shown using ROC curves.

Overall, high sensitivities and specificities were shown for all three methods. The subjective evaluation showed the highest values with a sensitivity of 79 % and specificity of 99 %. The roundness index showed similar results compared to the solbiati index. While the roundness index showed a sensitivity of 71 %, the solbiati index was slightly higher at 74 %. Contradictory results were shown for the specificity. This was 84 % for the roundness index and 82 % for the solbiati index. Due to the great differences in the optimal cutpoint between the individual lymph node levels, it became clear that the clinical use of the roundness Index is significantly more difficult than that of the solbiati Index. Nevertheless, it also showed that the limit values for the solbiati index could be further reduced in order to optimize its informative value.

The investigation showed that specificity and sensitivity of diagnostic ultrasound in the evaluation of cervical metastases in patients with malignancies of the head and neck region is at least comparable with results for computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) from other examinations. No significant advantages were found for the roundness index compared to the solbiati index, so that it cannot be regarded as a better alternative.

Abkürzungsverzeichnis

AAO-HNS	<i>American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery</i>
AHNS	<i>American Head and Neck Society</i>
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CT	Computertomographie
CUP	<i>Cancer of Unknown Primary</i>
DNA	Desoxy-Ribonukleinsäure
EDTA	Etyldiamintetraessigsäure
FDG	Fluordesoxyglukose
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HNSCC	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)
HPV	Humanes Papilloma Virus
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
KKS	Koordinierungszentrum für klinische Studien
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> (entspricht dt. MRT = Magnetresonanztomographie)
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NPV	negativer prädiktiver Wert
OCF	Optimaler Schwellenwert (<i>optimal cutoff point</i>)
OLP	Oraler Lichen Planus
OSF	Orale submuköse Fibrose
PCR	Polymerase Kettenreaktion

PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiver prädiktiver Wert
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	Operationscharakteristik (<i>receiver operating characteristics</i>)
SENS	Sensitivität
SPEC	Spezifität
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Inhaltsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1 Definition des Plattenepithelkarzinoms	1
1.2 Epidemiologie und Mortalität	1
1.3 Ätiologie und Pathogenese	2
1.4 Mechanismen der Metastasierung	3
1.5 Klinik	3
1.6 Klassifikation	5
1.7 Bildgebende Diagnostik	6
1.8 Lymphknotenstaging	8
1.9 Histopathologische Diagnostik	9
1.10 Therapieplanung	11
1.11 Therapie	12
1.12 Prognose	17
1.13 Ziele der Arbeit	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Patienten und Untersuchungskriterien	19
2.2 Datenerhebung und -aufbereitung	20
2.3 Befunderhebung	23
2.4 Durchführung der Neck Dissection und Aufbereitung der Präparate	25
2.5 Statistische Auswertung	29
2.6 Ethikvotum	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Allgemeines und Gesamtdaten	30
3.2 Subjektive sonographische Bewertung der Lymphknotenmetastasen	32
3.3 Prognostischer Wert des Roundness-Index	35
3.4 Prognostischer Wert des Solbiati-Index	39
3.5 Aussagekraft der Längs- und Querdurchmesser	42
4. Diskussion	44
4.1 Gesamtstatistik und Vergleich des sonographischen cN-Status mit dem histologisch gesicherten pN-Status	44
4.2 Genauigkeit der subjektiven Bewertung von Halslymphknoten	46
4.3 Roundness-Index zur Bewertung von Halslymphknoten	49
4.4 Solbiati-Index zur Bewertung von Halslymphknoten	50
4.5 Aussagekraft von Länge und Durchmesser des Lymphknotens	52
4.6 Genauigkeit der sonographischen Lymphknotenuntersuchung und ihre Bedeutung für die Neck Dissection	54

4.7 Ausblick.....	58
5. Schlussfolgerungen.....	60
5.1 Subjektive Bewertung zervikaler Metastasen mittels Sonographie	60
5.2 Roundness- und Solbiati-Index in der Bewertung zervikaler Metastasen	60
5.3 Genauigkeit und Bedeutung der sonographischen Untersuchung zervikaler Metastasen	61
Literatur- und Quellenverzeichnis.....	62

1. Einleitung

1.1 Definition des Plattenepithelkarzinoms

Plattenepithelkarzinome sind bösartige Tumoren aus dem Epithel der Haut und Schleimhaut. Für die Entstehung der Tumoren ist das Vorhandensein eines Plattenepithels oder eines Epithels mit der Fähigkeit der plattenepithelialen Metaplasie notwendig. Plattenepithelkarzinome sind mit einem Anteil von 95 % die häufigsten bösartigen Tumoren der Mundhöhle [1]. Typische Lokalisationen für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle sind die Zunge und der Mundboden, wobei ihre Differenzierungsgrade von gut bis gering differenziert oder gar entdifferenziert variieren [2].

1.2 Epidemiologie und Mortalität

Im Jahr 2014 wurden die aktuellen epidemiologischen Daten für Malignome der Mundhöhle und des Rachens durch das Robert-Koch-Institut erfasst. Hierbei zeigten sich in Deutschland insgesamt 12.871 Neuerkrankungen [3], was einer Inzidenz von über 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern entspricht. Meist treten Plattenepithelkarzinome ab dem 50. Lebensjahr auf und sind zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr insgesamt am häufigsten vertreten [4]. Bei Männern treten sie im Durchschnitt etwa doppelt so häufig auf wie bei Frauen [5]. Insgesamt sind allerdings sowohl die Inzidenz als auch Mortalität von Kopf-Hals Tumoren bei weiblichen Patienten zunehmend, während sie bei männlichen Patienten auf einem erhöhten Niveau stagnieren [3]. Ferner zeigte sich im Gesamtverhältnis eine Zunahme von Malignomen in Mundhöhle und Oropharynx. [3].

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Manifestation eines Malignoms der Mundhöhle und des Rachens lag in den Jahren 2013 und 2014 bei 53 % für weibliche Patienten und 43 % für männliche Patienten [3]. Sie stagnierte insgesamt, trotz therapeutischer Entwicklungen, in den letzten Jahren auf einem ähnlichen Niveau. Dies liegt vor allem am hohen Lokalrezidivrisiko [6], dem Risiko für die Entstehung eines zweiten Primarius [7, 8] und im erhöhten Risiko für eine Fernmetastasierung, welche in der Literatur mit einer Häufigkeit von etwa 9 % beschrieben ist [9]. Bezogen auf die Mortalität ist die lymphatische Metastasierung der wichtigste Prognosefaktor [10, 11], da sie eine vollständige Entfernung aller malignen Zellen und somit eine kurative Therapie der Tumorerkrankung erheblich erschwert.

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Für die Entstehung der Malignome spielen insbesondere die drei Faktoren Tabakkonsum, Alkoholismus und mangelhafte Mundhygiene eine entscheidende Rolle [12]. Bei chronischem Tabak- oder Alkoholabusus besteht ein bis zu sechsfach, bei Kombination beider Risikofaktoren ein bis zu vierzigfach erhöhtes Erkrankungsrisiko [13]. Plattenepithelkarzinome der Lippe werden insbesondere durch Sonnenexposition hervorgerufen. Zu den weiteren entscheidenden Faktoren gehören dauernde thermische, chemische [14] und mechanische Reizungen sowie chronische Entzündungen.

Eine Assoziation mit Humanen Papillomaviren (HPV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) ist in 25 bis 60 % der Fälle nachweisbar [15]. Aufgrund des Einflusses des Humanen Papillomavirus auf Plattenepithelkarzinome wird seit der *8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer* der *Union for International Cancer Control* (UICC) aus dem Jahr 2018 zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Tumoren unterschieden [16, 17]. HPV-positiven Karzinomen wird insgesamt eine bessere Prognose zugesprochen [18].

Nur selten entstehen Karzinome aus gesundem, unverändertem Gewebe. Sie gehen in der Regel aus präkanzerösen Läsionen hervor [19-21]. Diese zeigen sich klinisch meist in Form von Leuko- oder Erythroplakien. Beispiele für präkanzeröse Schleimhauteffloreszenzen sind der orale Lichen planus (OLP), diskoide Lupus erythematosus, die orale submuköse Fibrose (OSF), sowie weitere dysplastisch veränderte leukoplakische Läsionen.

Die Karzinogenese ist ein mehrstufiger, multifaktorieller Prozess, bei dem die Summation genetischer Schäden zu zellulärer Dysregulation beziehungsweise Fehlfunktionen von Protoonkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führt. Dies hat eine Fehlaktivierung epithelialer Wachstumsfaktoren zur Folge [7, 22]. Zelluläre Schäden wirken sich meist nur in der Summe aus, sofern sie die zelluläre Potenz zur Reparatur von genetischen Schäden übersteigen. Wirken sich exogene Noxen über mehrere Jahre auf Gewebestrukturen aus, kommt es zur Entartung und Tumorentstehung [23]. Die entstehenden Karzinome charakterisieren sich dann durch ein autonomes, schnelles Wachstum mit dementsprechend unnatürlich erhöhten Mitosezahlen, Destruktion umgebender Gewebe und Infiltration von Nachbarstrukturen. Die meist lymphogene Metastasierung [24], pathologische Gefäßeinsprossung (Neoangiogenese) und geringere Differenzierung der Tumorgewebe im Vergleich zum Ursprungsgewebe – bis hin zu gänzlich undifferenzierten Geweben – sind typische Anzeichen des fortgeschrittenen Karzinoms.

1.4 Mechanismen der Metastasierung

Bei der Entwicklung der Tumorzellen wird die Anzahl der interzellulären *gap-junctions* vermindert und somit der Zellverbund gelöst, was ein erleichtertes Abspalten der Tumorzellen aus dem Zellverbund ermöglicht [25]. Die Folge ist eine lymphogene und hämatogene Metastasierung sowie seltener die kavitäre oder kanalikuläre Metastasierung. Die Tumorzellen bilden zytotoxische Enzyme, wie zum Beispiel Proteasen und Hyaluronidasen, die das gesunde Gewebe auflösen und somit eine Infiltration ermöglichen.

Da die Lymphgefäße keine Basalmembran besitzen, passieren die Tumorzellen diese ohne große Schwierigkeit. In der Regel vermehren sich die Tumorzellen schon in der Lymphbahn. Die Lymphe durchfließt diese nur sehr langsam, wodurch für Tumorzellen die Möglichkeit besteht, aus der Lymphbahn auszutreten und sich als Metastase in Lymphknoten einzunisten. Zuerst entstehen die Lymphknotenmetastasen im Cortex des Lymphknotens und wachsen mit der Zeit konzentrisch, wodurch sie in Nachbarstrukturen eindringen. Hermanek et al. unterteilen die Metastasen auf mikroskopischer Ebene in Makrometastasen (Metastasengewebe > 2 mm), Mikrometastasen (Metastasengewebe $\leq$ 2 mm) und isolierte, kleine Cluster von Tumorzellen (Metastasengewebe < 0,2 mm) [26]. Ähnlich der hämatogenen Metastasierung wird auch die lymphogene Metastasierung durch die zytokinvermittelte Angio- und Lymphangiogenese begünstigt [27, 28].

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs metastasieren primär lymphogen in die oberen Halslymphknoten [29]. Das Halsgebiet beherbergt etwa 300 Lymphknoten, die den Lymphabfluss aus den kranialwärts gelegenen Strukturen gewährleisten [30]. Dementsprechend häufig werden Lymphknotenmetastasen im Rahmen des Stagings festgestellt [31]. Diese Metastasierungsmuster sind für eine kurative Therapie von entscheidender Relevanz und müssen daher auf eine möglichst detaillierte und umfassende Diagnostik zurückgreifen können. Nur eine sichere Detektion von Metastasen und vollständige Elimination der Tumormasse und aller vorhandenen Metastasen ist generell als kurative Therapie anzusehen. Dies zeigt, welche Bedeutung eine suffiziente bildgebende Diagnostik der Kopf-Hals-Region für die Prognose der Erkrankung hat.

1.5 Klinik

Aufgrund des gut ersichtlichen Erkrankungsgebietes der Mundhöhle würde man erwarten, dass Tumoren dort frühzeitig entdeckt werden. Ebenso sind die meisten Patienten regelmäßig in zahnärztlicher Behandlung, sodass die häufige Inspektion der Mundhöhle der Regel entspricht [32]. Dennoch werden die Erkrankungen oftmals erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (siehe

Abbildung 1). Dies liegt darin begründet, dass die Patienten, neben bestehenden pathogenetisch relevanten Risikofaktoren wie Alkoholabusus, mangelhafter Mundhygiene und hohem Lebensalter, meist nicht die notwendige Compliance besitzen, um eine Diagnosestellung im Frühstadium zu ermöglichen [29].



Abb. 1: Exophytisch wachsendes Plattenepithelkarzinom der Wange mit typischer erythro-leukoplaker Oberfläche und deutlicher Destruktion der typischen Schleimhautstruktur.

Aus dem Archiv der Klinik für Mund-, Kiefer und Plastische Gesichtschirurgie.

Die Patienten selbst haben in der Regel keine Schmerzen und auch keine begleitenden Beschwerden. Später fallen Verhärtungen und Bewegungslimitationen im betroffenen Gebiet mit Dysphagie und Sprachstörungen auf [33]. In diesen Fällen befindet sich die Tumorerkrankung meist schon in einem fortgeschrittenen Stadium und die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ist entsprechend hoch [34]. Erst in späten Stadien, in denen der Tumor ulzeriert, verspüren die Betroffenen Schmerzen.

Nicht zuletzt ist eine klare Abgrenzung präkanzeröser Schleimhautläsionen gegenüber malignen Veränderungen klinisch schwierig [21]. Ein einheitliches Screeningverfahren zur Früherkennung von intraoralen Malignomen existiert in Deutschland und Europa bislang nicht. Somit werden sie bestenfalls als Zufallsbefund festgestellt oder bleiben bis in ein fortgeschrittenes Stadium unerkannt.

Klinisch bedeutsam ist die Erkennung möglicher Metastasen, da sie nicht nur prognostisch höchst relevant [35], sondern auch für die Operationsplanung und Therapie von Bedeutung sind. Neben der Berücksichtigung der Anzahl potenziell

befallener Lymphknoten, spielt hierbei auch die Größe der einzelnen Lymphknoten eine entscheidende Rolle. Die Größe der Lymphknoten ist daher im Rahmen der Klassifikation mit einbezogen.

1.6 Klassifikation

Die Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region werden, wie andere Malignome auch, gemäß der *Union for International Cancer Control* (UICC) nach der sogenannten TNM-Klassifikation eingestuft. Sie unterscheidet nach Tumorgöße (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M) sowie weiteren Kriterien. In der Folge sind die einzelnen Klassifikationsstufen der TNM-Klassifikation für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region in der aktuellen Version aus dem Jahr 2017 aufgeführt:

TNM-Tumorklassifikation	
Tx	Primärtumor nicht zu beurteilen; keine Aussage möglich
Tis	Carcinoma in situ (Morbus Bowen): Vorstufe mit intakter Basalmembran
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor ≤ 2 cm und ≤ 5 mm Invasionstiefe
T2	Tumor ≤ 2 cm und $> 5-10$ mm Invasionstiefe oder Tumor > 2 cm bis 4 cm und Invasionstiefe ≤ 10 mm
T3	Tumor > 4 cm oder > 10 mm Invasionstiefe
T4a	Infiltration von Mandibula oder Maxilla, Mundboden oder Gesichtshaut
T4b	Infiltration des Spatium masticatorium, des Processus pterygoideus, der Schädelbasis oder Umschließen der Arteria carotis interna

Tabelle 1: Die TNM-Tumorklassifikation: Hiermit wird das Stadium des Primarius klassifiziert und eingeteilt. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Klassifizierungskriterien.

TNM-Lymphknotenklassifikation	
Nx	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	solitärer ipsilateraler Lymphknotenbefall ≤ 3 cm ohne extranodale Ausdehnung
N2a	solitärer ipsilateraler Lymphknotenbefall > 3 bis ≤ 6 cm ohne extranodale Ausdehnung
N2b	multiple ipsilateral betroffene Lymphknoten ≤ 6 cm ohne extranodale Ausdehnung
N2c	kontra- oder bilateral befallene Lymphknoten ≤ 6 cm ohne extranodale Ausdehnung
N3a	Lymphknotenbefall mit Größen > 6 cm ohne extranodale Ausdehnung
N3b	Lymphknotenbefall in einem oder mehreren Lymphknoten mit extranodaler Ausdehnung

Tabelle 2: Die TNM-Lymphknotenklassifikation: Hiermit wird die lymphatische Metastasierung klassifiziert. Die einzelnen Stufen sind in der Tabelle ersichtlich.

Leitet sich die TNM-Klassifikation aus einer pathologischen Untersuchung ab, wird ein kleines p vor der Klassifikation notiert. Dieses deutet auf einen pathomorphologischen Befund hin. Eine Sonderstellung nimmt die sonographisch gestellte Klassifikation ein, bei der die Klassifikation mit einem u (= *ultrasound*) versehen wird. Bei TNM-Klassifikationen gemäß dem klinischen Staging wird ein kleines c (= *clinical*) vor der Klassifikation notiert.

Die aktuelle Änderung der Klassifikation für Kopf-Hals-Tumoren umfasst mehrere Neuerungen. Neben der reinen Größe des Primarius werden die Stadien T1-T3 zusätzlich über die Invasionstiefe definiert. Zudem wird der Lymphknotenstatus weiter differenziert und ein möglicher Kapseldurchbruch mit einbezogen. Die zuvor als pN1 definierte ipsilaterale Metastase unter drei Zentimetern Größe, wird bei Kapseldurchbruch und extranodaler Ausbreitung demnach bereits als pN3b definiert. Der Status pN3 wird weiter klassifiziert in pN3a – ohne extranodales Wachstum – und pN3b – mit Kapseldurchbruch.

1.7 Bildgebende Diagnostik

Als weiterführenden bildgebende Diagnostik kommen Computer- und Magnetresonanztomographien zum Einsatz. Diese werden zusätzlich zur Sonographie durchgeführt, um das dreidimensionale Ausmaß des Tumors

darzustellen sowie Lymphknoten und weitere Organe auf Tumorbefall (Fernmetastasen) zu untersuchen.

Die Computertomographie nutzt Röntgenstrahlung [36]. Hierbei werden Schnittbilder aus verschiedenen Ebenen erstellt. Aus der Summation der Grauwerte errechnet der Computer Grauwerte für einzelne Bildpunkte anhand einer Rechenmatrix. Diese lassen einen Rückschluss auf die Schwächung (Absorption und Streuung) der Röntgenstrahlung zu und werden anhand der sogenannten *Hounsfield*-Skala einzelnen Geweben zugeordnet. Die digitale Zusammenführung all dieser Daten ermöglicht letztlich die Erstellung eines dreidimensionalen Bildes. Das Verfahren kann als native Computertomographie, sowie mit Hilfe (jodhaltigen) Kontrastmittels erfolgen. Zur Bestimmung der Zellaktivität kann die moderne Positronen-Emissions-Computertomographie (PET-CT) zum Einsatz kommen. Sie ist bei der Suche von Fernmetastasen beziehungsweise Primärtumoren im Rahmen eines *Cancer-of-unknown-primary* (CUP) Syndroms von entscheidendem Vorteil. Bei diesem Verfahren wird – in der Regel mittels ^{18}F -Fluorisotopen – radioaktiv markierte Fluordesoxyglucose (FDG) computertomographisch dargestellt. Hohe Glukoseansammlungen geben einen Hinweis auf hohe Zellaktivitäten, welche typisch für maligne Neoplasien sind. Somit wird eine genauere Abgrenzung der Tumorstrukturen möglich. Hierdurch können die Definition des Zielvolumens und die Schonung des Normalgewebes maßgeblich beeinflusst werden. [5, 37] Eine weitere Bestätigung für eine mögliche breitere Verwendung von Ganzkörper-PET-FDG-Computertomographien basiert auf den Ergebnissen von Lonneux et al., nach denen das Staging mittels PET-FDG-Computertomographie eine sinnvolle Ergänzung für ein besseres Tumormanagement darstellt. [38].

Die Magnetresonanztomographie (MRT), welche auch als Kernspintomographie bezeichnet wird, bedarf keiner Röntgenstrahlung. Sie nutzt die Eigenschaft von Atomen, sich in einem Magnetfeld entlang der Feldspannungslinien anzuordnen. Der Kernspintomograph erzeugt ein gerichtetes Magnetfeld, um die Atomkerne in einer einheitlichen Richtung auszurichten. Ein senkrecht zur Feldrichtung ausgesandter Hochfrequenzimpuls stört diese geordnete Ausrichtung und führt zur Bewegung der Atome. Die Bewegung der Atome, der sogenannte Kernspin, erzeugt Energie, welche nun gemessen werden kann. Da die Felddausrichtung nur bei ungleichen Ladungen auftritt, reagieren vor allem die einfach positiv geladenen Wasserstoffatome auf diesen Effekt. Je höher der Anteil der Wasserstoffatome im Gewebe ist, desto stärker ist der Effekt und desto heller wird der entsprechende Bereich im späteren Bild dargestellt. Somit ist die Magnetresonanztomographie vor allem für weichgewebliche Strukturen geeignet [39]. Genau wie die Computertomographie, erfolgt auch die Magnetresonanztomographie in Schichten, welche anschließend digital zu einem Bild zusammengefasst werden. Das bei der MRT eingesetzte Kontrastmittel basiert auf Gadolinium.

Ebenso wie die Magnetresonanztomographie funktioniert auch die Sonographie ohne Röntgenstrahlung. Im Gegensatz zu den beiden oben genannten Verfahren, Computer- und Magnetresonanztomographie, ist sie jedoch keine Schichtbilddarstellung (Tomographie). Sie nutzt die Anwendung von Schallwellen, welche direkt auf das darunter liegende Gewebe ausgesandt werden. Ihre Reflektion im Gewebe wird mittels eines Schallempfängers gemessen. Für die Sonographie existieren verschiedene Verfahren. Diese umfassen im Wesentlichen:

- 1.) zweidimensionale Verfahren = B-Mode = Darstellung als Helligkeitspunkte (*Brightness-Scan*)
- 2.) dreidimensionale Verfahren = 3D-Darstellung des *Brightness-Scans*
- 3.) Doppler- beziehungsweise Duplex-Sonographie = Darstellung der Empfangsfrequenzen bei bekannten Sendefrequenzen zur Darstellung von Blutflüssen (auditiv oder visuell auf Basis des B-Scans)
- 4.) neuere Verfahren = Elastographie, Kontrastmittelsonographie, etc.

Da die Sonographie auf einem simpleren technischen Prinzip basiert, ist sie in der Anwendung deutlich unkomplizierter. Somit ist sie kostengünstig, jederzeit verfügbar und unschädlich für den Patienten. Sie bedarf keiner komplexen technischen Ausstattung wie oben genannte Tomographien.

Alle bildgebenden, nicht invasiven Verfahren sind nur bedingt in der Lage, Metastasen sicher auszuschließen, da ihre Ortsauflösung keine ausreichend detaillierte Darstellung ermöglicht. Tumorzellen sind ausschließlich über eine Exzision und histopathologische Untersuchung mit Hilfe von Lichtmikroskopie, Immunhistochemie oder Molekularpathologie sicher erkennbar. Somit stellen bildgebende Verfahren wie Computer- und Magnetresonanztomographie, auch in modernen, optimierten Verfahren, bislang keinen wesentlichen Vorteil zur Sonographie dar. Als Referenz sind, bei der Bewertung bildgebender Verfahren, die histopathologischen Ergebnisse als Endpunktdiagnostik heranzuziehen.

1.8 Lymphknotenstaging

Wie vorab erwähnt, ist das Staging, zur Beurteilung des Ausmaßes der Tumorerkrankung, ein zentraler Schritt der Therapieplanung. Das Staging beinhaltet die Tumoruntersuchung und die Erfassung von Metastasen, weshalb eine Inspektion des gesamten Kopf-Hals-Gebietes erforderlich ist.

Die klinische Erstdiagnostik beinhaltet, bezogen auf die Halsregion, zunächst eine Palpation zur Detektion veränderter Lymphknoten. Im Rahmen der Palpation liegt der Fokus auf dem Erkennen von Indurationen und Infiltrationen von Nachbarstrukturen. Insbesondere vergrößerte Lymphknoten zeigen sich bei

Metastasierung gerundet und mit umgebendem Gewebe verbacken. Die Palpation der Lymphknoten ist dennoch nur bedingt aussagekräftig und zeigt vor allem in den Frühstadien eine Sensitivität von 65 % und Spezifität von 75 % [5].

Ultraschalluntersuchungen weisen, je nach Region und Methodik, eine höhere Sensitivität von bis zu 69,3 % und Spezifität von 98,3 % auf [40]. Im Rahmen des Tumorstagings im Kopf-Hals-Bereich kommen vor allem B-Scan und Doppler-Sonographie zum Einsatz. Die Größe, Morphologie und Architektur der Lymphknoten werden hierbei vorrangig betrachtet. Da der Tumor die Neoangiogenese stimuliert, ist es wichtig, die Blutversorgung des Lymphknotens zu analysieren. Die Blutgefäße sind dabei in deren Struktur verändert. Nicht zuletzt ist die Fähigkeit zum Aufbau einer eigenen Gefäßversorgung für den Tumor und dessen Wachstum und Ausbreitung von zentraler Bedeutung [41]. Somit ist die Verwendung der Doppler-Sonographie eine große Hilfestellung bei der Diagnosesicherung. Da die Therapie auch eine Entfernung von Metastasen beinhaltet, ist ohne eine sonographische Untersuchung keine Einschätzung des Operationsausmaßes möglich.

Ausschließlich mit Hilfe der Sonographie kann eine suffiziente Therapieplanung erfolgen. Ihr Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist vor allem die sofortige Verfügbarkeit, als auch das Fehlen elektromagnetischer, ionisierender Strahlung. Sie kann bereits bei der Erstvorstellung des Patienten umfassende diagnostische Möglichkeiten bieten.

Aktuell wird in deutschen Kliniken die Entscheidung zur zervikalen Lymphknotenausräumung (Neck Dissection) meist elektiv getroffen, sofern in der präoperativen klinischen Diagnostik kein klarer Hinweis für Metastasen vorliegt. Die Operationsplanung ist dementsprechend auf möglichst verlässliche bildgebende Verfahren zum Screening angewiesen. Gerade deshalb ist es von entscheidender Bedeutung eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse präoperativer Staginguntersuchungen und der histopathologischen Abschlussuntersuchungen zu erhalten. Insgesamt zeigt die elektive Neck Dissection, auch bei klinisch nicht feststellbarem Lymphknotenbefall, einen deutlichen prognostischen Vorteil. Dies geht aus einer Untersuchung von D'Cruz et al. aus dem Jahr 2015 hervor [42]. Hieraus lässt sich schließen, dass aktuell angewandte bildgebende Verfahren nicht ausreichend genau sind, um auf elektive Verfahren zu verzichten.

