

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität  
zu Köln

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. J. E. Zöller

# **Semiautomatische Segmentierung von Lymphknoten und dessen Einsatz bei der Prognose von oralen Plattenepithelkarzinomen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Dr. med. dent. Hendrik Jung  
aus Herne

promoviert am 21. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2023

Dekan:            Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter:    Professor Dr. med. Dr. med. dent. M. P. Kreppel  
2. Gutachter:    Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Dr. Matthias Kreppel  
Herr PD Dr. Dr. Ali-Farid Safi

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde überwiegend durch meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie zusammengestellt.

Der in dieser Arbeit durchgeführte Vergleich der Software ITK-Snap, 3D Slicer und InVesalius inklusive der zugehörigen Volumenanalyse durch das jeweilige Programm sowie deren statistische Auswertung ist in Absprache mit Herrn PD Dr. Dr. Ali-Farid Safi, zu dieser Zeit Mitglied der Arbeitsgruppe Volumetrische Analysen in der 3D-Bildgebung, vollständig von mir selbst ausgeführt worden.

Die Literaturrecherche zu dieser Arbeit wurde größtenteils von mir durchgeführt.

Die anhängende Veröffentlichung wurde überwiegend von PD Dr. Dr. Ali-Farid Safi und Dr. Martin Kauke verfasst. Die zugehörige volumetrische Analyse durch das Programm ITK-Snap und Vermessung von Lymphknoten durch die Programme IMPAX und RadiAnt wurde in Teilen von mir durchgeführt. Der überwiegende Teil wurde durch PD Dr. Dr. Ali-Farid Safi in Zusammenarbeit mit den in der Veröffentlichung aufgeführten Kollegen aus der Radiologie analysiert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 28.06.2022

Unterschrift: ..........

Herrn Professor Dr. Dr. Matthias Kreppel danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit sowie seiner unkomplizierten & umfassenden Unterstützung bei diesem Projekt und meinem Zweitstudium.

Herrn PD Dr. Dr. Ali-Farid Safi danke ich für die tolle Betreuung, die vielen Gespräche und das stets positive, motivierende Feedback.

für die Familie

## **Abkürzungsverzeichnis**

CT = Computertomographie

DVT = Digitale Volumetomographie

ENE = extranodal extension

HPV = Humanes Papillomavirus

IL = Interleukin

KI = Künstliche Intelligenz

MKG = Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

MRT = Magnetresonanztomografie

PEC = Plattenepithelkarzinom

ROC = receiver operating characteristic curve

UICC = Union internationale contre le cancer

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Zusammenfassung .....	9
2. Einleitung.....	10
2.1. Segmentierungssoftware.....	11
2.1.1. ITK-Snap.....	11
2.1.2. InVesalius.....	11
2.1.3. 3D Slicer .....	11
2.2. Segmentierung.....	12
2.2.1. Region Growing.....	12
2.3. Plattenepithelkarzinome Kopf/Hals.....	13
2.3.1. Risikofaktoren .....	14
2.3.2. Biomarker .....	15
2.3.3. Staging .....	15
2.3.4. Therapie.....	19
2.4. Lymphsystem Kopf Hals.....	23
2.5. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit .....	24
3. Material und Methoden .....	25
3.1. Patienten und Daten.....	25
3.2. Tumorrezidiv .....	25
3.3. Lymphknoten .....	26
3.4. Volumetrische Analyse mithilfe von semiautomatischer Segmentierung .....	26
3.4.1. ITK-Snap.....	26
3.4.2. 3D Slicer .....	29
3.4.3. InVesalius.....	30
3.5. Analyse der pathologischen Lymphknoten.....	31
3.6. Statistische Auswertung .....	31
4. Ergebnisse.....	32
4.1. Patientenkollektiv .....	32
4.2. Fazit .....	41
5. Diskussion.....	42
5.1. Patientenkollektiv.....	42
5.2. Semiautomatisches Segmentierungsverfahren.....	42
5.3. Lymphknoten .....	44

<b>5.4. Vergleich der Programme .....</b>	<b>46</b>
<b>5.5. Orale Plattenepithelkarzinome .....</b>	<b>47</b>
<b>5.6. Cuttoff .....</b>	<b>50</b>
<b>5.7. Fazit .....</b>	<b>51</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>52</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>57</b>
<b>8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen .....</b>	<b>58</b>

## 1. Zusammenfassung

Diese Arbeit soll die Zuverlässigkeit der Volumenermittlung von Lymphknoten durch verschiedene Programme sowie den Nutzen des pathologischen, cervikalen Lymphknotenvolumens in Hinblick auf die Prognose von oralen Plattenepithelkarzinomen aufzeigen.