1.9 Histopathologische Diagnostik

Anhand der klinischen Untersuchung lässt sich ein Malignom nicht sicher feststellen. Jede auffällige Läsion gilt daher, bis zur histopathologischen Untersuchung, als Malignomverdacht. Grundsätzlich existieren zwei Verfahren:

- 1.) Unsichere intraorale Läsionen ohne eindeutigen Malignitätsverdacht, die sich lokal minimalinvasiv entfernen oder biopsieren lassen, können direkt mittels Biopsie gesichert werden. Dies kommt vor allem bei leukoplakischen Veränderungen zur Anwendung, die zwischen 4,0 % und 17,5 % maligne transformieren können [21].
- 2.) Bei dringend malignomverdächtigen Haut- oder Schleimhautveränderungen erfolgt eine eingehende Diagnostik, aufgrund der Metastasierungsgefahr und um die Diagnostik nicht zu verfälschen, vor der histopathologischen Diagnosesicherung. Diese umfasst vor allem die Sonographie und Erstellung radiologischer Befunde zur exakten Ausdehnungsdiagnostik und zum Ausschluss eventueller Metastasierungen [43].

Die histopathologische Diagnostik gilt als Goldstandard und Maximaldiagnostik zur Erkennung von malignen Transformationen und ist sogar in der Lage, dysplastische Vorstufen zu erkennen. Sie erfolgt, neben der Diagnosesicherung, nochmals im Rahmen der Therapie für alle Exzidate und stellt das Ausmaß und das Stadium des Tumorgeschehens dar.

Zu jeder Diagnosesicherung aus einer Probenbiopsie gehören ebenfalls die Polymerase-Kettenreaktion-Untersuchung (PCR) für den HPV16-Status sowie die Immunohistochemie für den p16-Tumorsuppressorgen-Status. Das Humane Papillomavirus (HPV) 16 scheint eine bedeutende Rolle in der Tumorgenese zu spielen, auch wenn ein Nachweis nicht in allen Fällen oraler Karzinome möglich ist [3, 18]. Durch Impfungen gegen das HPV, welche seit 2007 auch in Deutschland zu den empfohlenen Impfungen gehören, ist laut des *International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group Reports* ebenfalls ein Rückgang der oralen HPV-assoziierten Karzinome zu erwarten [44]. Die zunehmende Bedeutung des Humanen Papillomavirus in der Pathogenese der oralen Plattenepithelkarzinome wird in Zukunft gegebenenfalls eine Rolle in der Prävention und Diagnostik von Neuerkrankungen spielen [3, 45]. In diesem Zusammenhang wurde am 5. Juni 2018 in der 90. Sitzung der Ständigen Impfkommission des Robert-Koch-Instituts (RKI) die Empfehlung zur Impfung gegen das Humane Papillomavirus auf Jungen zwischen 9 und 14 Jahren erweitert, welches mit einer Prävention vor Tumorerkrankungen begründet wurde (siehe hierzu: Epidemiologisches Bulletin Nr. 26 des RKI vom 28.06.2018).

Die Auflösung der Histopathologie reicht bis in den Mikrometerbereich und ist allein deshalb jeglicher nicht-invasiver Bildgebung weit überlegen. Anhand spezifischer Merkmale kann sie ein dysplastisches oder malignes Geschehen klar gegenüber anderen Prozessen abgrenzen.

Makroskopisch ist die Tumormasse polyzyklisch begrenzt und zeigt Ulzerationen oder nekrotische Areale mit einer Begrenzung ähnlich einem Randwall. Der Übergang zum Gesunden ist eher unscharf begrenzt. Mikroskopisch lässt sich

ein verbreitetes Plattenepithel mit Anzeichen von Hyper- beziehungsweise Parahyperkeratose beobachten. Ausgehend vom Plattenepithel ziehen plattenepitheliale Nester und Zellstränge aus atypischem Epithel in die Tiefe des Gewebes. Die regelrechte Schichtung ist hierbei nicht mehr gegeben. Die Keratozyten sind abnorm. Ein weiteres typisches histopathologisches Erkennungsmerkmal ist die Ausbildung von Hornperlen. Histopathologisch unterteilen sich die Plattenepithelkarzinome in verhornende – welche mit 95 % die überwiegende Mehrzahl betragen – sowie nicht verhornende. Je nach Differenzierungsgrad der jeweiligen Tumorgewebe unterteilt man folgende Differenzierungsgrade mit zunehmender Abweichung von der typischen, gesunden Gewebsarchitektur:

Differenzierungsgrade	
Grad 1 (G1):	gut differenziertes bösartiges Gewebe („low-grade“)
Grad 2 (G2):	mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
Grad 3 (G3):	schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe
Grad 4 (G4):	nicht differenziertes bösartiges Gewebe („high-grade“)

Tabelle 3: Die Differenzierungsgrade des histopathologisch untersuchten Gewebes. Anhand dieser lässt sich die mikroskopische Differenzierung des Tumorgewebes feststellen. Je nach Stärke der Entdifferenzierung lässt sich die Evolution des Gewebes ableiten.

1.10 Therapieplanung

Nachdem die Verdachtsdiagnose histologisch gesichert und das Staging abgeschlossen ist, erfolgt die Therapie- beziehungsweise Operationsplanung. Hierzu kommen im Wesentlichen die oben genannten bildgebenden Verfahren Sonographie, Computer- und Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Neben der radiologischen Bildgebung erfolgt bei intraoralen Karzinomen die Panendoskopie. Diese beinhaltet eine Pharyngo-, Tracheo-, Broncho-, Ösophago-, Gastro- und Duodenoskopie. Hierbei können weitere Proben entnommen werden. Die Panendoskopie dient dem Ausschluss weiterer Malignome, da die Kanzerogene – insbesondere bei Rauchern – auch in diesen konventionell nicht beurteilbaren Bereichen auf die entsprechenden Schleimhäute einwirken [46, 47].

Jeder tumor erkrankte Patient wird nach vollständigem Staging im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. Hierbei handelt es sich um eine Konferenz von Fachärzten verschiedener Institutionen, bei der für jeden Patienten die möglichst optimale individuelle Therapie geplant wird. In der Regel sind hierbei Radiologen, Hals-, Nasen-, Ohrenärzte, Pathologen, Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten und Internisten beteiligt. Somit kann auch die postoperative Behandlung im Sinne einer Strahlen- oder Chemotherapie im Vorfeld festgelegt und terminiert werden. Generell wird nach der Probebiopsie

und histopathologischen Auswertung eine möglichst zügige Tumoroperation angestrebt. Eine sichere Diagnosestellung und abschließende Therapieplanung und Prognose ist schließlich nur nach der pathologischen Auswertung des gesamten Tumorsektates möglich, da alle anderen Methoden signifikant ungenauer sind.

1.11 Therapie

Neben der erheblichen funktionellen Bedeutung des Kopf-Hals-Bereiches ist dieser auch für die Ästhetik und Selbstwahrnehmung von zentraler Bedeutung. Insofern sind größere, resektiv-chirurgische Interventionen für die Lebensqualität der Patienten stark einschränkend. Dennoch erfordert eine suffiziente Therapie stets eine gewisse Radikalität, um Rezidive zu vermeiden. Tumorezidive sind in der Regel schwer zu behandeln und enden oft in einem palliativen Behandlungskonzept, da entweder das Resektionsausmaß zu groß oder eine Bestrahlungstherapie maximal ausgeschöpft ist. Das Ziel ist daher eine kurative Behandlung mit langfristiger Sanierung des Tumorleidens und vollständiger Entfernung aller Tumorzellen und Metastasen.

Die Therapie besteht in der Regel aus einer radikalen Tumoresektion und – je nach Ausmaß – Lymphadenektomie, rekonstruktiven chirurgischen Eingriffen sowie einer eventuellen adjuvanten Bestrahlungs- beziehungsweise Chemo- oder Immuntherapie. Die Radikalität der Tumoroperation ist hiermit für die Prognose entscheidend. Insbesondere beim sogenannten *close-margin (in sano)* Resektion mit geringem Sicherheitsabstand von weniger als drei bis fünf Millimetern), einer unvollständigen Resektion (R1-Resektion), perineuraler Invasion, Gefäßinvasion oder dem Vorhandensein von Metastasen greift man auf zusätzliche adjuvante Therapieverfahren zurück. Zur Erhaltung der Atem- und Ernährungsfunktion können ebenfalls eine Tracheotomie oder Anlage einer PEG-Sonde (perkutane endoskopische Gastrostomie) zur passageren Ernährungsumleitung erforderlich sein. Trotz dieser weitreichenden Folgen gilt: Die Tumoroperation ist stets Mittel der Wahl bei der Behandlung der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, sofern eine kurative Behandlung im Sinne einer R0-Resektion möglich ist. Nur die vollständige Entfernung des Tumors – mit entsprechendem Sicherheitsabstand von mindestens einem Zentimeter in allen Dimensionen – sowie die Entfernung aller Metastasen kann als kurative Therapie angesehen werden und das Überleben des Patienten ermöglichen.

Neo-adjuvante Therapien zur Verringerung des Resektionsausmaßes haben sich für Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland noch nicht als Standard etabliert, weil entsprechende Therapiekonzepte zwar existieren, aber nicht vereinheitlicht sind. Die Überlebensrate wird durch neo-adjuvante Therapien nicht signifikant verbessert [48]. Dazu muss erwähnt werden, dass die Risiken zur Entstehung

von postoperativen Komplikationen, wie zum Beispiel Wundheilungsstörungen oder Osteoradionekrosen im vorbestrahlten Gewebe, die Heilungsprozesse und Patientenrehabilitation teils erheblich beeinträchtigen.

Neben der Tumorresektion ist, bei Vorliegen von zervikalen Lymphknotenmetastasen, eine Lymphadenektomie (Neck Dissection) erforderlich. Zudem kann sie elektiv, bei fehlendem Anhalt aber hohem Risiko für Lymphknotenmetastasen, durchgeführt werden. Demzufolge unterscheidet man nach Vorliegen von Metastasen präoperativ zwischen zwei Arten der Lymphknotenausräumungen:

- 1.) kurative Neck Dissection: bei gesichertem oder dringendem Verdacht auf einen Lymphknotenbefall
- 2.) elektive Neck Dissection: ohne sicheren Verdacht auf Lymphknotenbefall

Je nach Ausmaß der Lymphknotenentfernung unterscheidet man diverse Operationsverfahren. Zur besseren topografischen Orientierung werden die einzelnen Areale des Halses in sogenannte Level unterteilt, welche in Abbildung 2 dargestellt sind.

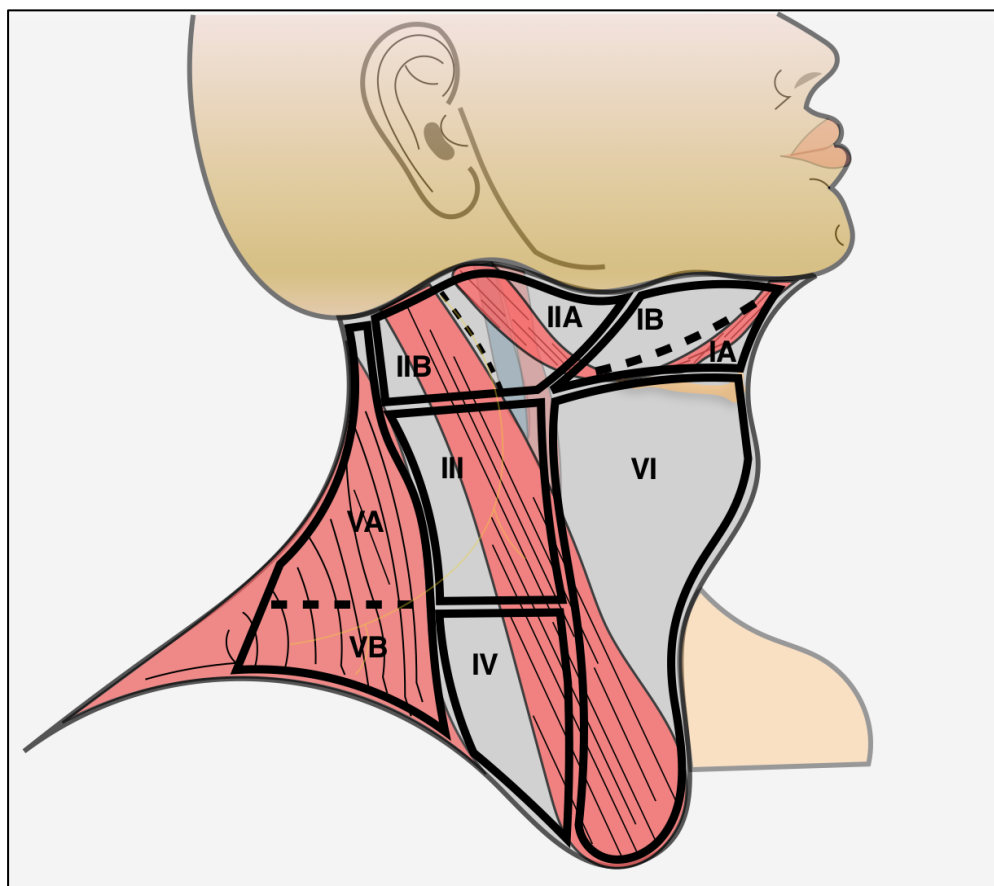


Abb. 2: Darstellung der Halslymphknotenlevel. Anhand des obigen Schemas werden die Halslymphknoten in die Level I bis VI unterteilt. Die Level I, II und V sind jeweils in A und B subklassifiziert.

Aufgrund zahlreicher Terminologien wurde im Jahr 2008 das einheitliche Klassifizierungssystem der *American Head and Neck Society* (AHNS) auf den neuesten Stand gebracht. Diese Klassifizierung basiert auf den folgenden vier Grundverfahren:

- 1.) Radikale Neck Dissection: Eine zervikale Lymphadenektomie, die die Ausräumung der Level I bis V umfasst. Hier werden zudem Glandula submandibularis, Musculus sternocleidomastoideus, Musculus sternohyoideus, Musculus omohyoideus, Nervus accessorius und Vena jugularis interna entfernt.
- 2.) Modifizierte radikale Neck Dissection: Umfasst ebenfalls die Entfernung von Lymphknoten der Level I bis V, jedoch mit Erhalt von mindestens einer der oben genannten nichtlymphatischen Strukturen.
- 3.) Erweiterte Neck Dissection: Bezieht sich auf die Entfernung von zusätzlichen Lymphknotenleveln oder Gruppen beziehungsweise nichtlymphatischen Strukturen (zum Beispiel Muskeln, Blutgefäße, Nerven), die in der Regel nicht mit einer radikalen Neck Dissection durchgeführt wird. Beispiele für zusätzliche Lymphknotengruppen sind obere mediastinale, parapharyngeale, retropharyngeale, periparotideale, postaurikuläre oder subokzipitale Lymphknoten.
- 4.) Selektive Neck Dissection: Beinhaltet die Erhaltung von einer oder mehreren Lymphknotenebenen, wobei die jeweils entfernten angegeben werden sollen. Es gibt in der Literatur mehrere Varianten der selektiven Neck Dissection, die auch nach dem Ort der Ausräumung benannt werden:
 - a) laterale (Level II, III, IV)
 - b) supraomohyoidale: submentale, submandibuläre und kraniojuguläre und mediojuguläre Lymphknoten werden entfernt (Level I, II, III)
 - c) posterolaterale (Level II, III, IV, V)
 - d) anteriore (Level VI)
 - e) anterolaterale (Level I, II, III, IV)

Gemäß einer Publikation von Ferlito et al. aus dem Jahr 2011 [49] wurde diese Klassifikation nochmals vereinfacht, behält aber weiterhin ihre Gültigkeit. Zur Vereinheitlichung der Nomenklatur empfehlen Ferlito et al. die Neck Dissection mit ND abzukürzen und die jeweiligen Level beziehungsweise Strukturen nachstehend in Klammern anzugeben. So bleibt die AHNS Klassifikation bestehen, wird aber in vereinfachter Form angegeben.

Neben der Klassifikation der *American Head and Neck Society* gibt es zahlreiche weitere Klassifikationen außerhalb des angloamerikanischen Raumes. So kann die selektive Neck Dissection ebenfalls anhand der Tumorlokalisation eingeteilt werden. Hierbei werden die jeweils auszuräumenden Ziellevel anhand der Lokalisation des Primarius festgelegt. Diese Einteilung ist in der nachfolgenden Tabelle 4 ersichtlich und geht aus einer Veröffentlichung der Hals-, Nasen-, Ohrenärzte Prof. Dr. med. Oliver Kaschke und Dr. med. Andre Zakarneh der Berliner Charité aus dem Jahr 2012 zurück [50]:

Selektive Neck Dissection bei N0-Status je nach Lokalisation des Tumors	
Tumorlokalisation	Ziellevel bei der selektiven Neck Dissection
Oberlippe, Unterlippe, Mundhöhle	Level I bis III und parotideale LK
Zungenkörper	Level I bis IV
Oropharynxkarzinom	Level II und III
(Supra-)Glottisches Karzinom	Level IIA bis III
Hypopharynxkarzinom	Level IIA bis IV

Tabelle 4: Die selektive Neck Dissection: Bei der selektiven Neck Dissection werden gezielt bestimmte Strukturen zur Resektion ausgewählt. Diese hängen maßgeblich von der Lokalisation des Primarius ab. Nach Prof. Dr. med. Oliver Kaschke und Dr. med. Andre Zakarneh [50]

Beim Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist die Entscheidung zur Durchführung einer Neck Dissection als obligat anzusehen. Die Durchführung einer Neck Dissection bei einer N₀-Situation wird in der Literatur jedoch weiterhin diskutiert [51]. Aufgrund hoher Metastasierungsraten der Kopf-Hals-Tumoren von 20 % bis 80 % je nach Tumorlokalisation stellt sich grundsätzlich die Frage nach der Durchführung einer Neck Dissection. Das heißt wiederum, dass die Lymphknotenausräumung häufig rein prophylaktisch erfolgt, was als Übertherapie bewertet werden kann [29, 51]. Einer prospektiv, randomisierten Untersuchung von D'Cruz et al. zur Folge führt die elektive Neck Dissection zu grundlegend besseren Prognosen und Überlebensraten [42]. Daher gilt diese, trotz möglicherweise negativem Befund, als adäquate Therapie.

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie, welche zum Beispiel in der Therapie von Mammakarzinomen eine zentrale Rolle einnimmt, wird für Malignome der Kopf-Hals-Region nicht standardmäßig angewandt. Dennoch finden sich Hinweise, dass sie in ihrer Effektivität mit einer elektiven Neck Dissection vergleichbar ist [52]. Somit kann die Sentinel-Lymphknotenbiopsie zwar generell als zuverlässig angesehen werden, ist jedoch bislang kein standardisiertes Verfahren, das sich

dazu eignet, eine elektive Neck Dissection zu umgehen. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass dieses Verfahren auch in Deutschland bald als anerkannter Ersatz zur deutlich invasiveren Neck Dissection etabliert wird. Das *National Comprehensive Cancer Network®* (NCCN) bezeichnet in seinen Leitlinien die Sentinel-Lymphknotenbiopsie für Malignome der Mundhöhle mit klinischem N₀-Status bereits als mögliche Alternative zur elektiven Neck Dissection (siehe hierzu: *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers*, Version 1.2016) [53, 54].

Einzelne auf ein Organ beschränkte Fernmetastasen, wie beispielsweise pulmonale Metastasen, können unter Umständen operativ entfernt werden. Zerebrale, ossäre oder hepatische Metastasen werden in der Regel mittels Strahlen- oder Embolisierungstherapie behandelt. Dennoch führen Fernmetastasen meist zu einem palliativen Behandlungskonzept, da hier bereits von einer disseminierten Tumorerkrankung ausgegangen und eine Heilung als unwahrscheinlich angesehen werden muss. Auch bei fortgeschrittener Erkrankung oder Multimorbidität des Patienten wird lediglich eine palliative Behandlung beziehungsweise (Radio-)Chemotherapie durchgeführt. Diese Behandlung kann eine Tumoroperation beinhalten, die aber nur auf die Reduktion der Tumormasse beschränkt ist und ausschließlich dem Erhalt der Funktion dient. Die Chemotherapie reduziert das Tumorstadium, hat aber meist nur bedingt die Möglichkeit den Tumor überhaupt zu erreichen, da er schlecht durchblutet ist und durch die Abwesenheit von Lymphgefäßen einen hohen interstitiellen Druck besitzt [41]. Ferner reagieren die Tumorzellen auf eine Chemotherapie häufig mit schneller Resistenzentwicklung [55]. Hierbei werden eine erworbene sowie eine de-novo-Resistenz unterschieden [56].

Gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlung, zeigt eine reine Chemotherapie als adjuvantes oder neoadjuvantes Therapiekonzept keine Therapieverbesserung und ist lediglich in Ausnahmefällen zu erwägen, wenn beispielsweise ein Larynxerhalt angestrebt wird und die Resektionsfähigkeit beschränkt ist [57]. Dennoch ist die Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie basierend auf Cisplatin-Präparaten als verlässliche Therapieergänzung anerkannt [58]. Eine weitere Alternative stellt die Strahlentherapie in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab dar, welche als alleinige Therapie bei nicht resektablen Tumoren eine bedeutende therapeutische Rolle einnehmen kann [59]. Eine Indikation für eine Radiochemotherapie als Ergänzung zur Tumoroperation besteht vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien, Metastasierungen beziehungsweise *close-margin*-Resektionen mit geringem Sicherheitsabstand. Sie schließt sich unmittelbar an die Tumoroperation an. Die Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (AWMF-Register-Nummer: 007-100OL) empfiehlt eine Strahlentherapie mit 54 bis 60 Gray Strahlendosis in 27 bis 30 Intervallen über fünf bis sechs Wochen und mit bis zu 66 Gray bei erhöhtem Rezidivrisiko. Letzteres gilt vor allem bei R1-

Resektionen oder kapselüberschreitendem Lymphknotenbefall als relevante Therapieverbesserung [60]. Hier soll bevorzugt eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin-Präparaten erfolgen [60].

Die Komplikationen und Nebenwirkungen von Chemotherapeutika, Antikörpern und Bestrahlungstherapien müssen stets berücksichtigt werden. Die betroffenen Patienten leiden häufig unter Strahlenmukositis in Folge einer Xerostomie, Dysphagie, Mykosen, Intoxikationen, Wundheilungsstörungen und Osteoradionekrosen. Diese Einschränkungen erregen das Interesse an weiteren Forschungen, um die optimale individuelle Therapie bei minimaler Einschränkung der Lebensqualität durchführen zu können. Neben funktionellen Störungen bedeuten die Therapien auch eine starke psychische Belastung. Nicht zuletzt leiden Patienten häufig unter den psychischen Folgen entstellender Resektionsoperationen. Insofern müssen derartige Therapiekonzepte, gerade bei aussichtsloser Prognose und strikt palliativer Therapie, gut abgewogen werden.

1.12 Prognose

Die meisten Plattenepithelkarzinome des Kopfes und Halses sind potenziell als heilbar anzusehen. Die fünfjährige Überlebensrate für Malignome der Mundhöhle und des Rachens beträgt in Deutschland, laut Statistiken des Robert-Koch-Instituts aus den Jahren 2013 und 2014, 53 % für Frauen und 43 % für Männer. Primärtumoren metastasieren in die regionalen Lymphknoten. Der Status dieser Lymphknoten ist einer der bedeutendsten prognostischen Faktoren für Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs [35]. Bezogen auf die Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation [61], ist bereits bei N1-Status die Tumorerkrankung mindestens in Stadium III fortgeschritten. Demzufolge ist das Ausmaß der Streuung in die zervikalen Lymphknoten von wesentlicher Bedeutung für das Staging und die Prognose der Erkrankung [29, 62]. Bei ipsilateraler Metastasierung sinkt die 5-Jahres Überlebensrate auf 50 %, bei der kontralateralen Metastasierung sogar auf 25 % [63, 64]. Wenn zwei oder mehr Lymphknoten einen Kapseldurchbruch aufweisen, liegt die Wahrscheinlichkeit eines regionalen Rezidivs bei 58,3 % und die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung bei 33,3 % mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von weniger als einem Jahr [5, 9].

Eine große Bedeutung für die Prognose der Erkrankung spielt der bereits vorab erwähnte HPV16-Status [18]. Die Überlebenschancen steigen für HPV16 positive Tumoren dabei etwa um 20 % im Vergleich zu den HPV16 negativen oder HPV positiven mit dem anderen Genotyp. Ebenso ist die p16-Gensuppression ein wichtiger prognostischer Faktor. Die Kombination von HPV 16+ und p16 Suppression, die in etwa 88 % der Fälle vorliegt, führt nach aktuellen

Untersuchungen zu einer verbesserten Überlebenschance [65]. Diese Tumoren zeigen sich ferner als sensitiv für eine Radiochemotherapie [66, 67].

1.13 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Studie untersucht die Genauigkeit und Leistungsfähigkeit der sonographisch gestützten Operationsplanung beziehungsweise des Lymphknotenstaging für Patienten mit gesicherten Kopf-Hals-Karzinomen. Als Referenzpunkt werden hierfür die postoperativen histopathologischen Ergebnisse verwendet und mit der präoperativ sonographisch gestellten Verdachtsdiagnose verglichen.

Das Ziel der Arbeit ist es, die Qualität von sonographischen Messungen vor der Planung der Resektion zu bewerten, um eine Frühdiagnose und ein Staging durchführen zu können und eine sichere Operations- und Therapieplanung zu gewährleisten. Zusätzlich wurde der neu entwickelte Roundness-Index evaluiert und mit dem gemeinhin verbreiteten Solbiati-Index verglichen. Für Roundness und Solbiati-Index wurden Grenzwerte festgelegt, um die Aussagekraft dieser Werte zu verbessern und deren Schwellenwerte zu optimieren. Somit soll ein möglichst objektivierbarer Index zur Bewertung von Veränderungen der untersuchten Lymphknoten entwickelt werden. Dies soll ermöglichen, die Sonographie als objektives Standardverfahren zu etablieren.

Anamnestiche Daten als auch der allgemeine Therapie- und Genesungsverlauf mit möglichen Rezidiven und postoperativen adjuvanten Therapien – Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie – wurden für die Allgemeinstatistik erhoben und in die Bewertung mit einbezogen.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Untersuchungskriterien

Die vorliegende, nicht interventionelle, prospektive klinische Studie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt und beinhaltet insgesamt 235 Patienten, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2007 und dem 15.06.2016 — bei Vorliegen eines histologisch gesicherten Karzinoms der Kopf-Hals-Region – in der Abteilung für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden. Sie unterteilen sich in 97 Frauen und 138 Männer. Bei insgesamt 17 der 235 Patienten handelte es sich hierbei um ein Tumorrezidiv, während alle übrigen Patienten zuvor weder chirurgisch noch mittels Strahlen- oder Chemotherapie behandelt wurden. Die Patienten wurden über die Teilnahme an der Studie ausgiebig aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligung in die Studie einbezogen. Wichtige Einschlusskriterien waren, dass die Patienten präoperativ ausschließlich durch Oberarzt Dr. med. Dr. med. dent. Sproll sonographisch mit dem Gerät Siemens Acuson Antares (Premium Edition) im Brightness-Scan (5 bis 13 Megahertz linear) und Power-Doppler-Modus untersucht wurden. Ebenso wurde unmittelbar postoperativ die Lymphknotenaufbereitung durch Dr. med. Dr. med. dent. Sproll oder Iryna Hermes durchgeführt. Die Vollständigkeit und Verwertbarkeit der histopathologischen Untersuchungsergebnisse galt ebenfalls als Voraussetzung für eine statistische Einbeziehung der Daten.

Insgesamt entstanden hierbei für die Patienten keine gesundheitlich bedenklichen Zusatzuntersuchungen oder Therapien, da alle Daten, welche für die Studie benötigt werden, im Rahmen der üblichen Diagnostik und Therapie gewonnen wurden. Alle Patientendaten wurden numerisch verschlüsselt und somit anonymisiert. Die vorliegenden Patientendaten wurden ab dem Tag der Aufnahme in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf dokumentiert und bis zum 15.06.2016 im dreimonatigen Abstand regelmäßig reevaluiert und ergänzt. Die prä- und postoperative klinische und sonographische Diagnostik wurde ausschließlich durch Oberarzt Dr. med. Dr. med. dent. Sproll durchgeführt.

Die insgesamt 235 Studienpatienten setzten sich wie folgt zusammen:

202 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom

zwei Patienten mit CUP-Syndrom eines Plattenepithelkarzinoms

ein Patient mit CUP-Syndrom eines Melanoms

vier Patienten mit einem verrukösen Karzinom

ein Patient mit einem undifferenzierten Sinus-Karzinom

sechs Patientin mit einem Adenokarzinom
ein Patient mit einem Karzinom der Meibomdrüsen
ein Patient mit einem Melanom
ein Patient mit einem Rezidiv eines Mukoepidermoidkarzinoms
ein Patient mit einem Rezidiv eines Melanoms
15 Patienten mit einem Rezidiv eines Plattenepithelkarzinoms

Als Zielsetzung wurde vorab festgelegt, dass die Untersuchung mindestens 200 Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom erfassen sollte. Insgesamt zwei der oben angegebenen Patienten wurden präoperativ (klinisch und sonographisch) im Universitätsklinikum Düsseldorf durch Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Sproll untersucht und in einem anderen operativen Zentrum operiert. Die postoperative Aufbereitung des hierbei entnommenen Gewebes wurde jedoch ebenfalls durch Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Sproll und Iryna Hermes durchgeführt, sodass sie in die Auswertung mit einbezogen werden konnten.

2.2 Datenerhebung und -aufbereitung

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte mittels einer Microsoft® Excel-Tabelle, aus der die Daten in eine speziell entwickelte Patientendatenbank transferiert wurden. Durch das Koordinationszentrum für klinische Studien (KKS) Düsseldorf wurde für die Studie eine spezielle Datenbank, basierend auf der OmniComm® Electronic Data Capture Software (OmniComm Systems, Inc.; Fort Lauderdale, USA), entwickelt. Mit dieser wurden die Daten gesammelt, aufbereitet und ausgewertet. Somit konnte sichergestellt werden, dass die Daten nur von autorisierten Personen eingesehen und bearbeitet werden konnten. Versehentliche Zeilensprünge oder unbemerkte Änderungen wurden hierdurch sicher vermieden. Im Verlauf der Datenerhebung wurde die Datenbank fortlaufend adaptiert und verbessert. Entsprechende Änderungen wurden in der Programmhistorie dokumentiert, um die Entwicklung des Programms nachverfolgen zu können. Abbildung 3 zeigt ein Datenblatt aus der OmniComm Datenbank.

Die Überführung, Aufbereitung und Eintragung der Daten in die Datenbank wurde durch Iryna Hermes durchgeführt. Durch die Software wurden aus den zweidimensionalen Größenangaben der Lymphknoten ebenfalls automatisch der Solbiati- und der Roundness-Index errechnet. Sie wurden zusätzlich mit dem sonographischen und pathologischen Befund verglichen. Anhand dieser Angaben ließ sich evaluieren, inwiefern die sonographische Diagnostik mit den

pathologischen Ergebnissen übereinstimmt, beziehungsweise die Wahl der jeweiligen Neck Dissection den therapeutischen Zielen entspricht.

The screenshot displays the OmniComm database interface. The top header shows 'All Protocols | LYMPHSONO/DE | 01 | 08 | OP | Operation' and 'User ID: SPROLL'. The left sidebar contains a 'Filter Panel' and a 'Navigation Panel' with a tree structure: 'All Protocols' > 'LYMPHSONO/DE' > '01' > '01' > '02' > '04' > '05' > '06' > '07' > '08' > 'OP' > 'Operation' > 'Lymphknoten' > 'FU' > 'TOD' > '3'. The main area is titled 'OP (Operation)' and shows patient data: 'Geburtsdatum: 05.04.1950', 'Geschlecht: 1', 'Datum der Ultraschalluntersuchung präoperativ: 11.02.2011'. Below this, there are checkboxes for 'Art der Tumoroperation' (Mundbodenteilresektion, Zungenteilresektion, Unterkieferresektion, Oberkieferresektion, Wangenteilresektion, Vestibulumresektion, Lippenresektion, Weichgaumenteilresektion) and 'Seite der Tumoroperation' (links, rechts). The 'Art der Lymphknotenrausräumung (links)' and 'Art der Lymphknotenrausräumung (rechts)' sections show checkboxes for 'Radikale Neck Dissection', 'Konservierende Neck Dissection', and 'Selektive Neck Dissection' with sub-options Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV, Va, Vb.

Abb. 3: Datenblatt aus der speziell entwickelten OmniComm Datenbank. Mit Hilfe der Datenbank wurden die Befunde und Patientendaten zusammengefasst und zur statistischen Auswertung aufbereitet. Die Datenbank wurde stetig adaptiert und weiter optimiert.

Für die Erstellung der Datenbank wurden folgende Patientendaten erhoben:

1. Tumorbezogene Patientendaten:

- Patientennummer
- Geburtsdatum beziehungsweise Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Malignome in der Anamnese (bezogen auf die letzten 10 Lebensjahre)
- Präoperative sonographische Tumorklassifikation:

- uT-Stadium
- uN-Stadium gemäß Solbiati-Index
- uN-Stadium gemäß Roundness-Index
- uN-Stadium gemäß dem sonographischen Gesamtbefund
- Art und Lokalisation des Malignoms
- Art der Operation und der gewählten Neck Dissection
- Histologisch erweiterte TNM-Klassifikation mit Angabe von Größen, Topographien und der Morphologie des Tumors
- Abweichungen zwischen Solbiati-Index und pN-Stadium
- Abweichungen zwischen Roundness-Index und pN-Stadium
- Abweichungen zwischen subjektivem Sonobefund und pN-Stadium
- Abweichungen zwischen Solbiati-Index und pN0/pN+-Stadium
- Abweichungen zwischen Roundness-Index und pN0/pN+-Stadium
- Abweichungen zwischen subjektivem Sonobefund und pN0/pN+-Stadium
- Art und Ausmaß der weiteren Behandlung (Chemotherapie und Radiatio)

2. Lymphknotenbezogene Patientendaten:

- Histologische Präparatenummer
- Datum der präoperativen Lymphknoten Untersuchung
- Mögliche vorhandene Schnellschnittuntersuchungen
- Lokalisation der betroffenen Lymphknoten
- Lymphknoten Maße in zwei Ebenen
- Ausgewertete Indices der gemessenen Lymphknoten
- Maße der Metastasen (sofern festgestellt) in zwei Ebenen

3. Rezidivbezogene Patientendaten:

- Datum der Erstdiagnose
- Datum der sonographischen Untersuchung
- Art des Rezidivs
- Präoperative sonographische Tumorklassifikation:
 - uT-Stadium
 - uN-Stadium gemäß Solbiati-Index
 - uN-Stadium gemäß Roundness-Index
 - uN-Stadium gemäß des sonographischen Gesamtbefundes
- Art und Lokalisation des Malignoms
- Art der Operation und der gewählten Neck Dissection
- Histologisch erweiterte TNM-Klassifikation mit Angabe von Größen, Topographien und der Morphologie des Tumors
- Abweichungen zwischen Solbiati-Index und pN-Stadium
- Abweichungen zwischen Roundness-Index und pN-Stadium
- Abweichungen zwischen subjektivem Sonobefund und pN-Stadium
- Abweichungen zwischen Solbiati-Index und pN0/pN+-Stadium
- Abweichungen zwischen Roundness-Index und pN0/pN+-Stadium
- Abweichungen zwischen subjektivem Sonobefund und pN0/pN+-Stadium
- Art und Ausmaß der weiteren Behandlung (Chemotherapie und Radiatio)

- Histologische Präparatenummer
- Datum der präoperativen Lymphknoten Untersuchung
- Mögliche vorhandene Schnellschnittuntersuchungen
- Lokalisation der betroffenen Lymphknoten
- Lymphknoten Maße in zwei Ebenen
- Ausgewertete Indices der gemessenen Lymphknoten
- Maße der Metastasen (sofern festgestellt) in zwei Ebenen

4. Todesfall betreffend:

- Todesdatum
- Todesursache

Das komplette Staging erfolgte entsprechend der TNM-Klassifikation des Jahres 2009. Sie unterscheidet sich von der in Kapitel 1.6 angegebenen Klassifikation dadurch, dass ein Kapseldurchbruch und die Invasionstiefe nicht explizit einbezogen werden.

2.3 Befunderhebung

Nach der Erstvorstellung des Patienten in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde – vor Aufnahme des Patienten – zunächst ein klinischer Befund durch den diensthabenden Ambulanzarzt erhoben. Anschließend erfolgten die sonographische Untersuchung (Brightness-Scan und Duplexsonographie), Computertomographie, Panendoskopie (mit Probeentnahme zur Diagnose-sicherung), Tumorstaging und Therapieplanung. Die endgültige sonographische Untersuchung erfolgte am Tag vor der Tumoroperation, um Daten zu gewinnen, welche möglichst analog zu den pathologischen Ergebnissen sind. Die sonographischen Befunde wurden anhand einer individuell entwickelten Skizze der Halstopographie – mit Einteilung in Robbins Level – unmittelbar nach der sonographischen Untersuchung eingetragen (siehe Abbildung 7). Zusätzlich wurden, im Rahmen der Studie, alle Präparate der Neck Dissection nach der oben genannten Skizze für die histopathologische Evaluation aufbereitet und lokalisationsbezogen untersucht. Ein Beispiel für die Aufbereitung der Präparate nach präoperativ angefertigter topographischer Skizze zeigt die Abbildung 7. Die Untersuchung der Lymphknoten erfolgte in zwei senkrechten Ebenen. Alle Lymphknoten der Level I bis V sowie alle suspekten Lymphknoten wurden sonographisch in zwei Ebenen ausgemessen. Der Malignitätsverdacht wurde hierbei primär definiert über die Größe der Lymphknoten sowie deren Morphologie. Hierbei sind nicht einzelne Kriterien allein von Relevanz, sondern häufig eine Kombination mehrerer Auffälligkeiten entscheidend [68]. Zur Erhebung eines Malignitätsverdachts wurden folgende subjektive Kriterien herangezogen:

- 1.) Begrenzung des Lymphknotens: Eine unscharfe Begrenzung kann ein Hinweis für einen Kapseldurchbruch sein.
- 2.) Sonographische Impedanz: Metastasierte Lymphknoten weisen einen erhöhten Anteil an Zellen bei verringertem Anteil von Fettzellen auf. Ferner zeigt sich aufgrund des hohen Flüssigkeitsgehalts eine dorsale Schallverstärkung.
- 3.) Form des Lymphknotens: Rundliche Lymphknoten weisen einen erhöhten Malignitätsverdacht auf.
- 4.) Inhomogenität der Lymphknoten: Verlust der klassischen Architektur durch zentrale Nekroseareale.
- 5.) Perfusionsmuster: Mit Hilfe der Doppler-Sonographie überprüft man die Blutversorgung der Lymphknoten. Der gesunde Lymphknoten weist ein zentrales Gefäß mit oder ohne Abzweigungen sowie einen deutlichen Hilus auf. Wenn ein maligner Prozess vorhanden ist, wird das Gefäß verdrängt und der Lymphknoten weist eine subkapsuläre Gefäßbildung auf. Ferner weist der Lymphknoten häufig Bereiche ohne Perfusion auf. [69]

Es erfolgte dann die detaillierte Vermessung der einzelnen Lymphknoten. Hierzu wurden sowohl der Solbiati-Index als auch der neu entwickelte Roundness-Index herangezogen, welche im Folgenden genauer erläutert werden.

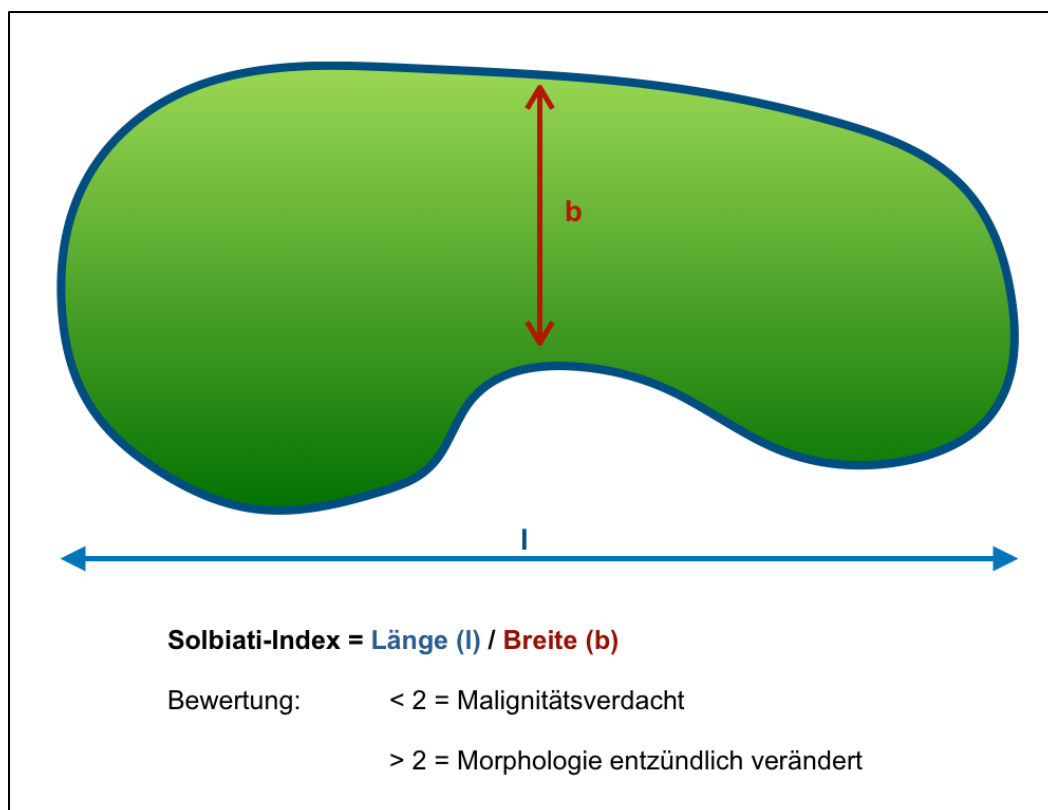


Abb. 4: Der Solbiati-Index wird anhand zweier Längenmessungen aus dem Quotienten von Länge und Breite des Lymphknotens berechnet.

Der Solbiati-Index berechnet sich als Quotient aus jeweils einer Längen- und einer Breitenmessung des untersuchten Lymphknotens (siehe Abbildung 4). Alle Werte größer als zwei werden hierbei als entzündliche Veränderung, Werte kleiner als zwei hingegen als maligne betrachtet.

Die Berechnung des Roundness-Index bedarf mehrerer Einzelmessungen und berechnet sich anhand der in Abbildung 5 dargestellten Formel. Der entscheidende Unterschied ist, dass die Gesamtbreite nochmals anhand der größten Länge unterteilt und somit auch die Morphologie des Lymphknotens genauer untersucht werden kann (siehe Abbildung 5).

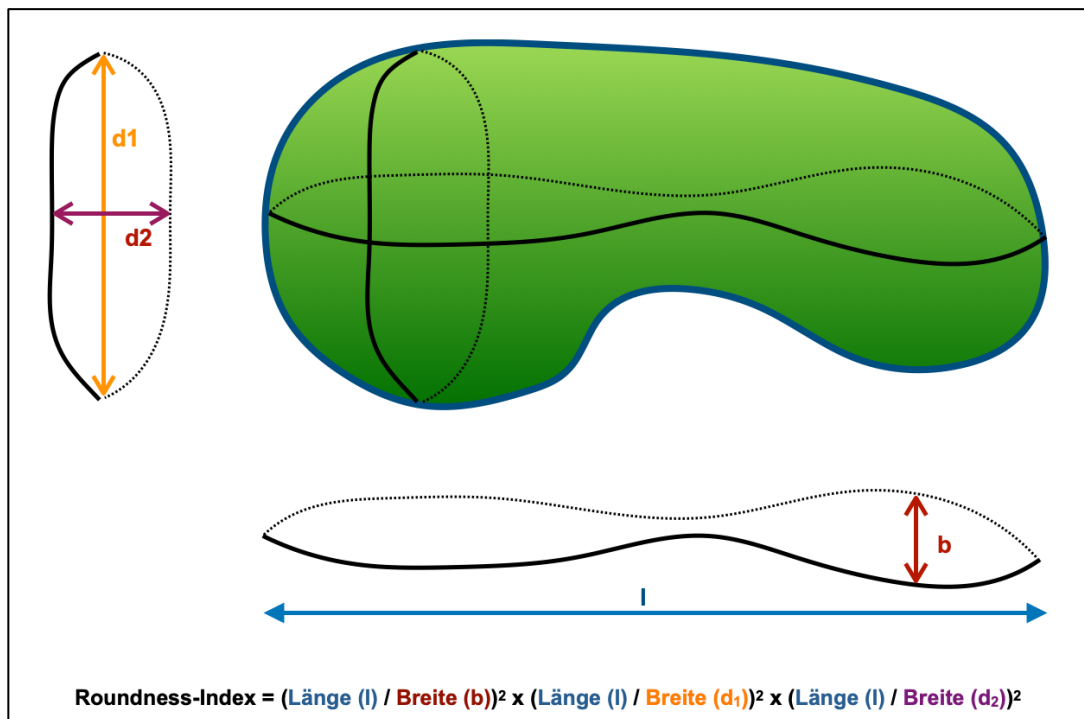


Abb. 5: Der Roundness-Index bezieht anhand einer detaillierteren räumlichen Vermessung die Morphologie des Lymphknotens in die Bewertung ein. Die Berechnung erfolgt anhand der oben genannten Formel anhand von vier Messwerten.

Die Bewertung des Roundness-Index ist individuell angepasst an die einzelnen Level der Halslymphknoten. Mittels Grenzwertoptimierungskurve (nachfolgend auch als ROC-Kurve bezeichnet = *Receiver-Operating-Characteristic-Kurve*) wurde für alle oben genannten Parameter der optimale Schwellenwert in Abhängigkeit der untersuchten Region bestimmt (siehe unter Kapitel 3.2). Somit sollten Sensitivität und Spezifität gegenüber der klassischen Bewertung nach Solbiati verbessert werden. Das Ziel war eine noch detailliertere Bewertung der Malignität gemäß sonographischer Vermessung der Lymphknoten.

2.4 Durchführung der Neck Dissection und Aufbereitung der Präparate

Grundsätzlich wurde bei Malignitätsverdacht im Bereich zervikaler Lymphknoten für die Durchführung einer Neck Dissection entschieden. Eine beidseitige Neck

Dissection wurde in den Fällen durchgeführt, bei denen der Primarius die Mittellinie überschritten hatte oder eine kontralaterale Metastasierung festgestellt wurde.

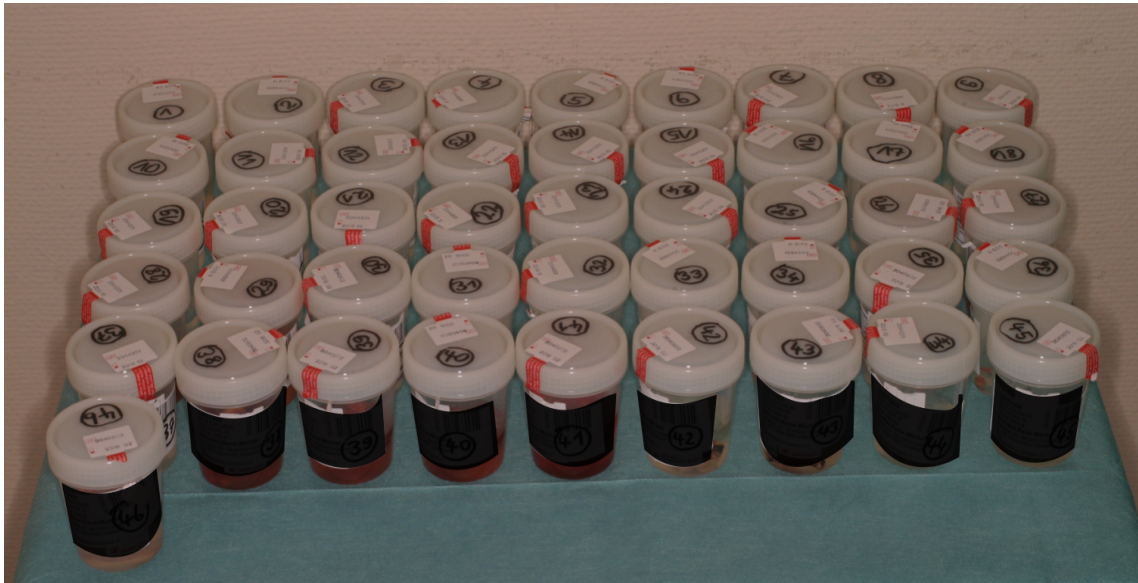


Abb. 6: Die entnommenen und einzeln aufbereiteten Neck Dissection Resektate. In diesem Falle wurden 46 Lymphknoten gezielt entfernt und einzeln aufbereitet. Diesem liegt ein entsprechendes Aufbereitungsschema zu Grunde wie es in Abbildung 7 gezeigt ist. © C. Sproll

Bei der Tumoroperation wurde der Tumor selbst mit Fäden und Tusche markiert. In einzelnen Fällen erfolgte ebenfalls die Erstellung von Schnellschnitten zur Bestimmung der Tumorausdehnung beziehungsweise des erreichten Sicherheitsabstandes. Es wurde versucht, alle vorhandenen Lymphknoten komplett aus der gewünschten Region zu resektieren. Sie wurden hierbei als Konglomerat oder einzeln entnommen. Die Aufbereitung der entnommenen Tumor- und Neck Dissection-Resektate erfolgte unmittelbar nach der Entnahme im Operationssaal mit separaten Instrumenten. Hierbei wurden die enthaltenen Lymphknoten anhand eines einheitlichen Schemas den einzelnen Leveln und Subleveln zugeordnet und dementsprechend in einzeln beschrifteten Behältnissen der Pathologie zur Untersuchung bereitgestellt (siehe Abbildung 6). Dies ermöglichte eine exakte Gegenüberstellung der präoperativen Untersuchungsergebnisse mit den definitiven histopathologischen Befunden und somit exakten Evaluation der diagnostischen Bewertung.

Die histopathologische Evaluation der Resektate wurde durch das Institut für Pathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Die Lymphknoten wurden im Bereich des größten Durchmessers halbiert und beide Flächen mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung für die Untersuchung gefärbt. Insgesamt gibt es bis heute keine klare Richtlinie zur pathomorphologischen Aufbereitung der Lymphknotenpräparate. Dennoch ist es unumstritten, dass eine möglichst hohe Anzahl von Lymphknoten obligat ist, um ein adäquates pN-Stadium zu bestimmen. Die Zahl der notwendigen Lymphknoten, um pN0 sicher klassifizieren zu können, wurde von Wittekind im Jahr 2010 mit 16 beschrieben

[70]. Die Erstellung der entsprechenden TNM-Klassifikation erfolgte gemäß den entsprechenden Vorgaben der *Union for international Cancer Control* (UICC).

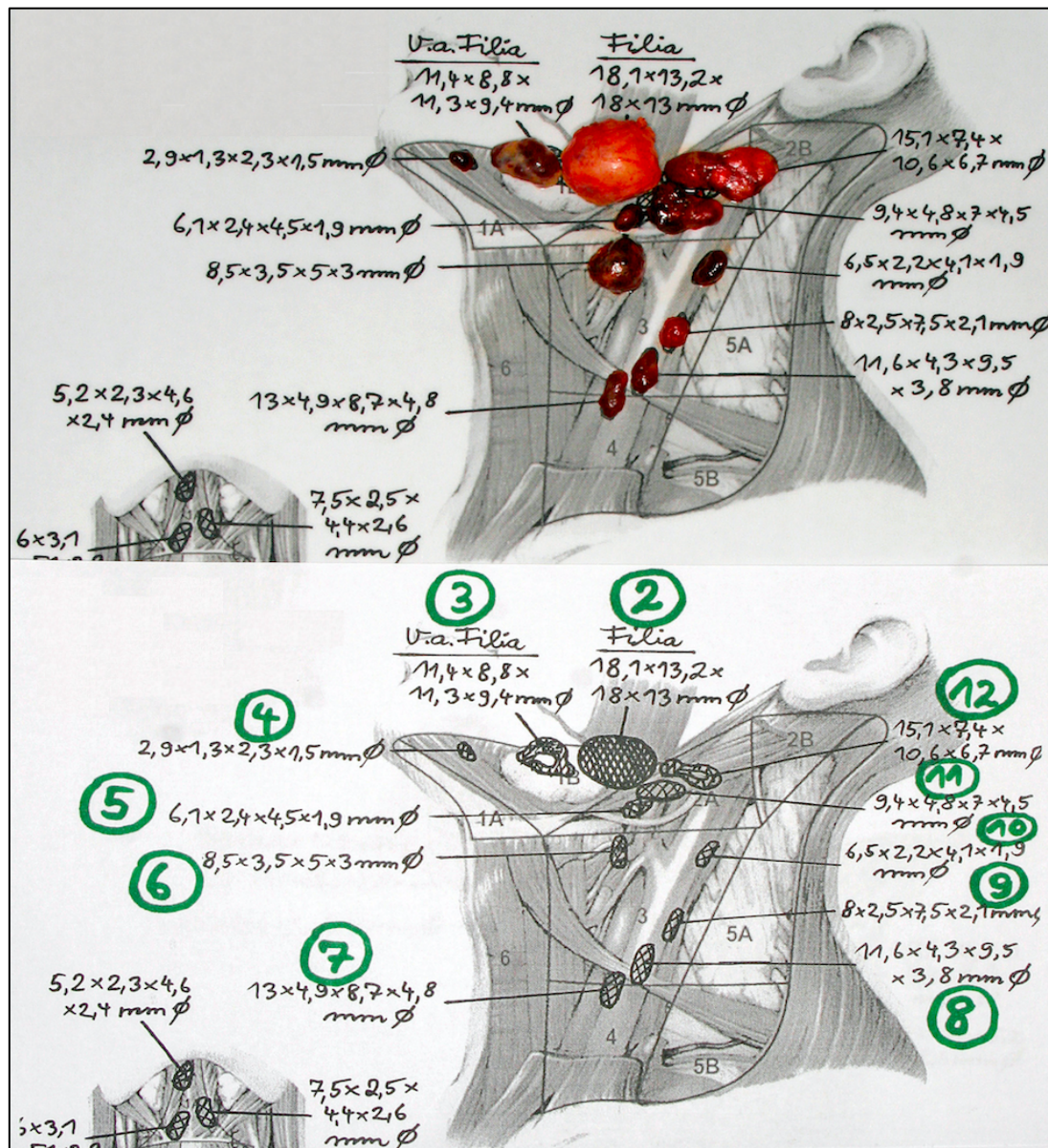


Abb.7: Aufbereitete Resektate nach der Neck Dissection. Die entnommenen Lymphknoten werden gemäß dem sonographischen Vorbefund, welcher in der hinterlegten Grafik dargestellt ist, aufbereitet und untersucht. Die hinterlegte Grafik wird anhand der Sonographie am Tag vor der Operation erstellt. © C. Sproll UKD

Bei der Erhebung der pathologischen Daten wurde großer Wert auf die folgenden Kriterien gelegt:

- 1.) Eine zweidimensionale Größenangabe der Tumorausdehnung inklusive des erreichten Sicherheitsabstandes in alle Richtungen sowie zweidimensionale Vermessung der Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen.

- 2.) Darstellung der Beziehung des Tumors zu den Nachbarstrukturen wie Muskeln, Gefäßen, Nerven und Knochen.
- 3.) Anzahl und dreidimensionale Größe der entnommenen Lymphknoten und eventuell vorhandenen Metastasen sowie Zustand der Lymphknotenkapsel.
- 4.) Differenzierungsgrad des Tumors.

All diese Daten sind erforderlich, um eine vollumfängliche TNM-Klassifikation erheben zu können. Diese bietet die Grundlage zur Bewertung der diagnostischen Verfahren. Insbesondere für die qualitative Evaluation der sonographischen Voruntersuchungen im Rahmen dieser Dissertationsschrift, ist hier eine möglichst präzise Bestimmung von großer Relevanz. Bei unmittelbarer Nähe des Tumors zum Knochen, war eine Entkalkung mit Ethylendiamintetraessigsäure = EDTA (20 %; pH 7,4) erforderlich, da andernfalls keine Erstellung von Schnitten mit dem Mikrotom möglich wäre. Bei kleinen Lymphknoten erfolgte die Einbettung in toto. Andernfalls wurden sie auf mehrere Präparate aufgeteilt. Im Rahmen der histopathologischen Evaluation wurden bei insgesamt 28 Patienten zusätzliche Lymphknotenmetastasen festgestellt, welche sonographisch nicht vordiagnostiziert worden waren. Da in diesen Fällen jedoch multiple sonographisch erkennbare Lymphknotenmetastasen vorlagen, wurden die Ergebnisse hierdurch insgesamt nur in Einzelfällen beeinflusst.

Die Tumornachsorge wurde nach der vollständigen Behandlung im vorab erwähnten dreimonatigen Abstand in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Bei Patienten mit postoperativer Strahlen- beziehungsweise Chemotherapie wurde die Nachsorge im Anschluss an die jeweiligen Therapien durchgeführt. Bei wenigen Patienten wurde die Nachsorge durch niedergelassene Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt. Diese wurden kontaktiert und der Verlauf der Nachsorge kontrolliert. Dementsprechend wurden die weiteren Therapien und Todesdaten notiert. Ein geringer Anteil von Patienten lehnte eine Nachsorge ab. In diesen Fällen wurden Rezidive oder Todesdaten durch die hausärztlichen Untersuchungen evaluiert. Hierzu wurden die behandelnden Ärzte durch Iryna Hermes telefonisch oder per E-Mail kontaktiert und die notwendigen Daten erhoben.

Als Standardverfahren wurden bei der Nachsorge die klinische Untersuchung, Sonographie des Kopf-Hals-Bereiches sowie des Abdomens durchgeführt. Eine Computertomographie des Neuro- und Viszerocraniums sowie des Thorax und des Abdomens wurde bei Risikopatienten in individuell festgelegten Abständen zusätzlich durchgeführt.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten aus der Omnicomm-Datenbank und Bestimmung aller notwendigen Werte für Sensitivitäten, Spezifitäten, negative und positive prädiktive Werte, sowie der Grenzwertoptimierungskurven erfolgte mit Hilfe von Herrn Dipl.-Math. Dr. med. Wolfgang Kaisers. Alle statistischen Auswertungen wurden mit der freien Programmiersprache R (R Core Team) durchgeführt. Datenvergleiche wurden in Form eines exakten Binominal beziehungsweise Fischer-Tests durchgeführt. Für Kontingenztafeln mit mehr als zwei dichotomen Variablen wurde der Fischer-Test gemäß FEXACT nach Mehta und Patel (1986) [71] verbessert nach Clarkson et al. (1993) [72] durchgeführt. Für die subjektiven Ultraschalluntersuchungen wurden Sensitivität (SENS), Spezifität (SPEC), negativer (NPV) und positiver prädiktiver Wert (PPV) berechnet. Alle Längenmessungen sowie Solbiati- und Roundness-Index wurden darüber hinaus mittels Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) analysiert und hierfür, zusätzlich zu den oben genannten Werten, die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) sowie der Optimale Schwellenwert nach Younden (OCP) berechnet. Diese Berechnungen erfolgten einzeln für alle Lymphknotenlevel. Alle Daten wurden in einer Ergebnisübersicht zusammengefasst. Die nachfolgend dargestellten Tabellen und ROC-Kurven im Ergebnisteil dieser Dissertationsschrift basieren ebenfalls auf diesen Ergebnissen.

2.6 Ethikvotum

Für die vorliegende Dissertationsschrift wurde vorab ein Ethikvotum durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingeholt. Die Freigabe zur Erhebung, Auswertung und Veröffentlichung der Daten wurde am 24.04.2013 erteilt. Das entsprechende Votum ist unter Angabe der Studiennummer 4231 jederzeit über die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät einzusehen.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeines und Gesamtdaten

Die Untersuchung umfasst 235 Patienten, welche sich in 97 Frauen (41,28 %) und 138 Männer (58,72 %) unterteilen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Tumoroperation beträgt 64,9 Jahre (Median 66,0 Jahre). Die Tumoroperationen wurden in den Jahren 2007 bis 2016 durchgeführt.

Insgesamt wurden 4499 Lymphknoten sonographisch untersucht, von denen 262 (5,82 %) im sonographischen Gesamtbefund als malignitätssuspekt detektiert wurden. Aus diesen Befunden wurde der klinische cN-Status bestimmt. Dieser ist Teil der cTNM-Klassifikation. Ein Vergleich zwischen cN- und pN-Status lässt einen Vergleich zwischen sonographischer Prognose und gesichertem Ergebnis der Pathologie zu und ist somit für die qualitative Bewertung entscheidend. Die Verteilung der einzelnen Diagnosen ist in der nachfolgenden Abbildung 8 dargestellt.

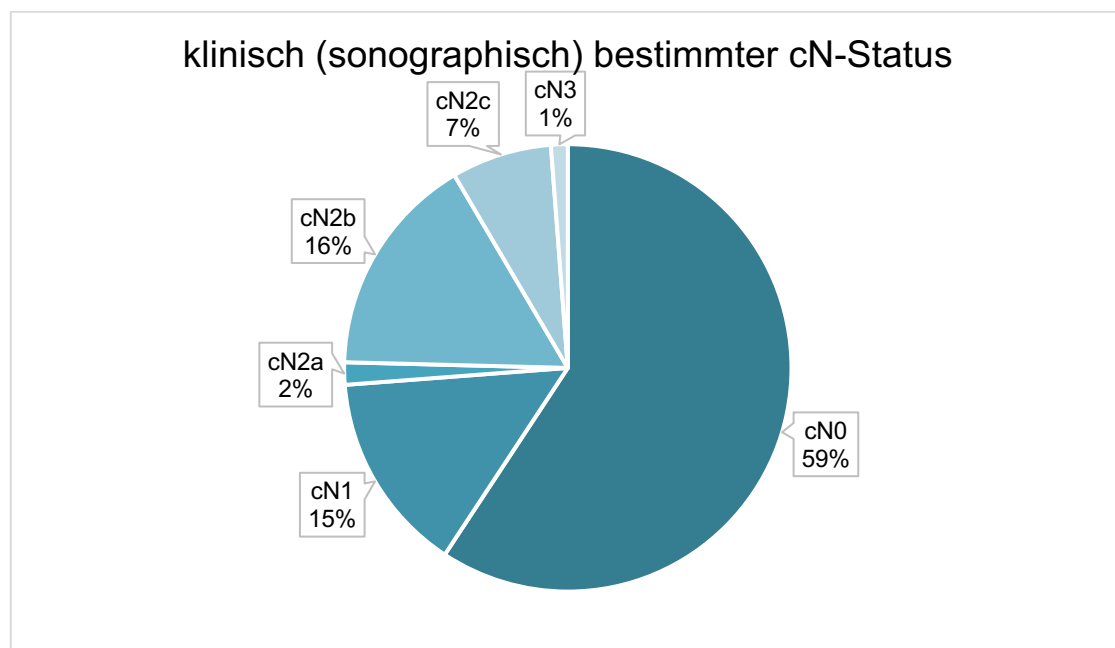


Abb. 8: Verteilung der einzelnen cN-Klassifikationen, welche mittels Sonographie bei den Studienpatienten bestimmt wurden. Es zeigt sich, dass alle in der Klassifikation vorhandenen Stadien in der Untersuchung vertreten sind. Eine schwerpunktmäßige Verteilung ist für cN0, cN1 und cN2b feststellbar.

Dem gegenüber stehen 7101 Lymphknoten, die aus den aufbereiteten Dissektaten der Tumoroperation entnommen wurden. Hierbei konnten in 438 Fällen Metastasen nachgewiesen werden (6,17 %). Anhand der histopathologischen Ergebnisse wurde die pTNM-Klassifikation erstellt, welche als maßgebliche Referenz für die vordiagnostizierte cTNM-Klassifikation gilt. Abbildung 9 zeigt die Verteilung der einzelnen pN-Diagnosen. Ergänzend zum pN-Status ist ebenfalls die Verteilung des pT-Status dargestellt, um aufzuzeigen, dass es sich um eine repräsentative Kohorte handelt (Abbildung 10).

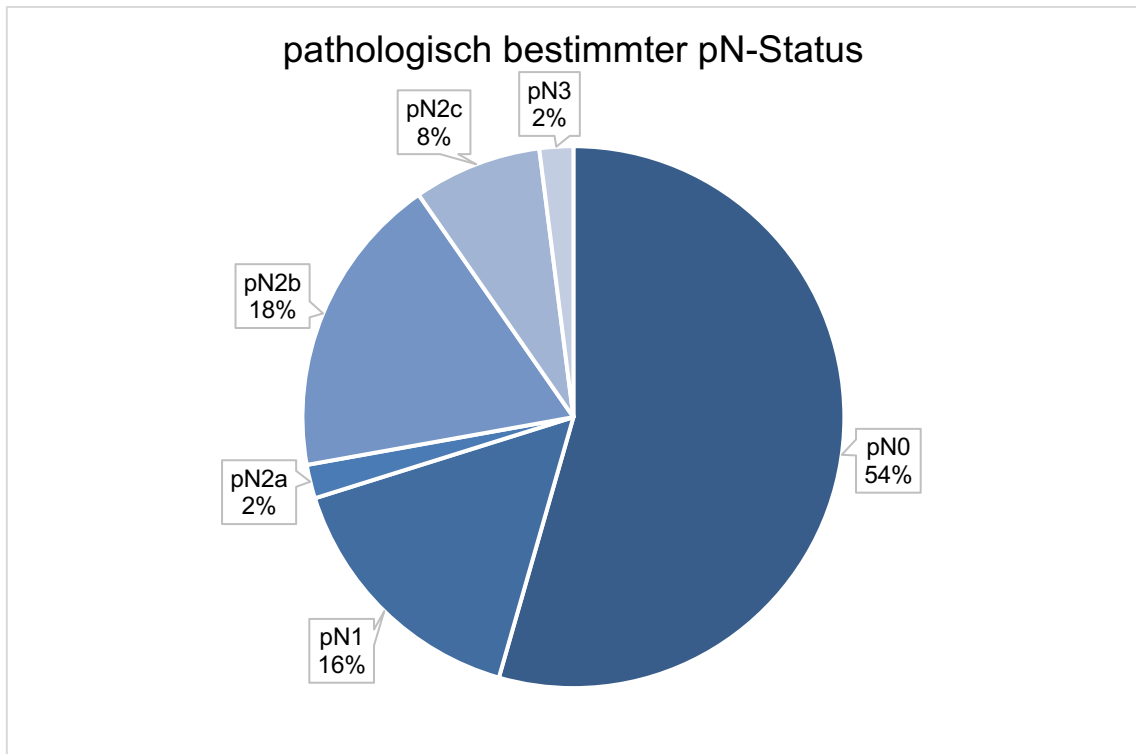


Abb. 9: Verteilung der einzelnen pN-Klassifikationen, welche als pathologisch gesicherter Abschlussbefund gelten. Ähnlich dem oben genannten Diagramm in Abbildung 8 ist auch hier eine schwerpunktmäßige Verteilung für cN0, cN1 und cN2b feststellbar.

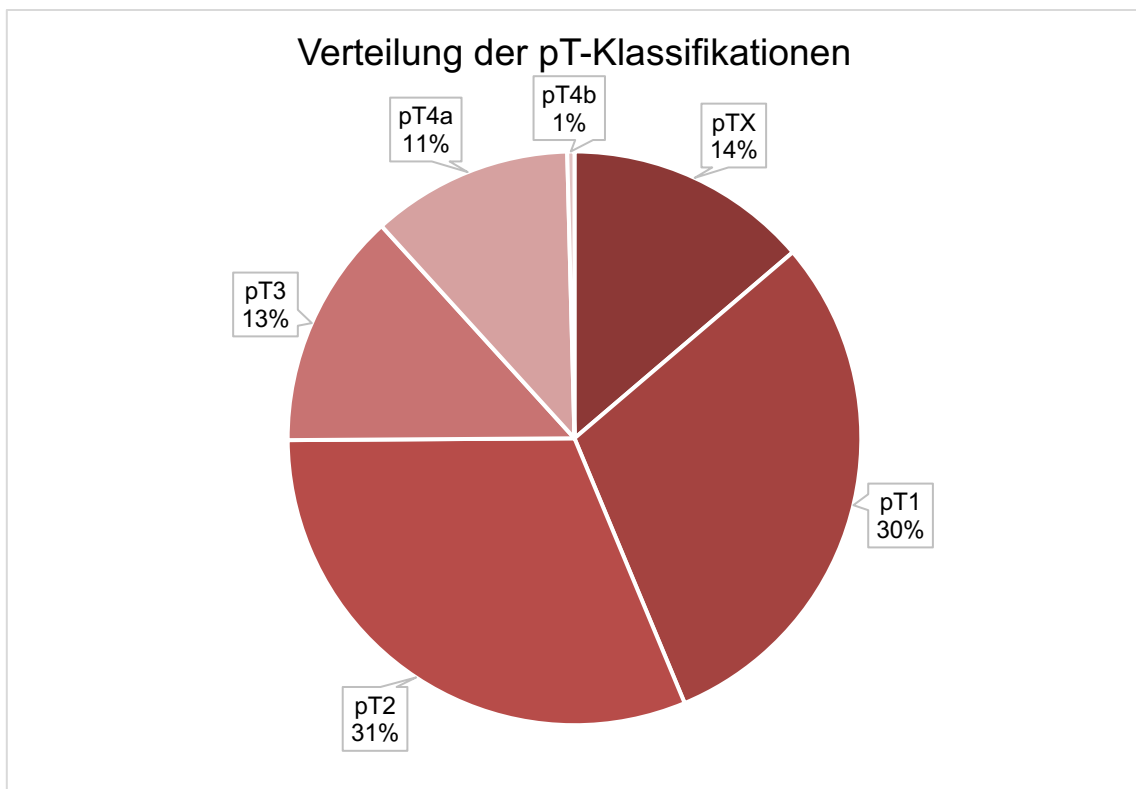


Abb. 10: Verteilung der einzelnen pT-Klassifikationen. Diese werden anhand der histopathologisch gemessenen Tumorgöße beziehungsweise der möglichen Infiltration benachbarter Strukturen bestimmt. Die Abbildung dient der Darstellung einer kompletten Erfassung aller möglichen pT-Stadien.

3.2 Subjektive sonographische Bewertung der Lymphknotenmetastasen

Für die Gesamtbewertung der Lymphknotenmetastasen und die jeweiligen einzelnen Lymphknotenlevel wurden Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert bestimmt. In Tabelle 5 sind die Gesamtergebnisse als reine Zahlenwerte aufgeführt und anhand einer Kreuztabelle dargestellt. Die nachfolgenden Tabellen 6 bis 13 stellen in gleicher Weise die entsprechenden Werte für die einzelnen Lymphknotenlevel dar. Unter den jeweiligen Tabellen sind Sensitivität (SENS), Spezifität (SPEC) und positiver (PPV) beziehungsweise negativer prädiktiver Wert (NPV) aufgeführt. Übereinstimmungen zwischen Sonographie und Histologie sind jeweils grün markiert, Widersprüche zwischen den Ergebnissen rot.

Gesamtergebnisse		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	236	63
Histologisch nicht betroffen	23	2362

Tabelle 5: Gesamtdaten aller Lymphknotenlevels zur subjektiven sonographischen Bewertung von Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur histologischen Evaluation. Übereinstimmungen in den Untersuchungsverfahren sind grün, Widersprüche rot markiert.

Sensitivität ($SENS_{\text{Gesamt}}$): 79 %

Spezifität ($SPEC_{\text{Gesamt}}$): 99 %

positiver prädiktiver Wert (PPV_{Gesamt}): 91 %

negativer prädiktiver Wert (NPV_{Gesamt}): 97 %

Lymphknotenlevel IA		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	6	3
Histologisch nicht betroffen	2	111

Tabelle 6: Die Ergebnisse für Lymphknotenlevel IA.

Sensitivität ($SENS_{\text{IA}}$): 67 %

Spezifität ($SPEC_{\text{IA}}$): 98 %

positiver prädiktiver Wert (PPV_{IA}): 75 %

negativer prädiktiver Wert (NPV_{IA}): 97 %

Lymphknotenlevel IB		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	81	17
Histologisch nicht betroffen	7	613

Tabelle 7: Die Ergebnisse für Lymphknotenlevel IB.

Sensitivität (SENS_{IB}):	83 %
Spezifität (SPEC_{IB}):	99 %
positiver prädiktiver Wert (PPV_{IB}):	92 %
negativer prädiktiver Wert (NPV_{IB}):	97 %

Lymphknotenlevel IIA		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	71	26
Histologisch nicht betroffen	6	771

Tabelle 8: Die Ergebnisse für Lymphknotenlevel IIA.

Sensitivität (SENS_{IIA}):	73 %
Spezifität (SPEC_{IIA}):	99 %
positiver prädiktiver Wert (PPV_{IIA}):	92 %
negativer prädiktiver Wert (NPV_{IIA}):	97 %

Lymphknotenlevel IIB		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	8	0
Histologisch nicht betroffen	0	69

Tabelle 9: Die Ergebnisse für Lymphknotenlevel IIB.

Sensitivität (SENS_{IIB}):	100 %
Spezifität (SPEC_{IIB}):	100 %
positiver prädiktiver Wert (PPV_{IIB}):	100 %
negativer prädiktiver Wert (NPV_{IIB}):	100 %

Lymphknotenlevel III		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	48	14
Histologisch nicht betroffen	8	669

Tabelle 10: Die Ergebnisse für Lymphknotenlevel III.

Sensitivität (SENS _{III}):	77 %
Spezifität (SPEC _{III}):	99 %
positiver prädiktiver Wert (PPV _{III}):	86 %
negativer prädiktiver Wert (NPV _{III}):	98 %

Lymphknotenlevel IV		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	7	3
Histologisch nicht betroffen	0	80

Tabelle 11: Die Ergebnisse für Lymphknotenlevel IV.

Sensitivität (SENS _{IV}):	70 %
Spezifität (SPEC _{IV}):	100 %
positiver prädiktiver Wert (PPV _{IV}):	100 %
negativer prädiktiver Wert (NPV _{IV}):	96 %

Lymphknotenlevel VA		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	6	0
Histologisch nicht betroffen	0	33

Tabelle 12: Die Ergebnisse für Lymphknotenlevel VA.

Sensitivität (SENS _{VA}):	100 %
Spezifität (SPEC _{VA}):	100 %
positiver prädiktiver Wert (PPV _{VA}):	100 %
negativer prädiktiver Wert (NPV _{VA}):	100 %

Lymphknotenlevel VB		
	Sonographisch betroffen	Sonographisch nicht betroffen
Histologisch betroffen	4	0
Histologisch nicht betroffen	0	16

Tabelle 13: Die Ergebnisse für Lymphknotenlevel VB.

Sensitivität (SENS_{VB}): 100 %

Spezifität (SPEC_{VB}): 100 %

positiver prädiktiver Wert (PPV_{VB}): 100 %

negativer prädiktiver Wert (NPV_{VB}): 100 %

Die nachfolgende Tabelle 14 fasst abschließend die Werte für Sensitivität, Spezifität und positiven beziehungsweise negativen prädiktiven Wert aller oben genannten Ergebnisse zusammen.

Level	SENS	SPEC	PPV	NPV
IA	67 %	98 %	75 %	97 %
IB	83 %	99 %	92 %	97 %
IIA	73 %	99 %	92 %	97 %
IIB	100 %	100 %	100 %	100 %
III	77 %	99 %	86 %	98 %
IV	70 %	100 %	100 %	96 %
VA	100 %	100 %	100 %	100 %
VB	100 %	100 %	100 %	100 %
Gesamt	79 %	99 %	91 %	97 %

Tabelle 14: Zusammenfassung der o.g. Werte für SENS, SPEC, PPV und NPV.

3.3 Prognostischer Wert des Roundness-Index

Der eigens entwickelte Roundness-Index zur Bewertung der Morphologie sonographisch untersuchter Lymphknoten im Hinblick auf dessen Metastasierungswahrscheinlichkeit wurde ebenfalls auf dessen Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiven Wert und negativ prädiktiven Wert untersucht.

Dieser soll in der Folge mit dem bislang verbreiteten Solbiati-Index verglichen werden (Ergebnisse siehe unter Kapitel 3.4).

Auch hier erfolgte eine Gesamtbewertung sowie Einzelauswertungen für die einzelnen Lymphknotenlevel analog zu den Untersuchungsergebnissen in Kapitel 3.3. Ferner wurden die Ergebnisse visuell in Form einer Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) dargestellt. Daher wurde die nachfolgende Tabelle, verglichen zu den Tabellen unter 3.2, um die Werte Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) und Optimaler Schwellenwert (OCP).

	SENS	SPEC	PPV	NPV	AUC	OCP
IA	89 %	95 %	57 %	99 %	0,93	6,40
IB	72 %	90 %	53 %	95 %	0,85	7,03
IIA	65 %	83 %	33 %	95 %	0,79	18,24
IIB	100 %	88 %	50 %	100 %	0,99	16,87
III	69 %	89 %	37 %	97 %	0,83	24,89
IV	100 %	59 %	23 %	100 %	0,85	31,02
VA	100 %	88 %	60 %	100 %	0,96	11,96
VB	100 %	88 %	67 %	100 %	0,92	5,22
Gesamt	71 %	84 %	35 %	96 %	0,83	14,97

Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Faktor, Fläche unter der ROC-Kurve und Optimaler Schwellenwert für den Roundness-Index. Jeweils dargestellt für einzelne Lymphknotenlevel sowie als Gesamtbewertung.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Grenzwertoptimierungskurven für die Gesamtauswertung sowie die einzelnen Lymphknotenlevel. Die Grafiken basieren auf den Grafiken aus der Ergebnisübersicht, welche in Zusammenarbeit von Herrn Dipl.-Math. Dr. med. Wolfgang Kaisers und Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Sproll entwickelt wurde (siehe unter Kapitel 2.5). Es erfolgte lediglich eine visuelle und graphische Aufbereitung der Ausgangsgrafiken, eigens für diese Dissertationsschrift.

Die Abbildungen 11 bis 18 zeigen die einzelnen ROC-Kurven für die jeweiligen Lymphknotenlevel aus denen oben genannte Werte (siehe Tabelle 15) abgeleitet werden können. Abbildung 19 zeigt die Gesamtauswertung und bildet somit die ROC-Kurve zur Bewertung des Roundness-Index über alle Lymphknotenlevel.

In den Abbildungen ist auf der Ordinatenachse die Sensitivität von 0 % bis 100 % dargestellt. Die Abszissenachse zeigt die falsch positive Rate an und wird ebenfalls im Intervall zwischen 0 % und 100 % angezeigt. Sensitivität und Spezifität sind rechts unterhalb der Grafik erneut aufgeführt. Ebenso zeigt die

blaue Linie zwischen der ROC-Kurve und der Tangente den optimalen Schwellenwert (OCP) an. Diese entsprechen den oben genannten Werten aus Tabelle 15.

Die ROC-Kurven zur Bewertung des Roundness Index sind auf den folgenden Seiten dargestellt (siehe Abbildungen 11 bis 19):

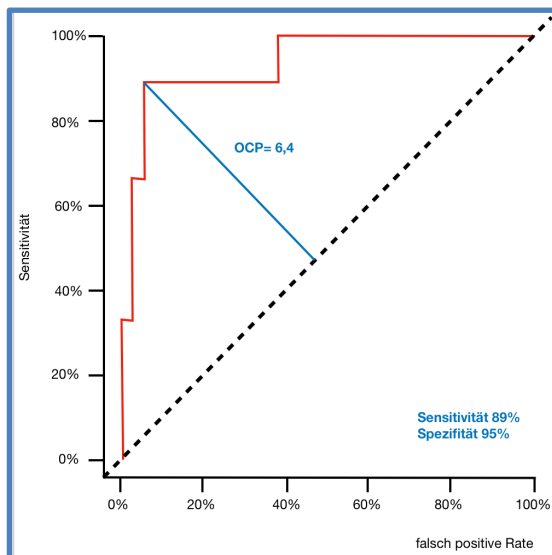


Abb. 11: Lymphknotenlevel IA

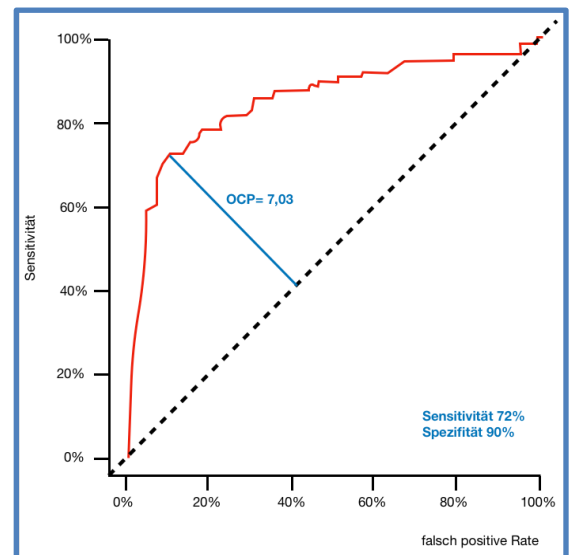


Abb. 12: Lymphknotenlevel IB

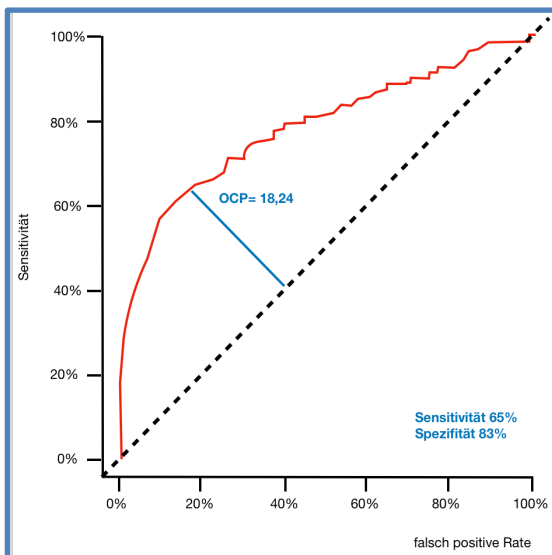


Abb. 13: Lymphknotenlevel IIA

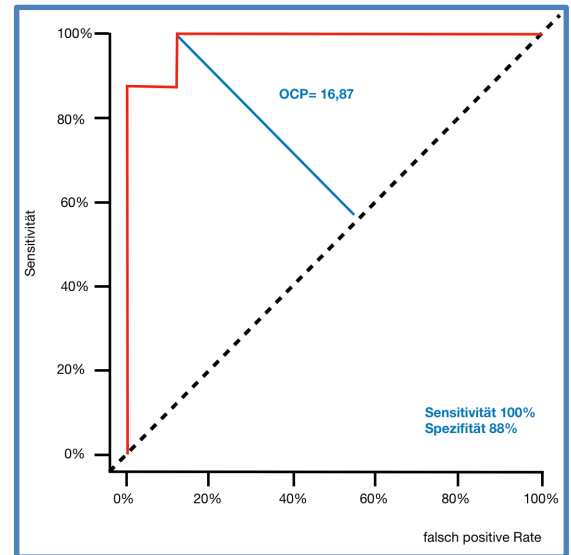


Abb. 14: Lymphknotenlevel IIB

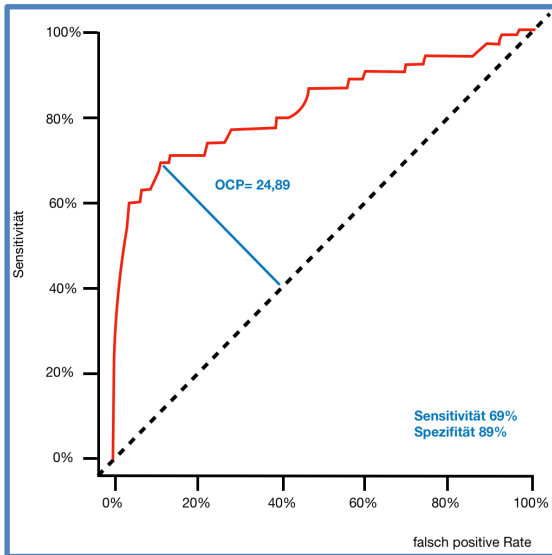


Abb. 15: Lymphknotenlevel III

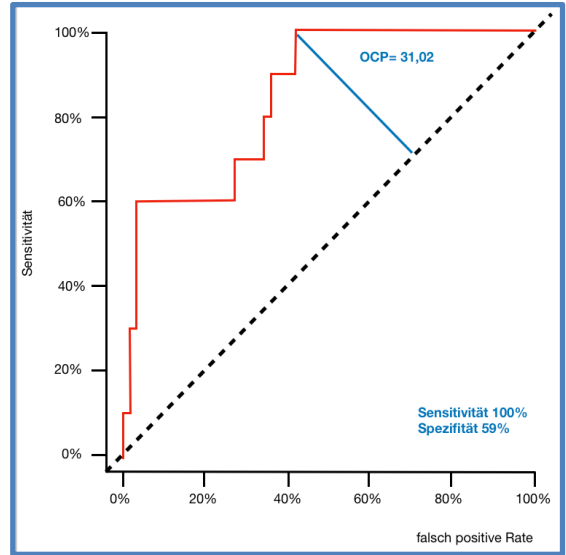


Abb. 16: Lymphknotenlevel IV

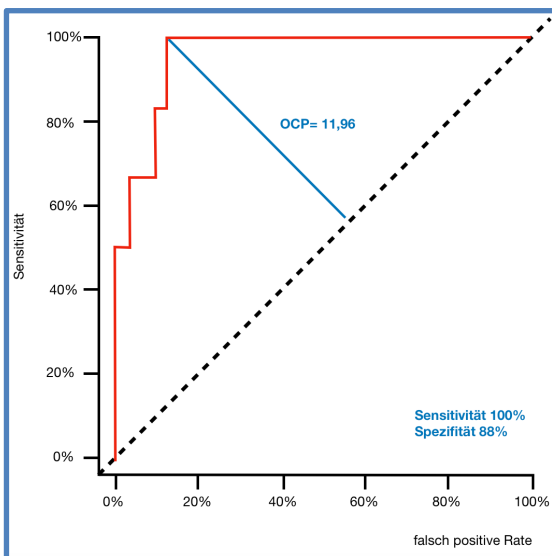


Abb. 17: Lymphknotenlevel VA

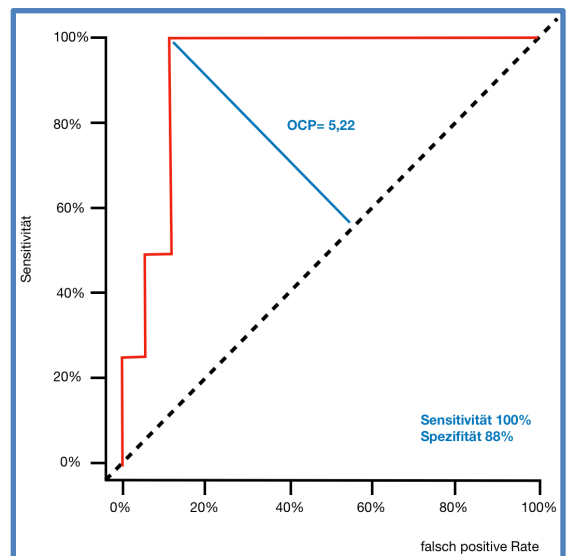


Abb. 18: Lymphknotenlevel VB

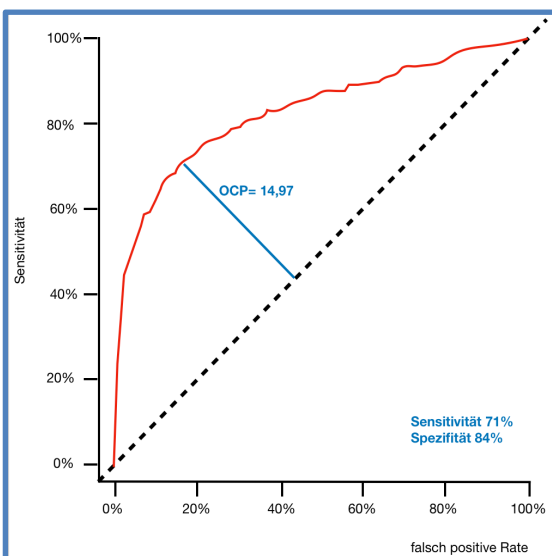


Abb. 19: Gesamtauswertung

3.4 Prognostischer Wert des Solbiati-Index

Im Gegensatz zum vorab untersuchten und eigens entwickelten Roundness-Index ist der Solbiati-Index ein weit verbreitetes Standardverfahren zur objektivierten Bewertung von untersuchten Lymphknoten. Daher wurde auch dieses Verfahren auf seine prognostische Wertigkeit hin untersucht. In Analogie zu Tabelle 15, zeigt die nachfolgende Tabelle 16 die Sensitivität (SENS), Spezifität (SPEC), den positiven prädiktiven Faktor (PPV), negativen prädiktiven Faktor (NPV), Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) und optimalen Schwellenwert (OCP). Auch hier sind sowohl alle Lymphknotenlevel einzeln als auch eine Gesamtauswertung aufgeführt. Somit stellen Tabellen 15 und 16 direkt vergleichbare Bewertungsverfahren der beiden diagnostischen Indices Roundness und Solbiati dar.

	SENS	SPEC	PPV	NPV	AUC	OCP
IA	89 %	91 %	44 %	99 %	0,90	1,50
IB	78 %	81 %	39 %	96 %	0,84	1,61
IIA	62 %	90 %	43 %	95 %	0,79	1,74
IIB	88 %	96 %	70 %	99 %	0,96	1,61
III	69 %	86 %	32 %	97 %	0,83	2,01
IV	80 %	94 %	62 %	97 %	0,88	1,47
VA	100 %	82 %	50 %	100 %	0,93	1,78
VB	100 %	81 %	57 %	100 %	0,94	1,56
Gesamt	74 %	82 %	34 %	96 %	0,83	1,79

Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Faktor, Fläche unter der ROC-Kurve und Optimaler Schwellenwert für den Solbiati-Index. Jeweils dargestellt für einzelne Lymphknotenlevel sowie als Gesamtbewertung.

Ebenfalls analog zu Kapitel 3.2 sind die statistischen Ergebnisse auch für den Solbiati-Index in Form von Grenzwertoptimierungskurven dargestellt. Die Abbildungen 20 bis 27 zeigen die Kurven für die einzelnen Lymphknotenlevel. In Abbildung 28 ist die Gesamtstatistik gezeigt.

Die ROC-Kurven für die Bewertung des Solbiati-Index sind auf den folgenden Seiten dargestellt:

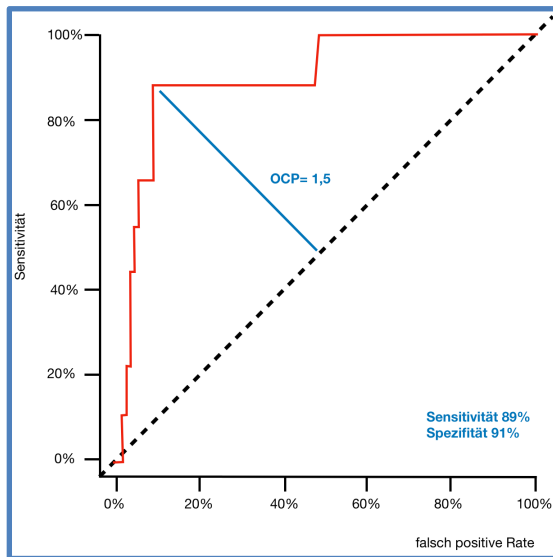


Abb. 20: Lymphknotenlevel IA

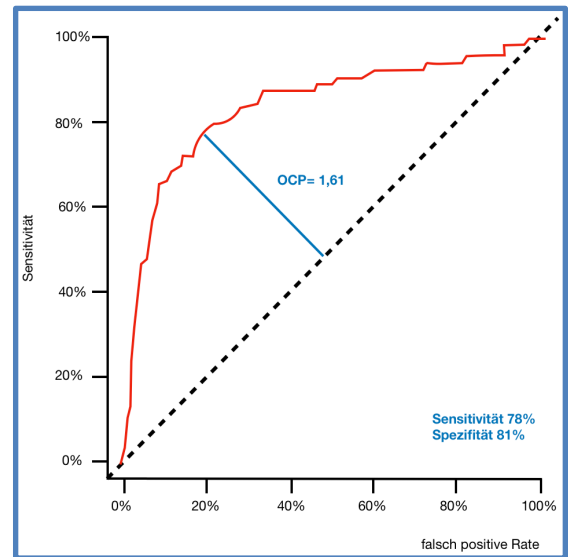


Abb. 21: Lymphknotenlevel IB

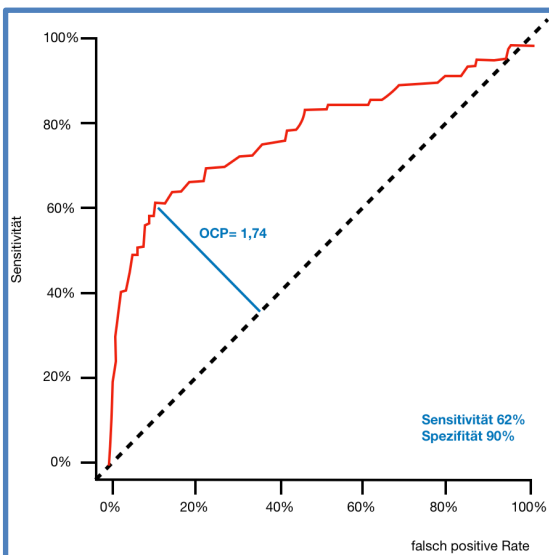


Abb. 22: Lymphknotenlevel IIA

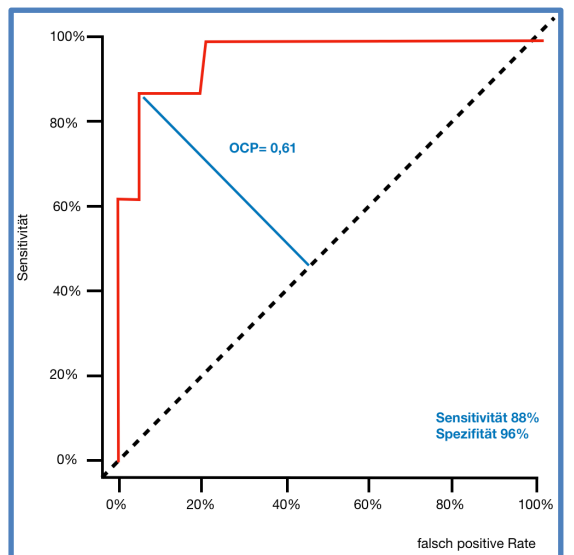


Abb. 23: Lymphknotenlevel IIB

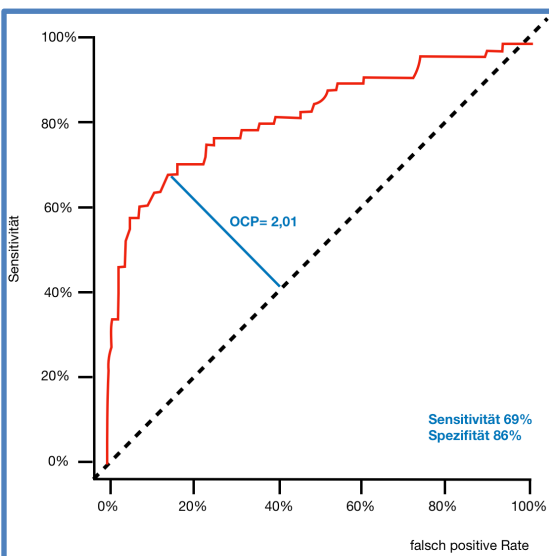


Abb. 24: Lymphknotenlevel III

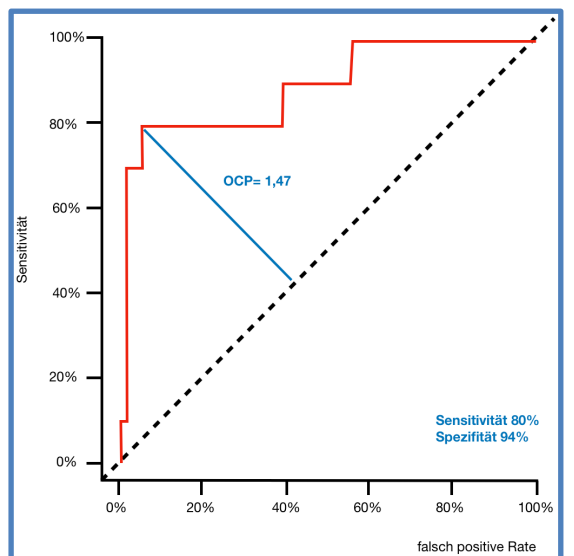


Abb. 25: Lymphknotenlevel IV

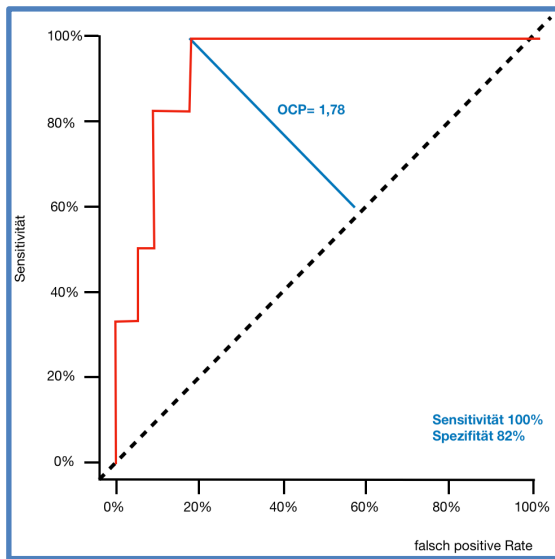


Abb. 26: Lymphknotenlevel VA

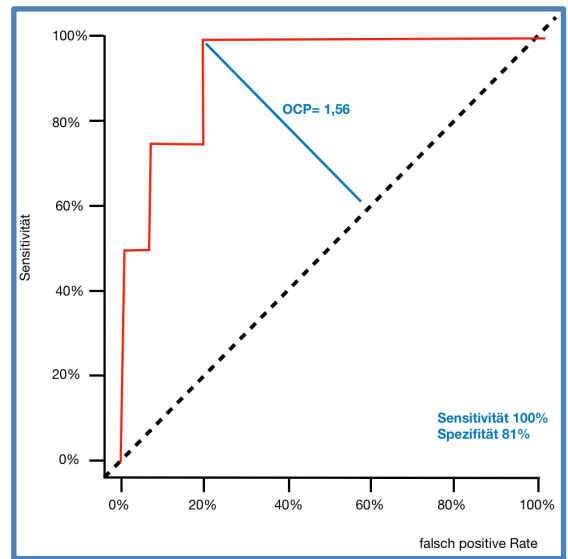


Abb. 27: Lymphknotenlevel VB

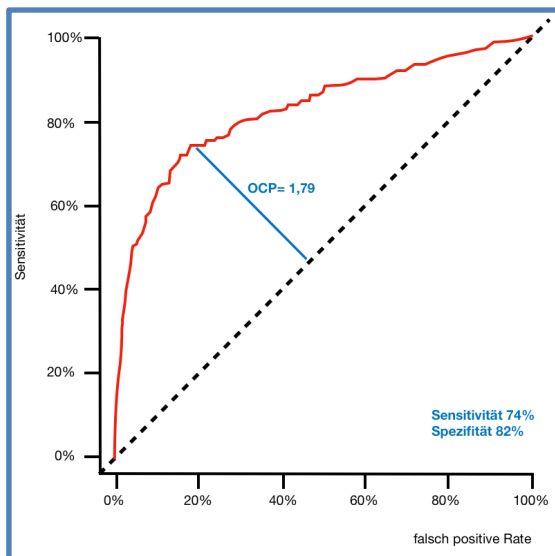


Abb. 28: Gesamtauswertung

3.5 Aussagekraft der Längs- und Querdurchmesser

Da im Rahmen der Bestimmung des Solbiati- und Roundness-Index Längen- und Breitenmessungen erfolgten, sollen auch diese im Hinblick auf ihre diagnostische Aussagekraft untersucht werden. Hiermit soll festgestellt werden, ob und inwieweit eine reine Messung von Länge oder Durchmesser, diagnostisch relevant sind. Hierzu wurden Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert bestimmt. Diese sind in Tabelle 17 für die Länge (l) und in Tabelle 18 für den Durchmesser (b) dargestellt. Auf eine Darstellung der ROC-Kurven wie in den Kapiteln 3.2 und 3.3 wurde verzichtet, da diese Ergebnisse lediglich als Vergleich dienen sollen, aber klinisch nur von untergeordneter Relevanz sind. Dennoch wurden im Rahmen der Gesamtauswertung auch hierfür Grenzwertoptimierungskurven erstellt. Daher sind die Werte für die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) und den optimalen Schwellenwert (OCP) aufgeführt, aber nicht genauer erläutert. Die Sensitivität, Spezifität sowie der PPV und NPV sind in Abhängigkeit von diesem optimalen Schwellenwert bestimmt. Dies gewährleistet eine maximale Ausnutzung der Messergebnisse und bestmögliche Aussagekraft im Hinblick auf die Erkennung von Metastasen. In der anschließenden Diskussion (siehe Kapitel 4) wird auf die nachfolgenden Werte nur zum Zwecke der Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen für den Solbiati- und Roundness-Index eingegangen, um auszuschließen, dass diese von Einzelmessungen abhängig sind und durch die aufwändige Berechnung mit den vorab genannten Formeln (siehe unter Abbildungen 4 und 5) gar eine negative Beeinflussung der Aussagekraft zur Folge haben. Die gemessenen Längenwerte differenzierten sich in Werten zwischen 1,1 mm und 85,2 mm. Die Durchmesser umfassten Werte von 0,5 mm bis 63,5 mm.

	SENS	SPEC	PPV	NPV	AUC	OCP
IA	56 %	55 %	9 %	94 %	0,38	7,35
IB	61 %	79 %	31 %	93 %	0,73	12,95
IIA	65 %	67 %	20 %	94 %	0,71	14,95
IIB	100 %	71 %	29 %	100 %	0,91	10,70
III	71 %	62 %	15 %	96 %	0,69	11,65
IV	40 %	76 %	18 %	91 %	0,53	6,10
VA	67 %	76 %	33 %	93 %	0,58	7,55
VB	100 %	100 %	100 %	100 %	1,00	12,55
Gesamt	54 %	80 %	24 %	93 %	0,70	14,55

Tabelle 17: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Faktor, Fläche unter der ROC-Kurve und Optimaler Schwellenwert für die sonographisch gemessene maximale Länge des Lymphknotens. Jeweils dargestellt für einzelne Lymphknotenlevel sowie als Gesamtbewertung.

	SENS	SPEC	PPV	NPV	AUC	OCP
IA	78 %	83 %	27 %	98 %	0,86	4,95
IB	63 %	95 %	67 %	94 %	0,85	8,75
IIA	76 %	83 %	35 %	97 %	0,86	7,05
IIB	100 %	99 %	89 %	100 %	1,00	7,15
III	79 %	83 %	30 %	98 %	0,88	4,95
IV	60 %	93 %	50 %	95 %	0,72	5,90
VA	67 %	79 %	36 %	93 %	0,70	4,85
VB	100 %	100 %	100 %	100 %	1,00	8,05
Gesamt	67 %	89 %	42 %	96 %	0,85	7,05

Tabelle 18: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Faktor, Fläche unter der ROC-Kurve und Optimaler Schwellenwert für den sonographisch gemessenen Durchmesser des Lymphknotens. Jeweils dargestellt für einzelne Lymphknotenlevel sowie als Gesamtbewertung.

4. Diskussion

4.1 Gesamtstatistik und Vergleich des sonographischen cN-Status mit dem histologisch gesicherten pN-Status

Vergleicht man für alle 235 Patienten die sonographischen und pathologischen Befunde, so lassen sich bereits in der Gesamtstatistik große Übereinstimmungen feststellen. Von den 7101 histopathologisch untersuchten Lymphknoten, konnte in 438 Fällen eine Metastase nachgewiesen werden. Dies entspricht 6,17 % und ist trotz unterschiedlicher Gesamtzahlen ähnlich den sonographischen Befunden mit 5,82 % Malignität. Dieser Wert resultiert aus 262 malignomsuspekten Lymphknoten bei insgesamt 4499 sonographisch untersuchten. Diese enge Übereinstimmung zeigt, dass zwar keine komplette Darstellung aller Lymphknoten möglich ist, wie es die histopathologische Untersuchung leisten kann, die Anteile der sonographisch als Metastasen eingestuft Lymphknoten, jedoch dem Referenzbefund entsprechen. Insgesamt ist eine bildgebende Darstellung nur zur Erkennung makroskopischer Veränderungen in der Lage, während die mikroskopisch gestützte, histopathologische Untersuchung bis auf zelluläre Ebene vordringen kann und somit als Endpunktdiagnostik zu betrachten ist. Insofern ist eine noch engere Übereinstimmung hier nicht zu erwarten. Dennoch deuten die Ergebnisse bereits auf eine hohe Sensitivität und Spezifität der Sonographie hin, welche in den nachfolgenden Kapiteln genauer erläutert wird.

Weitere Übereinstimmungen lassen sich in der Verteilung der einzelnen cN- und pN-Klassifikationen feststellen (siehe hierzu Abbildungen 8 und 9). Hier zeigte sich für cN0 ein Wert von 59 % gegenüber dem pN0 von 54 %. Der cN1-Status war zu 15 % vertreten, pN1 zeigte einen Anteil von 16 %. Sowohl cN2a als auch pN2a lagen bei 2 %. Insgesamt 16 % entfielen auf den Status cN2b und 18 % auf pN2b. Für cN2c und pN2c unterschieden sich die Werte um einen Prozentpunkt und lagen bei 7 % beziehungsweise 8 %. Der N3 Status war insgesamt gering vertreten und wurde mit 1 % für cN3 und 2 % für pN3 festgestellt. Diese engen Übereinstimmungen der Verteilungswerte zwischen Sonographie und Histopathologie zeigen, dass auch die Gesamteinschätzung des N-Status offenbar sonographisch sehr präzise erfolgen kann. Bedenkt man, dass die jeweilige TNM-Klassifikation bereits für die erste Therapieplanung von hoher Relevanz ist, so lässt sich erkennen, dass das sonographische Lymphknotenstaging bereits jetzt eine entscheidende Rolle übernehmen kann und mindestens gleichwertige Ergebnisse liefert wie die bisher primär eingesetzten bildgebenden Maßnahmen der Computer- und Magnetresonanztomographie.

Einschränkend sei erwähnt, dass diese Vergleiche zwischen den Verteilungen der Klassifikationen allein keinen direkten Rückschluss zulassen, inwieweit die

Proben explizit übereinstimmen. Lediglich können hier prozentuale Übereinstimmungen erfasst werden, welche jedoch ebenso durch Fehldiagnosen aus anderen Proben beziehungsweise an anderen Patienten entstanden sein könnten. Die statistisch erhobenen Sensitivitäten und Spezifitäten unterstützen jedoch die oben genannten Erwartungen, da hier ein direkter Vergleich der einzelnen sonographisch und nachfolgend histopathologisch untersuchten Lymphknoten angestellt wurde.

In erster Linie zeigt die Verteilung des N-Status, dass alle in der TNM-Klassifikation vorhandenen Optionen in der hier vorliegenden Untersuchung vertreten sind und somit eine repräsentative Einschätzung der Lymphknotenuntersuchung möglich ist. Darüber hinaus zeigt Abbildung 10, dass auch alle pT-Klassifikationen in der Untersuchung vertreten sind, wenn auch auf pTx, pT1 und pT2 mehr als zwei Drittel der Fälle entfallen. Dies liegt jedoch nicht an der Patientenkohorte oder Datenerhebung, sondern der generellen Seltenheit der höheren T-Klassifikationen T3, T4a und T4b, da diese ein weit fortgeschrittenes Stadium erfassen. Daher sind diese selten vertreten und werden darüber hinaus selten operativ behandelt, da sie meist nicht kurativ behandelbar und somit als palliativ anzusehen sind. Auch wenn die sonographische Untersuchung des Primärtumors nicht Thema der Untersuchung ist, so ist dies für die Untersuchung relevant, da die Statistik alle möglichen Tumorstadien umfasst und eine Beeinflussung der Ergebnisse durch einseitige Einschlusskriterien ausgeschlossen ist.

Insgesamt ist die hohe Anzahl an erfassten Lymphknoten in der vorliegenden Untersuchung zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Literatur einzigartig. Darüber hinaus ist in dieser Untersuchung ein direkter Vergleich der sonographischen Erfassung einzelner Lymphknoten mit ihrem späteren histopathologischen Befund erfolgt, da alle Exzidate speziell anhand des sonographischen Vorbefundes aufbereitet wurden. Somit lassen sich oben genannte Korrelationen zwischen cN-Status und pN-Status auf tatsächliche Übereinstimmungen zwischen Sonographie und Histopathologie zurückführen. Durch diese Zuordnungen sind Fehldiagnosen und daraus resultierende statistische Verfälschungen sicher auszuschließen, da jeder sonographische Befund exakt dem histopathologischen Endbefund zuzuordnen ist. Dies ist in vergleichbaren Studien und bei der Bewertung alternativer bildgebender Verfahren in der Regel nicht der Fall.

Abschließend ist zu erwähnen, dass die sonographischen TNM-Klassifikationen für die einzelnen Patienten stets aus einem sonographischen Gesamtbefund hervorgehen. Dies bedeutet, dass zur weiteren Objektivierung der sonographischen Einschätzungen genauere Anpassungen der Bewertungskriterien erforderlich sind. Im klinischen Alltag wird hierfür in der Regel der Solbiati-Index herangezogen. Um diesen im Vergleich zur subjektiven Bewertung der Lymphknoten und zum neu entwickelten Roundness-Index sowie

isolierten Größen- und Längenmessungen zu bewerten, wurden weitere Untersuchungen in den Kapiteln 3.2, 3.3 und 3.4 durchgeführt, die im Folgenden erläutert werden.

4.2 Genauigkeit der subjektiven Bewertung von Halslymphknoten

Bezogen auf die Gesamtbewertung aller Lymphknotenlevel, zeigt selbst die subjektive Bewertung von Lymphknoten im Hinblick auf Malignitätskriterien eine sehr hohe Spezifität von 99 % bei einer Sensitivität von 79 %. Eine Vergleichbarkeit solcher Daten ist kompliziert, da diverse einzelne Kriterien in die Bewertung einfließen [73, 74]. Insbesondere die Darstellung der Perfusionsmuster in Echtzeit, stellt einen relevanten Vorteil der Sonographie gegenüber konventionellen dreidimensionalen Bildgebungen wie Computer- und Magnetresonanztomographie dar [75]. Eine reine Bewertung der Lymphknotenvolumina hat sich klinisch nicht bewährt. Eine aktuelle Untersuchung von Nishio et al. aus dem Jahr 2019 hat die Volumina von 67 Lymphknoten anhand von Einzelstreckenmessungen berechnet und hierfür einen spezifischen Grenzwert von 1242 mm³ (Kubikmillimetern) bestimmt, womit eine maximale Spezifität von 98 % und Sensitivität von 62 % erzielt werden konnte [76]. Für die reine Erkennung nicht betroffener Lymphknoten scheint also die reine Volumenmessung keinen Vorteil zu bringen. Vergleichbare Werte zu unserer Untersuchung finden sich auch in anderen Untersuchungen. Danninger et al. haben in einem ähnlichen Verfahren Lymphknoten aufbereitet und histopathologisch untersuchen lassen [77]. Hierbei stellten sie fest, dass mehr als die Hälfte (52 %) der Lymphknoten nicht sonographisch erkannt werden konnten. Die Sensitivität lag bei 96 %, die Spezifität bei 69 %. Die Anzahl der erfassten Lymphknoten in der Untersuchung lag bei 1333 Lymphknoten und war somit deutlich geringer als in der hier vorliegenden mit 7101. Ebenso erfolgte keine direkte Zuordnung der Lymphknoten zueinander, sondern lediglich in Folge einer histopathologischen Aufbereitung nach Lymphknotenleveln, welche jedoch mehrere Lymphknoten umfassen. Dies erklärt auch die im Vergleich höhere Sensitivität im Vergleich zur hier vorliegenden Untersuchung. Durch die explizite Zuordnung der sonographisch detektierten Lymphknoten zu den histologischen Proben konnten falsch positive Übereinstimmungen in dieser Untersuchung ausgeschlossen werden.

Auch wenn die Sensitivität, je nach Untersucher, prognostisch zwischen 60 % und 80 % variiert, gilt es, dies mit anderen bildgebenden Verfahren zu vergleichen. Die objektiv exakteste Darstellung erfährt man durch dreidimensionale Bildgebungen, allen voran durch eine Computertomographie [78]. Hierbei gibt es fortwährend aktuelle Entwicklungen, die dreidimensionale Verfahren technisch stetig optimieren. Moderne Dual-Energy-CT Untersuchungen, welche zwei simultan erstellte CT Datensätze verbinden,

bringen maximale regionale Differenzierungen der Gewebestrukturen hervor [79]. Eine Untersuchung von Forghani et al. aus dem Jahr 2019 hat dieses Verfahren ausgewertet. Die Autoren konnten hierbei jedoch lediglich vergleichbare Werte für Sensitivität und Spezifität erreichen [80], wie in der hier vorliegenden Untersuchung. Dennoch sind beide Studien methodisch nicht vergleichbar, da Forghani et al. radiologische Ergebnisse als Endpunktdiagnostik festlegten und kein Vergleich mit histopathologischen Ergebnissen angestellt wurde. Sie unterschieden in ihrer Untersuchung lediglich zwischen positivem und negativem Lymphknotenstatus. So lag die Sensitivität für das Dual-Energy-CT bei 100 %, die Spezifität bei 67 %. Gegenüber der Magnetresonanztomographie konnte eine Vergleichsstudie von Knipping et al. eine Überlegenheit der Computertomographie in präoperativen Staging feststellen [81]. Dennoch sei hierbei eine weitere Optimierung erforderlich, um größere Übereinstimmungen zwischen klinischem und pathologischem Staging zu erreichen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Sonographie, trotz ihrer Untersucherabhängigkeit, mindestens vergleichbare Ergebnisse zu konventionellen dreidimensionalen Bildgebungsverfahren bietet. Die von Knipping et al. angedeutete Optimierung des präklinischen Stagings kann gemäß der vorliegenden Untersuchung durch die sonographische Evaluation und gezielte histopathologische Aufbereitung und Auswertung erfolgen. Insgesamt nimmt die Sonographie zum aktuellen Zeitpunkt dennoch lediglich eine Außenseiterrolle in der Diagnostik ein. Computer- und Magnetresonanztomographie sind gemäß der aktuellen Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (AWMF-Register-Nummer: 007-100OL) immer noch obligate diagnostische Bildgebungsverfahren, während die Ultraschalldiagnostik ausschließlich im Rahmen der Tumornachsorge und zur Indikationsstellung für weitere diagnostische Verfahren Erwähnung findet. Im Rahmen der Darstellung und Bewertung von zervikalen Lymphknoten allein ist diese Festlegung anhand oben genannter Ergebnisse jedoch nicht gerechtfertigt. Zur Planung einer Neck Dissection ist die Sonographie mindestens als ergänzendes Verfahren zu empfehlen. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlt es an weiteren kontrollierten Untersuchungen, die die Rolle der Sonographie im Staging sowie in der Nachsorge [82] klarstellen.

Im Gegensatz zur Computer- und Magnetresonanztomographie, schwankt die örtliche Darstellungsgenauigkeit zwischen den einzelnen Lymphknotenleveln teils erheblich. Dies ist vor allem technisch zu erklären, da insbesondere die Darstellung tiefer liegender Gewebestrukturen durch Überlagerungsartefakte eingeschränkt ist. Dies wird bei der Computer- und Magnetresonanztomographie technisch ausgeglichen. Insofern ist nicht ausschließlich die Gesamtsensitivität und -spezifität relevant, sondern auch eine isolierte Bewertung der einzelnen Level erforderlich. Insgesamt zeigt sich hier eine Schwankung von 67 % bis 100 % für die Sensitivität und von 98 % bis 100 % für die Spezifität. Die insgesamt höchsten Werte zeigten sich für die Level IIB, VA und VB. Hier lagen sowohl Spezifität als auch Sensitivität bei jeweils 100 %. Im

Mittelfeld lagen die Level IB und III mit 83 % und 77 % Sensitivität und jeweils 99 % Spezifität. Die geringste Sensitivität zeigte sich für die Level IA, IIA und IV mit 67 %, 73 % und 70 % bei einer Spezifität von 98 %, 99 % und 100 %. Die Darstellbarkeit der Level IA und IB ist durch die Mandibula teils eingeschränkt während Level IIA recht tief im Gewebe gelegen sind. Dies könnte eine mögliche Ursache für die geringeren Spezifitäten und Sensitivitäten dieser Level sein.

Es gilt zu bedenken, dass die einzelnen Level in der Therapieplanung eine jeweils unterschiedliche Bedeutung haben. Eine Pilotstudie von Gvetadze et al. konnte hierbei die Level IB und IIA als besonders häufige Lokalisation für Sentinel-Lymphknoten bei Zungenkarzinomen feststellen, in denen sich über 90 % der Sentinel-Lymphknoten befanden [83]. Doch nicht nur in der Häufigkeit der Metastasierung liegen relevante Unterschiede. Auch die enthaltenen nicht-lymphatischen Strukturen und damit verbundenen funktionellen Einschränkungen in Folge einer Neck Dissection spielen für den Patienten eine wichtige Rolle. Insbesondere Level IIB ist hierbei in der gegenwärtigen Literatur kontrovers diskutiert. Die erhöhte Morbidität durch mögliche Verletzung des Nervus accessorius spielt in der Erhaltung der Lebensqualität der Patienten eine besondere Rolle [84]. Die Folge sind Funktionsausfälle der Nacken- und Schultermuskulatur und somit Einschränkungen, die weit über die Morbidität der eigentlichen Tumoresektion und plastischen Rekonstruktion hinausgehen. Somit gilt stets ein striktes Abwägen zwischen therapeutischem Nutzen des Resektionsausmaßes und dessen Folgen. Vor diesem Hintergrund rät die aktuelle Studie von Hosokawa et al. so lange von einer prophylaktischen Ausräumung des Levels IIB ab, wie kein Verdacht auf Metastasen in Level IIB bestehe und keine Metastasen im benachbarten Level IIA festgestellt wurden [85]. Insbesondere letzterer Aspekt würde jedoch eine zusätzliche Schnellschnittdiagnostik im Rahmen der Neck Dissection erforderlich machen. Aufgrund der geringen Sensitivität für Level IIA ist die Sonographie in diesem Falle nur bedingt zur Verbesserung der Therapieplanung geeignet. Nicht zuletzt ist die gute diagnostische Qualität in der Bewertung der Level VA und VB kein relevanter diagnostischer Zugewinn, da diese für die Operationsplanung eher von untergeordneter Bedeutung sind. Abschließend lässt sich feststellen, dass eine Einzelbewertung der relevanten Lymphknotenlevel notwendig ist, um die diagnostische Wertigkeit der Sonographie zu bestimmen. Hierbei konnte die rein subjektive Bewertung zwar gute Ergebnisse hervorbringen, jedoch nur bedingt Schwächen anderer bildgebender Verfahren kompensieren.

Ein relevanter Nachteil der Sonographie ist ihre lediglich eingeschränkte Objektivierbarkeit. Die Ergebnisse sind somit nur bedingt reproduzierbar. Insofern hängt der diagnostische Gewinn dieser Untersuchung maßgeblich vom Untersucher ab [86, 87]. Aus diesem Grunde wurden Objektivierungsmethoden entwickelt, die auf reproduzierbaren Ergebnissen beruhen. Am weitesten verbreitet ist der Solbiati-Index, welcher unter 4.4 genauer zur Diskussion gestellt

wird. Zur weiteren Optimierung dieses Verfahrens soll der eigens entwickelte Roundness-Index dienen, der im folgenden Kapitel 4.3 erläutert wird. Die hier vorliegende Untersuchung soll anhand nachfolgender Indizes eine bessere Objektivierbarkeit der sonographischen Untersuchung erzielen, um diese in der klinischen Diagnostik stärker etablieren zu können.

4.3 Roundness-Index zur Bewertung von Halslymphknoten

Der speziell entwickelte Roundness-Index, welcher unter Kapitel 2.3 erläutert wurde, soll als objektivierter und reproduzierbarer Bewertungsindex die Detektion von Metastasen der Halslymphknoten vereinfachen. Er stellt eine Alternative zum weit verbreiteten Solbiati-Index dar. Analog zum Solbiati-Index basiert er jedoch ebenfalls auf Längen- und Größenmessungen der Lymphknoten. Weitere subjektive Kriterien wie die Perfusion oder umgebende Gewebedarstellungen fließen auch in den Roundness-Index nicht ein. Dennoch gibt es zum Solbiati-Index entscheidende Unterschiede. Der Roundness-Index differenziert die Breitenmessung dreidimensional im Verhältnis zur größten Länge des Lymphknotens anhand zweier Werte. Somit lassen sich auch Formveränderungen detektieren. Entrundungen der Lymphknoten sollten sich hiermit besser erkennen lassen. Hier sollten Schwächen des Solbiati-Index kompensiert werden. Dennoch zeigte sich anhand vorab erwähnter Studie von Nishio et al. [76], dass bereits reine Größenkriterien suffiziente prognostische Werte hervorgebracht werden konnten, die jedoch im Vergleich zur subjektiven Bewertung in der Sensitivität unterlegen waren. Ferner können auch entzündliche Reize teils erhebliche Volumenveränderungen der Lymphknoten nach sich ziehen und sind klinisch nur schwer von möglichen neoplastischen Prozessen zu trennen [88]. Hier kann die dreidimensionale Form der Lymphknotenveränderung eine Rolle spielen. Da Malignome stets ein zentrales unkontrolliertes Wachstum aufweisen, resultiert eine maligne Veränderung meist in rundlichen Veränderungen [89]. Entzündliche Ursachen erhalten die nierenförmige Lymphknotenmorphologie oder bilden ein maximal ovoides Aussehen. Hier sollte der Roundness-Index deutliche Vorteile gegenüber dem Solbiati-Index aufweisen. Gemessen an der Gesamtsensitivität und -spezifität zeigten sich jedoch keine relevanten Vorteile des Roundness-Index im Vergleich zum Solbiati-Index. Zwar zeigt sich eine höhere Spezifität von 84 % für den Roundness-Index gegenüber 82 % für den Solbiati-Index, die Sensitivität des Roundness-Index ist mit 71 % jedoch geringer als die des Solbiati-Index mit 74 %. Im Gesamtzusammenhang lässt sich somit kein signifikanter Vorteil in der Verwendung des Roundness-Index nachweisen. Er ist als gleichwertiger prognostischer Faktor anzusehen. Insgesamt zeigte die subjektive Bewertung in dieser Studie die höchste Spezifität und Sensitivität. Dennoch gilt es zu bedenken, dass insbesondere die subjektive Bewertung sehr stark abhängig ist vom jeweiligen Untersuchenden. Dennoch sollten auch subjektiv feststellbare

Kriterien wie Perfusionsmuster und Formanomalien, die nicht mittels Indizes fassbar sind, in die Bewertung einfließen [89].

Insgesamt stellt der Roundness-Index einen sinnvollen diagnostischen Index dar, mit dessen Hilfe sich suffizient Lymphknotenmetastasen feststellen lassen. Dennoch bietet er keine suffiziente Alternative zum gängigen Solbiati-Index. Er zeigte weder in der Gesamtbewertung noch in Hinblick auf die vorab genannten relevanten Lymphknotenlevel IB und IIA deutliche Vorteile zum Solbiati-Index. Ein großer Nachteil des Index stellt die komplexe Berechnung des optimalen Schwellenwertes (OCP) dar. Dieser schwankt erheblich zwischen Werten 5,22 für Level VB und 31,02 für Level IV. Somit muss er für jedes Lymphknotenlevel einzeln bewertet werden, wodurch die klinische Anwendbarkeit erheblich erschwert wird. Ebenso ist seine Berechnung insgesamt deutlich komplizierter. Hierbei zeigt er jedoch keine signifikanten Vorteile gegenüber dem Solbiati-Index. Während der positive prädiktive Wert (PPV) mit 35 % nur um einen Prozentpunkt erhöht ist, sind die negativen prädiktiven Werte (NPV) mit 96% identisch für beide Indices. Die erhoffte Verbesserung in der prognostischen Bewertung von Lymphknoten mittels Roundness-Index blieb somit aus. Da er lediglich vergleichbare Ergebnisse, aber keine Überlegenheit gegenüber dem Solbiati-Index zeigen konnte und klinisch komplexer in seiner Anwendung ist, bleibt hier der Solbiati-Index insgesamt überlegen.

Ferner konnte gezeigt werden, dass subjektive Kriterien in der Bewertung relevant sein können. Diese werden von beiden Indizes nicht erfasst, können jedoch einen entscheidenden Hinweis auf maligne Transformation von Lymphknoten geben. Aufgrund der fehlenden Objektivierbarkeit sind diese jedoch nur bedingt statistisch bewertbar und stark abhängig vom jeweiligen Untersucher.

4.4 Solbiati-Index zur Bewertung von Halslymphknoten

Der Solbiati-Index stellt ein geeignetes standardisiertes Bewertungskriterium für Lymphknoten des Kopf-Hals-Bereiches dar [90]. Er gilt als objektivierter und reproduzierbarer Index zur Feststellung möglicher Lymphknotenmetastasen. Wie im Kapitel 4.2 gezeigt werden konnte, ist er aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit dem neu entwickelten Roundness-Index weiterhin überlegen. Dennoch konnte die vorliegende Studie zeigen, dass insbesondere in der Bewertung der relevanten Level IB und IIA Schwächen des Solbiati-Index feststellbar sind. Mit einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von 39 % für Level IB und 43 % für Level IIA zeigt der Solbiati-Index vor allem hier deutliche Schwächen. Da diese Level für die Planung einer zervikalen Lymphadenektomie von zentraler Bedeutung sein können [91, 92], ist hier Optimierungsbedarf erkennbar. Die reine Bewertung anhand des Solbiati-index zur Planung einer operativen Intervention ist hier also gegebenenfalls nicht ausreichend [93]. Da

der Roundness-Index nicht die erhoffte Alternative darzustellen vermag, ist eine eventuelle Neubewertung und Optimierung des Solbiati-Index sinnvoll. Der optimale Schwellenwert ist in der Gesamtbewertung mit 1,79 berechnet. Dies zeigt, dass in der Gesamtbewertung zwar eine gute Einschätzung möglich ist, sofern Werte über zwei als entzündlich verändert bewertet werden, jedoch Anpassungen für die einzelnen Level als sinnvoller erscheinen. Hiermit könnten die Gesamtspezifität und der positive prädiktive Faktor voraussichtlich verbessert werden. Der optimale Schwellenwert zeigt Schwankungen von mindestens 1,47 für Level IV bis maximal 2,01 für Level III. Eine Korrektur des Grenzwertes zu niedrigeren Schwellenwerten, könnte also zu präziseren und prognostisch suffizienteren Ergebnissen führen. In der Gesamtbewertung über alle Lymphknotenlevel errechnete sich so ein optimaler Schwellenwert von 1,79. Dennoch ist es zweifelhaft, ob diese Korrekturen einen signifikanten Einfluss auf die gewählte Therapieform haben würden. Nicht zuletzt fließen in die endgültige Entscheidung für eine bestimmte Therapieform weitere Kriterien ein. Der größte Vorteil in der Anwendung von Indices mit relativ konstanten optimalen Schwellenwerten, wie es beim Solbiati-Index der Fall ist, liegt in der guten Vergleichbarkeit der Werte unabhängig von der Lokalisation. Dies konnte weder durch den Roundness-Index noch durch die reinen Einzelmessungen für Länge und Durchmesser der Lymphknoten erreicht werden. Dies bedeutet, dass zum Beispiel ein Solbiati-Index von 1,3 in allen Regionen des Halses als potentiell maligne zu bewerten ist [94]. Die reine Angabe des Roundness-Index beziehungsweise von Lymphknotenlängen und deren Durchmessern ist ohne die Angabe des jeweiligen Levels jedoch unter Umständen nicht aussagekräftig [89]. Hier zeigt sich der wahre klinische Nutzen des Solbiati-Index im Vergleich zu allen anderen Bewertungskriterien. Dennoch zeigen sich auch hier geringfügige Schwankungen der optimalen Schwellenwerte für die einzelnen Lymphknotenregionen. Insofern ist eine regionsabhängige Bewertung der Lymphknotenlevel gemäß der OCP-Werte aus Tabelle 18 in Kapitel 3.3 für den Solbiati-Index am sinnvollsten.

Der Solbiati-Index zeigte, genauso wie der Roundness-Index, eine gewisse Unterlegenheit im Vergleich zur subjektiven Bewertung der Lymphknoten. Hierbei darf jedoch die erforderliche Erfahrung des Untersuchers in der subjektiven Bewertung nicht vernachlässigt werden [87]. Zwar besteht hier auch ein Einfluss des Untersuchers auf die entsprechenden Indices, welcher jedoch als geringer einzuschätzen ist als bei der subjektiven Bewertung. Dies liegt an der uneinheitlichen Gewichtung einzelner Faktoren. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existiert, abgesehen vom Solbiati-Index, keine evidenzbasierte Grundlage, anhand derer eine subjektive Bewertung von Lymphknotenmetastasen weiter objektivierbar ist. Inwieweit also weitere Faktoren in die Bewertung einfließen können, liegt im Ermessen des Untersuchers. Weder Roundness- noch Solbiati-Index implizieren derartige Faktoren wie Perfusionsmuster der Lymphknoten, Bewertung der

Umgebungsstrukturen und deren Abgrenzung beziehungsweise mögliche Invasion in benachbarte Gewebe [95]. Hier läge ein entscheidender Vorteil der Sonographie.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass im direkten Vergleich zwischen Roundness- und Solbiati-Index geringfügig niedrigere Spezifitäten bei geringfügig höheren Sensitivitäten für den Solbiati-Index festzustellen sind. Qualitativ sind beide Indices also als gleichwertig anzusehen. Insbesondere jedoch wegen seiner einfacheren Anwendbarkeit und unkomplizierteren Berechnung und Bewertung ist der Solbiati-Index im klinischen Alltag vorzuziehen.

4.5 Aussagekraft von Länge und Durchmesser des Lymphknotens

Die reine Bewertung einzelner Größenmessungen in Form von Länge und Durchmesser, welche auch für die Berechnung des Solbiati- und Roundness-Index erforderlich sind, wurden ebenfalls auf ihre prognostische Aussagekraft hin untersucht. Somit sollte der Nutzen dieser Indizes genauer beleuchtet werden. Hierfür wurden Sensitivität, Spezifität negativer und positiver prädiktiver Wert sowie mittels Grenzwertoptimierungskurven die AUC und der OCP bestimmt. Da diese Messungen einzeln keine bedeutende klinische Relevanz haben, werden im Folgenden vor allem Sensitivität und Spezifität beleuchtet. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die reine Einzelmessung von Länge und Durchmesser eine deutliche Unterlegenheit zum Solbiati-Index, Roundness-Index und der subjektiven Bewertung der Lymphknoten aufweist. Die insgesamt geringste Sensitivität und Spezifität mit 54 % und 80 % zeigte hierbei die Messung der größten Länge. Doch auch die Messung des Durchmessers ist mit einer Sensitivität von 67 % und Spezifität von 89 % deutlich niedriger als für die beiden Indizes. In aktuellen Untersuchungen wird die quantitative Messung vor allem im Hinblick auf die Lymphknotenvolumen bewertet. In einem Review von Lodder et al. aus dem Jahr 2012 wurden volumetrische Tumor- und Lymphknotenmessungen der Kopf-Hals-Region anhand CT-, MRT- und PET-CT-Untersuchungen bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht [96]. Für die Computertomographie finden sich in der Literatur gemessene Lymphknotenvolumen zwischen durchschnittlich 7,8 cm³ (Kubikzentimetern) [97] und 22,4 cm³ [98] in der manuellen Schichtvermessung. Bei der Magnetresonanztomographie konnten sogar bei einem geringeren Durchschnittswert von 10,5 cm³ eine signifikante Korrelation zwischen Volumen und Prognose gestellt werden [99]. Für das PET-CT konnten La et al 2009 ähnliche Werte feststellen wie für die Magnetresonanztomographie und bestimmten ein durchschnittliches Volumen von 11,2 cm³ [100]. Trotz dieser Ergebnisse lässt sich hieraus jedoch keine generelle Korrelation mit klinischem Nutzen gewinnen [96]. Die unterschiedlichen Messverfahren lassen keinen direkten Vergleich zu. Ferner werden hier vorwiegend retrospektive Analysen

herangezogen, die auf die Prognose, insbesondere Überlebensrate oder Rezidivneigung, abzielen. Hierbei bleiben jedoch zahlreiche Faktoren mit Einfluss auf die Prognose unberücksichtigt. Dies erklärt die hohen Schwankungen der genannten Durchschnittswerte.

Vor allem aufgrund der geringen Sensitivität ist die einzelne Messung von Lymphknotenlänge und -durchmesser zur Differenzierung von Lymphknoten nicht ausreichend. Ebenso zeigen diese Ergebnisse, im Vergleich zu den Sensitivitäten und Spezifitäten von Solbiati- und Roundness-Index, dass durch die Berechnung dieser Indices aussagekräftige Prognosen hervorgebracht werden können. Die große Schwankung der optimalen Schwellenwerte für die Einzelmessungen zeigt außerdem, dass insbesondere der Solbiati-Index hier einen konstanten und auch zwischen allen Lymphknotenleveln vergleichbaren Messwert hervorbringt. Demgegenüber ist die Aussagekraft einer einzelnen Lymphknotengröße stets abhängig vom jeweiligen Level [89]. Für den Solbiati-Index unterscheiden sich die optimalen Schwellenwerte zwischen diesen Leveln jedoch nur um einen Wert von 0,54; 1,47 für Level IV und 2,01 für Level III. Hier spielen auch anatomische Besonderheiten der Lymphknoten, in Abhängigkeit von ihrer Lage, eine Rolle. Während Halslymphknoten nach kranial hin eher rundlich erscheinen, haben sie weiter kaudal gelegen eine eher ovale Form, ohne dass pathologische Ursachen zugrunde liegen. Darüber hinaus sind sonographische Größenmessungen nur bedingt reproduzierbar und unterliegen gewissen Schwankungen [101].

Wie eine Studie von Hohlweg-Majert et al. aus dem Jahr 2009 zeigen konnte, ist die Vermessung von Lymphknoten der Halsregionen vergleichbar effizient mittels Sonographie wie durch eine Computertomographie [102]. Dies zeigt nicht nur, dass diese Ungenauigkeiten in der Aussagekraft von Größenwerten unabhängig vom diagnostischen Verfahren sind, sondern ebenso, dass auch die schlichte Größenbewertung mittels vermeintlich überlegenen Verfahrens wie Computer- und Magnetresonanztomographie keine verlässliche Bewertung der potentiellen Malignität von Lymphknoten zulässt.

Betrachtet man abschließend Tabelle 2 in Kapitel 1.6, so wird deutlich, dass die Lymphknotenbewertung der TNM-Klassifikation im präoperativen Staging auf Größenmessungen der Lymphknotenmetastasen basiert. Insofern muss auch hier hinterfragt werden, ob eine Einbeziehung der sonographischen Untersuchung das Staging optimieren kann. Für die Bestimmung des Lymphknotenstatus im Rahmen der TNM-Klassifikation sind große Schritte von drei Zentimetern zwischen den einzelnen Abstufungen verantwortlich. Da die TNM-Klassifikation im Rahmen des Stagings über die Therapieplanung bestimmt, sollte insbesondere bei einer geplanten Individualisierung und Optimierung der Neck Dissection eine detaillierte sonographische Untersuchung der Halsregion erfolgen, die nicht ausschließlich auf einzelnen Längen und Durchmessern basiert.

4.6 Genauigkeit der sonographischen Lymphknotenuntersuchung und ihre Bedeutung für die Neck Dissection

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Untersuchung liegt in der Genauigkeit der sonographischen Bewertung von zervikalen Lymphknoten. Es konnte anhand der oben genannten Ergebnisse gezeigt werden, dass mittels Sonographie Sensitivitäten und Spezifitäten in der Erkennung von Metastasen erzielt werden, die im Vergleich zu den weitgehend verwendeten Untersuchungsmethoden der Computer- und Magnetresonanztomographie mindestens gleichwertig sind. Insgesamt waren die Ergebnisse vor allem davon abhängig, nach welchen Kriterien bewertet wurde. Eine rein subjektive Bewertung zeigte in der vorliegenden Studie eine Spezifität von 99 % und eine Sensitivität von 79 %. Diese war insgesamt am höchsten und Roundness- sowie Solbiati-Index überlegen. Es gilt jedoch zu bedenken, dass eine subjektive Bewertung stark abhängig ist von den diagnostischen Fähigkeiten des Anwenders [87]. Im praktischen Alltag ist der Solbiati-Index mit einer Sensitivität von 74 % und Spezifität von 82 % als eine standardisierte und reproduzierbare Methode in der Bewertung anzusehen. Für die Level IA, IIB sowie VA und VB ist sind diese sogar nochmals deutlich höher. Der Roundness-Index mit einer Sensitivität von 71 % und Spezifität von 84 % ist mit diesem qualitativ vergleichbar, würde jedoch nur eine wirkliche Alternative darstellen, sofern er qualitativ bessere Ergebnisse hervorbringen könnte oder in seiner praktischen Anwendung überlegen wäre. Aufgrund der starken Streuung der optimalen Schwellenwerte in Abhängigkeit vom jeweiligen Lymphknotenlevel ist dies jedoch nicht der Fall. Somit wird in der nachfolgenden Bewertung und Diskussion der Ergebnisse maßgeblich der weltweit verbreitete Solbiati-Index als Bewertungskriterium für die Sonographie herangezogen.

Standardmäßig erfolgt im Rahmen des Stagings eine Bewertung der zervikalen Lymphknoten mittels Computertomographie beziehungsweise Magnetresonanztomographie [103]. In der aktuellen Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (AWMF-Register-Nummer: 007-100OL) wird die Sonographie als „Standardmethode zur Beurteilung der Halslymphknoten“ bezeichnet. Hierbei wird ebenfalls erwähnt, dass sie gegenüber der Computertomographie [102] sowie der Magnetresonanztomographie [104] höhere Sensitivitäten und Spezifitäten zeigen. In den Statements der Leitlinie taucht die Ultraschalluntersuchung im zervikalen Bereich jedoch nur in Form der ultraschallgestützten Feinnadel-Aspirationsbiopsie (FNAB) auf. Hier wird diese als mögliche Zusatzmaßnahme definiert, wodurch die Genauigkeit des Stagings im Einzelfall erhöht werden kann. Die Werte für Sensitivität und Spezifität aus der hier vorliegenden Untersuchung zeigen jedoch, dass eine Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit mittels FNAB kaum möglich sein kann.

Verglichen mit den Sensitivitäten und Spezifitäten aller bereits genannten Untersuchungen zeigt die vorliegende Studie, dass die Sensitivität und Spezifität und somit Genauigkeit der Sonographie in der Bewertung von zervikalen Lymphknoten vergleichsweise hoch sind. Demzufolge ist sie verglichen mit Magnetresonanz- sowie auch Computertomographie als mindestens gleichwertig anzusehen, sofern man sie mit Sensitivitäten und Spezifitäten der Magnetresonanz- und Computertomographie anderer Studien vergleicht. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine Untersuchung von Suh et al. aus dem Jahr 2017 [105]. Sie verglich die Diagnostik zervikaler Metastasen von papillären Schilddrüsenkarzinomen zwischen Computertomographie, Sonographie und kombinierter Untersuchung. Während Ultraschall und Computertomographie als gleichwertig anzusehen seien, bezeichneten sie eine kombinierte Untersuchung unter Anwendung beider Methoden als qualitativ überlegen.

Aufgrund seiner hohen Genauigkeit und den hohen Übereinstimmungen zwischen sonographischem Staging und den definitiven histologischen Ergebnissen in dieser Untersuchung, kommt der Sonographie in der Operationsplanung eine große Bedeutung zu. Mittels Sonographie lässt sich – auch unabhängig von den vorab genannten Bewertungskriterien (Solbiati beziehungsweise Roundness-Index) – eine gezielte Bewertung der Halslymphknoten durchführen [106]. Hierbei sollte nicht vernachlässigt werden, dass nicht allein die Bewertung der Halslymphknoten für die Therapieplanung relevant ist und zudem andere diagnostische Methoden Anwendung finden und in diese Bewertung einfließen. Konform zur Leitlinienempfehlung erfolgte im Rahmen des Stagings stets eine dreidimensionale Bildgebung (Computer-beziehungsweise Magnetresonanztomographie), deren Ergebnisse in die Therapieplanung eingeflossen sind. Ob und inwieweit eine rein sonographische Bewertung eine relevante Änderung des Therapiekonzeptes zur Folge hätte, lässt sich nicht abschließend klären. Grundsätzlich wurde in den untersuchten Fällen der sonographische Befund somit ergänzt durch einen CT- oder MRT-Befund und zu einem präziseren Gesamtbefund komplettiert, von dem dann die Therapieplanung ausging. Die Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (AWMF-Register-Nummer: 007-100OL) beschreibt das Auftreten von okkulten Metastasen mit einer Größenordnung von 20 % bis 40 %. Dies bedeutet, dass auch bei Vorliegen eines cN0-Status eine Rechtfertigung zur elektiven Neck Dissection besteht und zwar unabhängig von dessen T-Status. Die Ergebnisse für die sonographische Untersuchung in der vorliegenden Untersuchung konnten hier jedoch eine deutliche Reduktion okkulten Metastasen hervorbringen, sodass von einer besseren Detektierung mittels Sonographie ausgegangen werden kann. Dies ermöglicht gegebenenfalls selektivere Therapiekonzepte im Rahmen der Neck Dissection. Sofern die Sonographie eine verbesserte Detektion von infiltrierten Lymphknoten und eine Verringerung okkulten Metastasen – unter den in der Leitlinie angegebenen Wert von 20 % –

ermöglicht, ist mittels ultraschallgestützter Untersuchung eine wirkliche Verbesserung der Therapieform, hin zur selektiven Neck Dissection möglich.

Eine Bewertung der Relevanz der einzelnen diagnostischen Kriterien als Vergleich von Sonographie, CT und MRT ist im Nachhinein nur bedingt möglich. Hier kann lediglich ein Vergleich der oben genannten Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen der Sonographie in der vorliegenden Studie und den Werten für CT und MRT aus anderen Publikationen angestellt werden. Grundsätzlich wird die Sonographie bislang vor allem in der Nachsorge regelhaft angewendet und ist in diesem Zusammenhang auch in der Leitlinie empfohlen. Sie soll in den ersten zwei Jahren nach der Operation im sechsmonatigen und danach bis zum fünften Jahr im zwölfmonatigen Rhythmus erfolgen. Hier zeigt sich die besondere Bedeutung nachträglich auftretender Veränderungen an den zervikalen Lymphknoten deutlich. Sie können ein erster Indikator sein für ein Rezidiv und somit eine nicht kurative Therapie aufzeigen. Hier ist die Sonographie auch unabhängig von einer Biopsie ein präzises und zuverlässiges diagnostisches Instrument [107].

In insgesamt vier Fällen wurde in der hier vorliegenden Untersuchung eine richtige Therapieform gewählt und sich für eine Lymphadenektomie entschieden, obwohl Sonographie und Histologie nicht übereinstimmten. Dies liegt darin begründet, dass die Sonographie andere Lymphknoten als metastasenverdächtig bestimmte als die Histologie. Somit erfolgte auf Basis einer Fehldiagnose eine richtige Therapieentscheidung, da eine Metastase zwar im selben Level, aber in einem anderen Lymphknoten als vermutet zu finden war. Derartige Rückschlüsse in der retrospektiven Therapiebewertung sind lediglich aufgrund der aufwändigen, einzelnen Aufbereitung der Lymphknoten möglich. Da die meisten Untersuchungen diese detaillierte Unterscheidung nicht treffen, ist hier mit einer deutlichen Einschränkung der Aussagekraft zu rechnen, da falsch positive Befunde unbewusst berücksichtigt werden.

Letztlich basiert die Therapieplanung vor einer Neck Dissection nicht allein auf diagnostischen Kriterien, sondern ist abhängig von Gesamtbefund sowie patientenabhängigen Kriterien. Hierbei ist die TNM-Klassifikation insgesamt zu betrachten und ebenso eine Einbeziehung von Tumorlokalisierung, -ausdehnung, und Differenzierungsgrad. Insbesondere die Lokalisation des Primarius kann Rückschlüsse auf eine bestimmte Metastasierungsrichtung zulassen. Eine Studie von Shah aus dem Jahre 1990 konnte zeigen, dass Mundhöhlenkarzinome primär vor allem in die Level I, II und III metastasieren, während Oro- und Hypopharynx- sowie Larynxkarzinome vor allem in die Level II, III und IV metastasieren [108]. Ebenso müssen Allgemeinzustand des Patienten und dessen Co-Morbiditäten in die Therapieplanung einbezogen werden. Welche Form der Neck Dissection gewählt wird, ist also von vielen Faktoren anhängig.

Unter allen möglichen Formen der Neck Dissection, welche im Kapitel 1.11 erläutert wurden, ist die Sonographie daher vor allem für eine selektive Form der Neck Dissection von Bedeutung. Wie eine Studie von Rodrigo et al. aus dem Jahr 2018 zeigen konnte, kann mittels selektiver Neck Dissection die Morbidität und funktionelle Beeinträchtigung des Patienten deutlich reduziert werden, weshalb sie als sinnvolle Alternative in Betracht gezogen werden muss [109]. Diese funktionellen Einschränkungen hängen insbesondere mit der Lage des elften Hirnnerven (Nervus accessorius) zusammen, dessen Verlauf in Abbildung 2 dargestellt ist. Er verläuft über den Musculus sternocleidomastoideus in die Nacken- und Schultermuskulatur. Eine Verletzung des Nervus accessorius hat Funktionseinschränkungen der Schulter- und Nackenmuskulatur zur Folge. Daraus resultiert nicht nur eine funktionelle Einschränkung, sondern auch Verminderung der Lebensqualität für den Patienten [110]. Eine möglichst minimalinvasive und selektive operative Intervention kann hier eine deutliche Reduktion dieser Einschränkungen zur Folge haben, auch wenn diese nicht gänzlich vermeidbar sind [111]. Es gilt hierbei dennoch zu bedenken, dass minimalinvasive Therapieansätze primär für früh diagnostizierte Tumorerkrankungen von Bedeutung sind [112]. Wie vorab erwähnt, gilt eine Therapie maligner Tumoren nur dann als kurativ und erfolgreich, wenn eine vollständige Entfernung aller malignen Befunde erzielt werden kann. Somit reduziert diese Therapieform möglicherweise das Überleben des Patienten, da das Risiko verbliebener zervikaler Metastasen steigt. Diese Vor- und Nachteile müssen grundsätzlich gegeneinander abgewogen werden. Die letztendliche Entscheidung hängt hierbei maßgeblich von der Ausdehnung des Befundes und zahlreichen diagnostischen Aspekten ab. Insbesondere für ein minimalinvasives Vorgehen ist eine maximale Diagnostik und somit zusätzliche sonographische Untersuchung unerlässlich. Die hohe Spezifität der Sonographie kann hierbei zu einer gezielteren Therapie und Einschränkung der Neck Dissection beitragen.

Sieht man für ein suffizientes Staging, die Computer- oder alternativ Magnetresonanztomographie als obligat an, so kommt der Sonographie vor allem im Hinblick auf die individuelle Operationsplanung beziehungsweise Planung der Neck Dissection eine entscheidende Bedeutung zu. Ebenfalls ist sie im Rahmen von Nachuntersuchung und schnellen Kontrollen oder Reevaluationen von Befunden unersetzlich, da sie wesentliche Vorteile bietet. Ultraschalluntersuchungen sind kostengünstig, schnell verfügbar und kommen ohne Strahlenbelastungen aus. Obwohl in der Leitlinie der AWMF all diese Vorteile genannt werden, wirkt die Sonographie im Rahmen der Ersttherapie eher unterrepräsentiert.

In Anbetracht der in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse, sollte die Sonographie somit nicht nur in Ersteinschätzung und Nachsorge eine zentrale Rolle spielen. Sie sollte ebenso zur Beurteilung zervikaler Strukturen im Rahmen der Planung einer Neck Dissection genutzt werden und kann hier einen

diagnostischen Zugewinn bringen. Die gezeigten Sensitivitäten von $\geq 62\%$ und Spezifitäten von $\geq 82\%$ zeigen, dass die Sonographie mindestens als gleichwertig gegenüber CT und MRT anzusehen ist und somit in Anbetracht der einfachen, kostengünstigen und risikolosen Anwendung auch in der Erstuntersuchung und Operationsplanung als obligat anzusehen ist. Durch eine klare Definition der Untersuchungskriterien und dessen Bewertung kann sie somit als Standard etabliert werden.

4.7 Ausblick

Auch zukünftig soll die Datenbank fortgeführt werden, um weitere Erkenntnisse über die Metastasierung von Tumoren zu gewinnen und auf dieser Grundlage die Therapieoptionen zu verbessern. Die in der Omnicomm Datenbank erhobenen Daten können helfen, die gewählten Therapien auf ihren Erfolg hin zu überprüfen. Nicht alle Daten sind für die vorliegende Untersuchung von Relevanz, können jedoch als Grundlage dienen, um zukünftige selektivere Therapiekonzepte weiter zu etablieren und zu standardisieren. Der therapeutische Erfolg, gemessen an einer kurativen Therapie ohne Rezidive, kann aus den erfassten postoperativen Befunden erhoben werden. Somit kann auch abgeschätzt werden, ob invasivere Therapien erfolgreicher gewesen wären, beziehungsweise in welchen Bereichen eine Übertherapie in Form einer Lymphadenektomie ohne Metastasennachweis durchgeführt wurde. Daher sind die hier nicht ausgewerteten Daten ebenfalls von hoher Relevanz für zukünftige Optimierungen der angewandten Therapiekonzepte. Eine Fortführung der Daten in dieser Form, zum Beispiel als multizentrische Zentraldatenbank, kann bei der Weiterentwicklung eine entscheidende Rolle einnehmen. Durch die Erfassung spezifischer Metastasierungsmuster können minimalinvasivere Therapiekonzepte im Sinne selektiver Neck Dissections weiter verbessert und somit gegebenenfalls als Therapiestandard etabliert werden. Dies ermöglicht kurative Therapien mit möglichst geringer funktioneller Einschränkung des Patienten [109]. Wie in der statistischen Auswertung bereits geschehen, können Messwerte und Indizes somit weiter objektiviert und ideale Schwellenwerte angepasst und optimiert werden. In der vorliegenden Dissertationsschrift sind die Ergebnisse auf die Bewertung der Sonographie beschränkt, da die Gesamtheit der erfassten Daten den Rahmen einer medizinischen Dissertationsschrift übersteigen würden.

Die Ergebnisse der Untersuchung konnten zeigen, dass die Sonographie eine wichtige Ergänzung zu bislang etablierten Bildgebungsverfahren wie Computer- und Magnetresonanztomographie darstellt. Sie soll diese nicht ersetzen, sondern vielmehr zusätzliche Informationen zur besseren Individualisierung der Therapiekonzepte liefern. Darüber hinaus kann die Statistik durch den direkten Bezug zwischen präoperativem Befund und definitiven histopathologischen Ergebnissen auch zur Optimierung der automatisierten Auswertung dreidimensionaler Befunde dienen. Dieses maschinelle Lernen, mit dessen Hilfe

Computer- und Magnetresonanztomographien digital ausgewertet und Metastasen automatisiert erkannt werden sollen ist Gegenstand der aktuellen technischen Entwicklung [113]. Dies geschieht in der Regel durch gezielte Texturanalysen der Bilddaten, die mit diagnostischen Endbefunden abgeglichen und so auf relevante Charakteristika untersucht werden. Ein zentraler Begriff in diesem Zusammenhang ist Radiomics [114]. Hierbei werden CT- und MRT-Bilder nicht gezielt visuell inspiziert, sondern die zugrundeliegenden Daten auf bestimmte charakteristische Datenanteile heruntergebrochen [115]. Diese gezielte Extraktion von Daten ist unabhängig vom Untersucher und somit reproduzierbar. Der Radiologe gilt hierbei nicht als explizierter Untersucher, sondern vielmehr als Unterstützer im Rahmen maschinellen Lernens und der Weiterentwicklung künstlicher Intelligenz. Auch hier können die Daten aus der Statistik dieser Untersuchung herangezogen und als Grundlage zur Weiterentwicklung genutzt werden. Neben der Entwicklung spezifischer Antikörper-gekoppelter Kontrastmittel zur Detektion von Tumorzellen [116] ist dies eine der aktuellsten Entwicklungen radiologischer Untersuchungsverfahren.

5. Schlussfolgerungen

5.1 Subjektive Bewertung zervikaler Metastasen mittels Sonographie

Die vorliegende Untersuchung konnte für die subjektive Bewertung zervikaler Metastasen mittels Sonographie die insgesamt höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten hervorbringen. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen würde dies eine deutliche Überlegenheit der Sonographie gegenüber den gängigen alternativen Untersuchungsmethoden wie Magnetresonanz- und Computertomographie aufzeigen. Dennoch gilt es zu bedenken, dass die rein subjektive Bewertung in sehr hohem Maße durch die Fähigkeiten des jeweiligen Untersuchers beeinflusst wird. Daher sind objektivierende Indices wie der Solbiati-Index oder der neu entwickelte Roundness-Index sinnvoll, um die sonographische Evaluation zu kalibrieren. Dass die subjektive Bewertung, laut dieser Untersuchung, gegenüber den Indizes allein überlegen ist zeigt jedoch auch, dass subjektive Faktoren, die nicht in den Indices repräsentiert sind, ebenfalls in die Bewertung einfließen sollten. Insbesondere dann, wenn es um die Operationsplanung geht. Durch eine klare Definition und standardisierte Wichtung zusätzlicher Kriterien in Kombination mit Bewertungsindizes, ließe sich die Sonographie als diagnostisches Standarddiagnostikum etablieren.

5.2 Roundness- und Solbiati-Index in der Bewertung zervikaler Metastasen

Zur Objektivierung der sonographischen Lymphknotenuntersuchung der Halsregion und besseren Erkennung zervikaler Metastasen wurde im Rahmen dieser Untersuchung der sogenannte Roundness-Index entwickelt. Er sollte eine Alternative zum verbreiteten Solbiati-Index darstellen. Die Sensitivität des Roundness-Index lag in der Gesamtbewertung bei 71 %, während die Spezifität bei 84 % lag. Damit war sie prinzipiell vergleichbar mit den Werten, die sich für den Solbiati-Index ergaben. Dessen Sensitivität lag bei 74 %, die Spezifität bei 82 %. Aufgrund der qualitativen Gleichwertigkeit stellt er keine relevante Alternative zum Solbiati-Index dar. Darüber hinaus zeigte er insofern deutliche Nachteile, als dass er eine deutliche Streuung der optimalen Schwellenwerte zwischen den einzeln bewerteten Lymphknotenleveln aufwies. Insofern ist er durch eine individuelle Bewertung der Lymphknotenlevel zwar optimierbar, jedoch klinisch nur schwer anwendbar. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Indizes deutliche Verbesserungen der Aussagekraft gegenüber Einzelmessungen aufweist.

In der Gesamtbewertung lässt sich somit feststellen, dass keine wesentlichen Vorteile des Roundness-Index bestehen und dieser somit nicht die gewünschte Alternative zum Solbiati-Index darstellt. Dennoch ist auch für den Solbiati-Index

eine Anpassung der Grenzwerte, in Abhängigkeit vom jeweiligen Lymphknotenlevel, erforderlich um dessen Genauigkeit zu verbessern.

5.3 Genauigkeit und Bedeutung der sonographischen Untersuchung zervikaler Metastasen

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die Genauigkeit der sonographischen Untersuchung zervikaler Metastasen sehr hoch ist und sie mindestens als qualitativ gleichwertiges Verfahren im Vergleich zur Computerbeziehungsweise Magnetresonanztomographie anzusehen ist. Weiterhin konnte die Studie zeigen, dass eine Kombination aus Solbiati-Index mit Berücksichtigung nicht erfasster subjektiver Faktoren hoch sensitive und spezifische Ergebnisse hervorbringen kann. Die Vorteile der kostengünstigen, schnell verfügbaren und risikolosen, strahlungsfreien Anwendung zeigen, dass auch die Sonographie eine wichtige Bedeutung in der Erstdiagnostik einnehmen sollte. In der Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren sollte die Sonographie somit eine größere Bedeutung bekommen als bislang. Neben dem Staging ist sie für die Operationsplanung, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Neck Dissection und die Art und Weise ihrer Durchführung, relevant. In den aktuellen Leitlinien wirkt die Sonographie insgesamt unterrepräsentiert. Im Rahmen des Stagings, sowie der Operationsplanung sollte die Rolle der Sonographie weiter in den Vordergrund rücken und die bisherige Standarddiagnostik mittels Magnetresonanztomographie beziehungsweise Computertomographie ergänzen. Insbesondere minimalinvasive Therapiekonzepte in Form selektiver Neck Dissections sollten auf eine zusätzliche sonographische Diagnostik zurückgreifen, um eine maximale Therapie bei größtmöglicher Vermeidung funktioneller Einschränkungen zu erreichen.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Bettendorf, O., J. Piffko, and A. Bankfalvi, *Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy?* Oral Oncol, 2004. **40**(2): p. 110-9.
2. Chen, J.K., R.V. Katz, and D.J. Krutchkoff, *Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985.* Cancer, 1990. **66**(6): p. 1288-96.
3. Jiang, S. and Y. Dong, *Human papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review of HPV-positive oral squamous cell carcinoma and possible strategies for future.* Curr Probl Cancer, 2017. **41**(5): p. 323-327.
4. Alves, A., M. Correa, K. Duarte da Silva, L. Araújo, A. Vasconcelos, A. Gomes, A. Etges, and S. Tarquinio, *Demographic and Clinical Profile of Oral Squamous Cell Carcinoma from a Service-Based Population.* Brazilian Dental Journal, 2017. **28**(3): p. 301-306.
5. Gor, D.M., J.E. Langer, and L.A. Loevner, *Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics.* Radiol Clin North Am, 2006. **44**(1): p. 101-10, viii.
6. Łasińska, I., T. Kolenda, A. Teresiak, K.M. Lamperska, Ł. Galus, and J. Mackiewicz, *Immunotherapy in Patients with Recurrent and Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.* Anticancer Agents Med Chem, 2019. **19**(3): p. 290-303.
7. Thomson, P.J., *Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis?* Int J Oral Maxillofac Surg, 2002. **31**(3): p. 262-6.
8. Geurts, T.W., P.M. Nederlof, M.W. van den Brekel, L.J. van't Veer, D. de Jong, A.A. Hart, N. van Zandwijk, H. Klomp, A.J. Balm, and M.L. van Velthuysen, *Pulmonary squamous cell carcinoma following head and neck squamous cell carcinoma: metastasis or second primary?* Clin Cancer Res, 2005. **11**(18): p. 6608-14.
9. Garavello, W., A. Ciardo, R. Spreafico, and R.M. Gaini, *Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **132**(7): p. 762-6.
10. Wang, H., F. Deng, Q. Liu, and Y. Ma, *Prognostic significance of lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma.* Pathol Res Pract, 2017. **213**(7): p. 842-847.
11. Kapoor, C., S. Vaidya, V. Wadhwan, and S. Malik, *Lymph node metastasis: A bearing on prognosis in squamous cell carcinoma.* Indian J Cancer, 2015. **52**(3): p. 417-24.
12. Katada, C., T. Yokoyama, T. Yano, K. Kaneko, I. Oda, Y. Shimizu, H. Doyama, T. Koike, K. Takizawa, M. Hirao, H. Okada, T. Yoshii, K. Konishi, T. Yamanouchi, T. Tsuda, T. Omori, N. Kobayashi, T. Shimoda, A. Ochiai, Y. Amanuma, S. Ohashi, T. Matsuda, H. Ishikawa, A. Yokoyama, and M. Muto, *Alcohol Consumption and Multiple Dysplastic Lesions Increase Risk of Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus, Head, and Neck.* Gastroenterology, 2016.
13. Kreppel, M., Rothamel, D.; Zöller, J F, Scheer, M, *Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms.* Oralchirurgie Journal, 2012. **3**.
14. Gandhi, R., R. Bhowate, A.S. Nayyar, S. Gandhi, and G. Dongarwar, *Color Doppler-ultrasonography in oral squamous cell carcinoma: Making ultrasonography more meaningful.* Adv Biomed Res, 2016. **5**: p. 29.

15. Wittekindt, C., S. Wagner, C.S. Mayer, and J.P. Klussmann, *Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer*. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2012. **11**: p. Doc09.
16. Marszałek, A. and L. Szyłberg, *HPV-Related Head and Neck Squamous Cell Carcinomas*. Recent Results Cancer Res, 2017. **206**: p. 89-100.
17. Huang, S.H. and B. O'Sullivan, *Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer*. Curr Treat Options Oncol, 2017. **18**(7): p. 40.
18. Lafaurie, G.I., S.J. Perdomo, M.R. Buenahora, S. Amaya, and D. Díaz-Báez, *Human papilloma virus: An etiological and prognostic factor for oral cancer?* J Investig Clin Dent, 2018. **9**(2): p. e12313.
19. Rhodus, N.L., A.R. Kerr, and K. Patel, *Oral cancer: leukoplakia, premalignancy, and squamous cell carcinoma*. Dent Clin North Am, 2014. **58**(2): p. 315-40.
20. Zalaudek, I. and G. Argenziano, *Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma*. Curr Probl Dermatol, 2015. **46**: p. 70-6.
21. Neville, B.W. and T.A. Day, *Oral cancer and precancerous lesions*. CA Cancer J Clin, 2002. **52**(4): p. 195-215.
22. Williams, H.K., *Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma*. Mol Pathol, 2000. **53**(4): p. 165-72.
23. Barrett, J.C., *Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment*. Environ Health Perspect, 1993. **100**: p. 9-20.
24. Brantsch, K.D., C. Meisner, B. Schonfisch, B. Trilling, J. Wehner-Caroli, M. Rocken, and H. Breuninger, *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study*. Lancet Oncol, 2008. **9**(8): p. 713-20.
25. Noguti, J., C.F. De Moura, G.P. De Jesus, V.H. Da Silva, T.A. Hossaka, C.T. Oshima, and D.A. Ribeiro, *Metastasis from oral cancer: an overview*. Cancer Genomics Proteomics, 2012. **9**(5): p. 329-35.
26. Hermanek, P., R.V. Hutter, L.H. Sobin, and C. Wittekind, *International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis*. Cancer, 1999. **86**(12): p. 2668-73.
27. Saeed, A.I., F. Qeadan, A. Sood, D.J. VanderJagt, S.I. Mishra, D.A. Hill, T. Peikert, and M.L. Sopori, *A novel cytokine profile associated with cancer metastasis to mediastinal and hilar lymph nodes identified using fine needle aspiration biopsy - A pilot study*. Cytokine, 2017. **89**: p. 98-104.
28. Deng, J., X. Jiao, H. Liu, L. Wu, R. Zhang, B. Wang, Y. Pan, X. Hao, and H. Liang, *Lymph node metastasis is mediated by suppressor of cytokine signaling-3 in gastric cancer*. Tumour Biol, 2013. **34**(6): p. 3627-36.
29. Dayanand, S.M., R. Desai, and P.B. Reddy, *Efficiency of ultrasonography in assessing cervical lymph node metastasis in oral carcinoma*. Natl J Maxillofac Surg, 2010. **1**(2): p. 117-22.
30. Werner, J., *Historischer Abriss zur Nomenklatur der Halslymphknoten*. Laryngo-Rhino-Otol, 2001(80): p. 400 - 409.
31. Ahmed, S.Q., M. Junaid, S. Awan, M. Kazi, H.U. Khan, and S. Halim, *Frequency of Cervical Nodal Metastasis in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Tongue*. Int Arch Otorhinolaryngol, 2018. **22**(2): p. 136-140.
32. Langevin, S.M., D.S. Michaud, M. Eliot, E.S. Peters, M.D. McClean, and K.T. Kelsey, *Regular dental visits are associated with earlier stage at diagnosis for oral and pharyngeal cancer*. Cancer Causes Control, 2012. **23**(11): p. 1821-9.

33. Son, Y.R., K.H. Choi, and T.G. Kim, *Dysphagia in tongue cancer patients*. Ann Rehabil Med, 2015. **39**(2): p. 210-7.
34. Deschler DG, M.M., Smith RV, *Quick Reference Guide to TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification*, 4th ed. Alexandria. 2014: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation.
35. Woolgar, J.A., J. Scott, E.D. Vaughan, J.S. Brown, C.R. West, and S. Rogers, *Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features*. Ann R Coll Surg Engl, 1995. **77**(5): p. 325-31.
36. Kalender, U.A., *Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen Mit Mehrschicht-Spiral-CT*. 2000: Publicis MCD Werbeagentur München.
37. Grosu, A.-L., M. Piert, W. Weber, B. Jeremic, M. Picchio, U. Schratzenstaller, F. Zimmermann, M. Schwaiger, and M. Molls, *Positron Emission Tomography for Radiation Treatment Planning*. Strahlentherapie und Onkologie, 2005. **181**(8): p. 483-499.
38. Lonneux, M., M. Hamoir, H. Reyckers, P. Maingon, C. Duvillard, G. Calais, B. Bridji, L. Digue, M. Toubreau, and V. Gregoire, *Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(7): p. 1190-5.
39. Tung, G.A. and L.M. Davis, *The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of the soft tissue mass*. Crit Rev Diagn Imaging, 1993. **34**(5): p. 239-308.
40. Ying, M., A. Ahuja, and C. Metreweli, *Diagnostic accuracy of sonographic criteria for evaluation of cervical lymphadenopathy*. J Ultrasound Med, 1998. **17**(7): p. 437-45.
41. Heath, V.L. and R. Bicknell, *Anticancer strategies involving the vasculature*. Nat Rev Clin Oncol, 2009. **6**(7): p. 395-404.
42. D'Cruz, A.K., R. Vaish, N. Kapre, M. Dandekar, S. Gupta, R. Hawaldar, J.P. Agarwal, G. Pantvaiddya, D. Chaukar, A. Deshmukh, S. Kane, S. Arya, S. Ghosh-Laskar, P. Chaturvedi, P. Pai, S. Nair, D. Nair, and R. Badwe, *Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(6): p. 521-9.
43. Rasse, M., *[Surgical treatment options for squamous cell carcinoma of the oral cavity]*. Wien Med Wochenschr, 2008. **158**(9-10): p. 243-8.
44. Gillison, M., *Chapter 8. HPV vaccines and potential prevention of HPV-positive head and neck cancer*. IARC HPV Working Group. Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 2014: IARC Working Group.
45. Chawla, J.P., N. Iyer, K.S. Soodan, A. Sharma, S.K. Khurana, and P. Priyadarshni, *Role of miRNA in cancer diagnosis, prognosis, therapy and regulation of its expression by Epstein-Barr virus and human papillomaviruses: With special reference to oral cancer*. Oral Oncol, 2015. **51**(8): p. 731-7.
46. Rodriguez-Bruno, K., M.J. Ali, and S.J. Wang, *Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2011. **33**(7): p. 949-53.
47. Valentin, A., M. Goetz, J. Hetzel, S. Reinert, and S. Hoefert, *Routine panendoscopy in oral squamous cell cancer patients: mandatory or facultative?* 2020.
48. Reuther, T., N.K. Posselt, J. Rabbels, and A.C. Kübler, *Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle*. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 2006. **10**(1): p. 18-29.

49. Ferlito, A., K.T. Robbins, J.P. Shah, J.E. Medina, C.E. Silver, S. Al-Tamimi, J.J. Fagan, V. Paleri, R.P. Takes, C.R. Bradford, K.O. Devaney, S.J. Stoeckli, R.S. Weber, P.J. Bradley, C. Suárez, C.R. Leemans, H.H. Coskun, K.T. Pitman, A.R. Shaha, R. de Bree, D.M. Hartl, M. Haigentz, Jr., J.P. Rodrigo, M. Hamoir, A. Khafif, J.A. Langendijk, R.P. Owen, A. Sanabria, P. Strojan, V. Vander Poorten, J.A. Werner, S. Bieñ, J.A. Woolgar, P. Zbären, J. Betka, B.J. Folz, E.M. Genden, Y.P. Talmi, M. Strome, J.H. González Botas, J. Olofsson, L.P. Kowalski, J.D. Holmes, Y. Hisa, and A. Rinaldo, *Proposal for a rational classification of neck dissections*. Head Neck, 2011. **33**(3): p. 445-50.
50. Kaschke, O. and A. Zakarneh, *Neck dissection — ein wichtiges Behandlungskonzept*. HNO Nachrichten, 2012. **42**: p. 28-35.
51. Bittar, R.F., H.P. Ferraro, M.H. Ribas, and C.N. Lehn, *Predictive factors of occult neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma*. Braz J Otorhinolaryngol, 2015.
52. Kovács, A.F., H. Walendzik, N. Döbert, and C. Menzel, *Sentinel-Lymphonodektomie als Staging-Methode bei Kopf-Hals-Karzinomen*.
53. Pezier, T., I.J. Nixon, B. Gurney, C. Schilling, K. Hussain, A.J. Lyons, R. Oakley, R. Simo, J.P. Jeannon, and M. McGurk, *Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma--a prospective case series*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(11): p. 3528-33.
54. Broglie, M.A., S.K. Haerle, G.F. Huber, S.R. Haile, and S.J. Stoeckli, *Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival*. Head Neck, 2013. **35**(5): p. 660-6.
55. Zahreddine, H. and K.L. Borden, *Mechanisms and insights into drug resistance in cancer*. Front Pharmacol, 2013. **4**: p. 28.
56. Hazlehurst, L.A.D., W.S., *De Novo and Acquired Resistance to Antitumor Alkylating Agents*. Teicher B.A. (eds) Cancer Drug Resistance. Cancer Drug Discovery and Development. Humana Press, 2006.
57. Pignon, J.P., J. Bourhis, C. Domenge, and L. Designe, *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. Lancet, 2000. **355**(9208): p. 949-55.
58. Bourhis, J., A. Le Maitre, B. Baujat, H. Audry, and J.P. Pignon, *Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer*. Curr Opin Oncol, 2007. **19**(3): p. 188-94.
59. Naruse, T., S. Yanamoto, Y. Matsushita, Y. Sakamoto, K. Morishita, S. Ohba, T. Shiraishi, S.I. Yamada, I. Asahina, and M. Umeda, *Cetuximab for the treatment of locally advanced and recurrent/metastatic oral cancer: An investigation of distant metastasis*. Mol Clin Oncol, 2016. **5**(2): p. 246-252.
60. Bernier, J., J.S. Cooper, T.F. Pajak, M. van Glabbeke, J. Bourhis, A. Forastiere, E.M. Ozsahin, J.R. Jacobs, J. Jassem, K.K. Ang, and J.L. Lefebvre, *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. Head Neck, 2005. **27**(10): p. 843-50.
61. Brierley, J.D.D.C., A.; Fey, M.; Pollock, R. E.; Vermorken, J; Huang S. H., *The Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition*, ed. I.U.A.C. (UICC). 2015: John Wiley & Sons. 856.

62. Ferlito, A., A. Rinaldo, C.E. Silver, J.P. Shah, C. Suarez, J.E. Medina, L.P. Kowalski, J.T. Johnson, M. Strome, J.P. Rodrigo, J.A. Werner, R.P. Takes, E. Towpik, K.T. Robbins, C.R. Leemans, J. Herranz, J. Gavilan, A.R. Shaha, and W.I. Wei, *Neck dissection: then and now*. *Auris Nasus Larynx*, 2006. **33**(4): p. 365-74.
63. Haberal, I., H. Celik, H. Gocmen, H. Akmansu, M. Yoruk, and C. Ozeri, *Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography?* *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. **130**(2): p. 197-201.
64. Myers, E.N. and J.J. Fagan, *Treatment of the N+ neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1998. **31**(4): p. 671-86.
65. Mazul, A.L., N. Rodriguez-Ormaza, J.M. Taylor, D.D. Desai, P. Brennan, D. Anantharaman, T. Gheit, M. Tommasino, B. Abedi-Ardekani, A.F. Olshan, and J.P. Zevallos, *Prognostic significance of non-HPV16 genotypes in oropharyngeal squamous cell carcinoma*. *Oral Oncol*, 2016. **61**: p. 98-103.
66. Preuss, S.F., J.P. Klusmann, R. Semrau, and C. Huebbers, *Aktuelles zu HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen*. 2011.
67. De Felice, F., V. Tombolini, V. Valentini, M. de Vincentiis, S. Mezi, O. Brugnoletti, and A. Polimeni, *Advances in the Management of HPV-Related Oropharyngeal Cancer*. *J Oncol*, 2019. **2019**: p. 9173729.
68. Giacomini, C.P., R.B. Jeffrey, and L.K. Shin, *Ultrasonographic evaluation of malignant and normal cervical lymph nodes*. *Semin Ultrasound CT MR*, 2013. **34**(3): p. 236-47.
69. Tschammler, A., J. Knitter, G. Wittenberg, T. Krahe, and D. Hahn, *[Quantification of lymph node perfusion using color duplex ultrasonography]*. *Rofo*, 1995. **163**(3): p. 203-9.
70. Wittekind, C., *[TNM 2010. What's new?]*. *Pathologe*, 2010. **31 Suppl 2**: p. 153-60.
71. Mehta, C.P., N., *Algorithm 643. FEXACT: a FORTRAN subroutine for Fisher's exact test on unordered $r \times c$ contingency tables*. *ACM Trans. Math. Softw.*, 1986. **12**: p. 154-161.
72. Clarkson, D.B.F., Y.-A.; Joe, H., *A remark on algorithm-643 - FEXACT - An algorithm for performing fishers exact test in $r \times c$ contingency-tables*. *ACM Transactions on Mathematical Software*, 1993. **19**: p. 484-488.
73. Furukawa, M.K. and M. Furukawa, *Diagnosis of lymph node metastases of head and neck cancer and evaluation of effects of chemoradiotherapy using ultrasonography*. *Int J Clin Oncol*, 2010. **15**(1): p. 23-32.
74. Rainer, T., G. Ofner, and E. Marckhgott, *[Ultrasound diagnosis of regional lymph node metastasis of the neck in patients with head-neck neoplasms: sono-morphologic criteria and diagnostic accuracy]*. *Laryngorhinootologie*, 1993. **72**(2): p. 73-7.
75. Anand, N., N. Chaudhary, M.K. Mittal, and R. Prasad, *Comparison of the efficacy of clinical examination, ultrasound neck and computed tomography in detection and staging of cervical lymph node metastasis in head and neck cancers*. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. **59**(1): p. 19-23.
76. Nishio, N., Y. Fujimoto, M. Hiramatsu, T. Maruo, H. Tsuzuki, N. Mukoyama, S. Yokoi, A. Wada, M. Kaneko Furukawa, M. Furukawa, and M. Sone, *Diagnosis of cervical lymph node metastases in head and neck cancer with ultrasonic measurement of lymph node volume*. *Auris Nasus Larynx*, 2019. **46**(6): p. 889-895.

77. Danninger, R., W. Posawetz, U. Humer, H. Stammberger, and R. Jakse, *[Ultrasound investigation of cervical lymph node metastases: conception and results of a histopathological exploration]*. Laryngorhinootologie, 1999. **78**(3): p. 144-9.
78. Lee, D.H., Y.K. Kim, H.W. Yu, J.Y. Choi, S.Y. Park, and J.H. Moon, *Computed Tomography for Detecting Cervical Lymph Node Metastasis in Patients Who Have Papillary Thyroid Microcarcinoma with Tumor Characteristics Appropriate for Active Surveillance*. Thyroid, 2019.
79. Roele, E.D., V. Timmer, L.A.A. Vaassen, A. van Kroonenburgh, and A.A. Postma, *Dual-Energy CT in Head and Neck Imaging*. Curr Radiol Rep, 2017. **5**(5): p. 19.
80. Forghani, R., A. Chatterjee, C. Reinhold, A. Perez-Lara, G. Romero-Sanchez, Y. Ueno, M. Bayat, J.W.M. Alexander, L. Kadi, J. Chankowsky, J. Seuntjens, and B. Forghani, *Head and neck squamous cell carcinoma: prediction of cervical lymph node metastasis by dual-energy CT texture analysis with machine learning*. Eur Radiol, 2019. **29**(11): p. 6172-6181.
81. Knipping, S., A. Theunert, K. Stock, and A. Wienke, *[Comparision of Clinical Versus Histopathological Staging in Patients with Oropharyngeal Carcinoma]*. Laryngorhinootologie, 2017. **96**(2): p. 104-111.
82. Kunzel, J., A. Bozzato, and S. Strieth, *[Follow-up ultrasound of head and neck cancer]*. HNO, 2017. **65**(11): p. 939-952.
83. Gvetadze, S.R., P. Xiong, M. Lv, J. Li, J. Hu, K.D. Ilkaev, X. Yang, and J. Sun, *Contrast-enhanced ultrasound mapping of sentinel lymph nodes in oral tongue cancer-a pilot study*. Dentomaxillofac Radiol, 2017. **46**(3): p. 20160345.
84. Ghantous, Y., S. Akrish, M. Abd-Elraziq, and I.A. El-Naaj, *Level IIB Neck Dissection in Oral Squamous Cell Carcinoma: Science or Myth?* J Craniofac Surg, 2016. **27**(4): p. 1035-40.
85. Hosokawa, S., D. Mochizuki, G. Takahashi, J. Okamura, A. Imai, R. Ishikawa, Y. Takizawa, T. Yamatodani, K. Misawa, and H. Mineta, *Relevance of Level IIB Neck Dissection in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinomas*. World J Surg, 2019. **43**(12): p. 3059-3064.
86. Kotecha, S., P. Bhatia, and P.G. Rout, *Diagnostic ultrasound in the head and neck region*. Dent Update, 2008. **35**(8): p. 529-30, 533-4.
87. Koischwitz, D. and N. Gritzmann, *Ultrasound of the neck*. Radiol Clin North Am, 2000. **38**(5): p. 1029-45.
88. Kuna, S.K., I. Bracic, V. Tesic, K. Kuna, G.H. Herceg, and D. Dodig, *Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer*. J Ultrasound Med, 2006. **25**(12): p. 1531-7; quiz 1538-40.
89. Ahuja, A.T. and M. Ying, *Sonographic evaluation of cervical lymph nodes*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(5): p. 1691-9.
90. Steinkamp, H.J., M. Cornehl, N. Hosten, W. Pegios, T. Vogl, and R. Felix, *Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy*. Br J Radiol, 1995. **68**(807): p. 266-70.
91. Dabholkar, J.P. and N.M. Kapre, *Level IIB Neck Dissection in Oral Cavity Cancers-When Should One Address it..?* Indian J Surg Oncol, 2016. **7**(3): p. 303-6.
92. Corlette, T.H., I.E. Cole, N. Albsoul, and M. Ayyash, *Neck dissection of level IIB: is it really necessary?* Laryngoscope, 2005. **115**(9): p. 1624-6.
93. Leboulleux, S., E. Girard, M. Rose, J.P. Travagli, N. Sabbah, B. Caillou, D.M. Hartl, N. Lassau, E. Baudin, and M. Schlumberger, *Ultrasound criteria of malignancy for cervical*

lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3590-4.

94. Jenssen, C., *Klinischer Stellenwert der Lymphknotensonographie.* . Schweizerische Rundschau Fur Medizin Praxis - SCHWEIZ RUNDSCH MED PRAX, 2009. **98**: p. 581-588.

95. Görg, C., *Vergrösserte Lymphknoten.* in Seitz K, Schuler A, Rettenmaier G. *Klinische Sonographie und sonographische Differentialdiagnose. Band I.* 2008: Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

96. Lodder, W.L., F.A. Pameijer, C.R.N. Rasch, M.W.M. van den Brekel, and A.J.M. Balm, *Prognostic significance of radiologically determined neck node volume in head and neck cancer: A systematic review.* Oral Oncology, 2011. **48**(4): p. 298-302.

97. Tsou, Y.A., J.H. Hua, M.H. Lin, and M.H. Tsai, *Analysis of Prognostic Factors of Chemoradiation Therapy for Advanced Hypopharyngeal Cancer – Does Tumor Volume Correlate with Central Necrosis and Tumor Pathology?*

98. Doweck, I., D. Denys, and K.T. Robbins, *Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy.* Laryngoscope, 2002. **112**(10): p. 1742-9.

99. Ljumanovic, R., J.A. Langendijk, O.S. Hoekstra, C.R. Leemans, and J.A. Castelijns, *Distant metastases in head and neck carcinoma: identification of prognostic groups with MR imaging.* Eur J Radiol, 2006. **60**(1): p. 58-66.

100. La, T.H., E.J. Filion, B.B. Turnbull, J.N. Chu, P. Lee, K. Nguyen, P. Maxim, A. Quon, E.E. Graves, B.W. Loo, Jr., and Q.T. Le, *Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(5): p. 1335-41.

101. Ying, M., S.F. Pang, and M.H. Sin, *Reliability of 3-D ultrasound measurements of cervical lymph node volume.* Ultrasound Med Biol, 2006. **32**(7): p. 995-1001.

102. Hohlweg-Majert, B., M.C. Metzger, P.J. Voss, F. Holzle, K.D. Wolff, and D. Schulze, *Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography.* J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(6): p. 753-9.

103. Seeburg, D.P., A.H. Baer, and N. Aygun, *Imaging of Patients with Head and Neck Cancer: From Staging to Surveillance.* Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2018. **30**(4): p. 421-433.

104. Thomsen, J.B., J.A. Sorensen, P. Grupe, J. Karstoft, and A. Krogdahl, *Staging NO oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging.* Acta Radiol, 2005. **46**(5): p. 492-6.

105. Suh, C.H., J.H. Baek, Y.J. Choi, and J.H. Lee, *Performance of CT in the Preoperative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.* AJNR Am J Neuroradiol, 2017. **38**(1): p. 154-161.

106. Ying, M., K.S. Bhatia, Y.P. Lee, H.Y. Yuen, and A.T. Ahuja, *Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography.* Cancer Imaging, 2014. **13**(4): p. 658-69.

107. Lin, C.M., C.P. Wang, C.N. Chen, C.Y. Lin, T.Y. Li, C.H. Chou, Y.C. Hsu, P.Y. Kuo, T.L. Yang, P.J. Lou, J.Y. Ko, and T.C. Chen, *The application of ultrasound in detecting lymph nodal recurrence in the treated neck of head and neck cancer patients.* Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 3958.

108. Shah, J.P., *Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract*. Am J Surg, 1990. **160**(4): p. 405-9.
109. Rodrigo, J.P., G. Grilli, J.P. Shah, J.E. Medina, K.T. Robbins, R.P. Takes, M. Hamoir, L.P. Kowalski, C. Suarez, F. Lopez, M. Quer, C.C. Boedeker, R. de Bree, H. Coskun, A. Rinaldo, C.E. Silver, and A. Ferlito, *Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: Systematic review*. Eur J Surg Oncol, 2018. **44**(4): p. 395-403.
110. Rastogi, S., A. Sharma, R. Choudhury, S. Tripathi, H. Al Wayli, A. Amrithraj, and M.P. Reddy, *Is Superselective Neck Dissection Safer Than Supraomohyoid Neck Dissection for Oral Carcinoma Patients With NO Neck in Terms of Shoulder Morbidity and Recurrence Rate?* J Oral Maxillofac Surg, 2018. **76**(3): p. 647-655.
111. Gane, E.M., Z.A. Michaleff, M.A. Cottrell, S.M. McPhail, A.L. Hatton, B.J. Panizza, and S.P. O'Leary, *Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: A systematic review*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(7): p. 1199-1218.
112. Shen, Z.S., J.S. Li, W.L. Chen, and S. Fan, *The Latest Advancements in Selective Neck Dissection for Early Stage Oral Squamous Cell Carcinoma*. Curr Treat Options Oncol, 2017. **18**(5): p. 31.
113. Wang, H., Z. Zhou, Y. Li, Z. Chen, P. Lu, W. Wang, W. Liu, and L. Yu, *Comparison of machine learning methods for classifying mediastinal lymph node metastasis of non-small cell lung cancer from 18F-FDG PET/CT images*. 2017.
114. Rizzo, S., F. Botta, S. Raimondi, D. Origgi, C. Fanciullo, A.G. Morganti, and M. Bellomi, *Radiomics: the facts and the challenges of image analysis*. Eur Radiol Exp, 2018. **2**(1): p. 36.
115. Gillies, R.J., P.E. Kinahan, and H. Hricak, *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*. Radiology 2016 278:2, 563-577 2015.
116. Spiegelberg, D. and J. Nilvebrant, *CD44v6-Targeted Imaging of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Antibody-Based Approaches*. Contrast Media Mol Imaging, 2017. **2017**: p. 2709547.