Dafür wurden erstmals drei Programme hinsichtlich ihrer Eignung für die semiautomatische Segmentierung von Lymphknoten mit Hilfe von CT Datensätzen miteinander verglichen: ITK-Snap, InVesalius und 3D Slicer. Es konnten keine signifikanten Abweichungen zwischen den Ergebnissen gefunden werden. Demnach sind die Programme dazu geeignet, das pathologische Lymphknotenvolumen zu bestimmen und für die Prognose der Patienten zu nutzen.

Die Software ITK-Snap wurde eingesetzt, um das pathologische, präoperative Lymphknotenvolumen von 100 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen zu segmentieren. Das Lymphknotenvolumen wurde mit anderen klinischen Erhebungen verglichen. Dadurch konnte herausgefunden werden, dass eine pathologische N-Klassifizierung beim Staging, zentrale Nekrose betroffener Lymphknoten und das pathologische Gesamtlymphknotenvolumen signifikant die Prognose in Hinsicht auf lokoregionale Rezidive des jeweiligen Patienten beeinflussen. Ein pathologisches Lymphknotenvolumen von mehr als  $6,86\text{cm}^3$  geht mit einem 20 fach höheren Risiko für lokoregionale Rezidive einher.

Die Ergebnisse zeigen, dass der Einsatz von semiautomatischer Segmentierung beim Staging einen Vorteil bezüglich der Prognoseeinschätzung von Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen haben kann.

## 2. Einleitung

Die Segmentierung von Bilddaten beschreibt das Zuordnen von Bildinhalten zu einer Region anhand von zuvor definierten Kriterien. Dies funktioniert sowohl bei zwei- als auch bei dreidimensionalen Bildern. Dementsprechend werden entweder Pixel oder Voxel miteinander verbunden (Carvalho et al. 2018).

Die zweidimensionale Vermessung von Strukturen wird täglich in der Klinik angewandt. Dies geschieht zum Beispiel im Rahmen der TNM Klassifikation in Bezug auf die Tumor- und Lymphknotengrößen. Das Volumen hat bei dieser Einteilung noch keinen Einzug in die Leitlinien erhalten.

Durch den digitalen Fortschritt und der Nutzung von computergestützten Verfahren wird eine Segmentierung auch für die Medizin zunehmend interessant. Die Dauer für die Volumenermittlung kann durch Automatisierung klein gehalten werden und trotzdem zuverlässige Ergebnisse liefern (Lo Giudice et al. 2020).

Diese Arbeit soll die Zuverlässigkeit der Volumenermittlung von Lymphknoten durch verschiedene Programme sowie den Nutzen des pathologischen, cervikalen Lymphknotenvolumens in Hinblick auf die Prognose von Mundhöhlenkarzinomen aufzeigen.

Es wurden 90 Segmentierungen an Lymphknoten durchgeführt, um durch statistische Auswertung drei verschiedene Segmentierungsprogramme miteinander zu vergleichen. Bei der genutzten open-source Software handelt es sich um Programme, die die semiautomatische Segmentierung von Bereichen mit Hilfe von CT Datensätzen unterstützen.

219 als pathologisch identifizierte Lymphknoten von 100 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen wurden retrospektiv segmentiert und dem Patientenverlauf zugeordnet, um Schlüsse in Hinblick auf die Prognose bezüglich lokalen Rezidiven treffen zu können.

## **2.1. Segmentierungssoftware**

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene Programme für die Segmentierung von cervikalen Lymphknoten genutzt. Bei den Programmen ITK-Snap, InVesalius und 3D Slicer handelt es sich jeweils um open-source-Software, die durch das Internet frei zugänglich und kostenfrei nutzbar ist. Ziel der Entwickler ist es, eine freie Nutzung inklusive der Möglichkeit von Softwaremodifikationen für die Wissenschaft und Forschung bereitzustellen. Jedes der drei Programme ist bereits seit über 10 Jahren erhältlich und wird stetig weiterentwickelt und verbessert.

### **2.1.1. ITK-Snap**

Die open-source Software ITK-Snap ist durch die Zusammenarbeit zwischen Paul Yushkevich und Guido Gerig entstanden und legt den Fokus auf Bildsegmentierung (Yushkevich et al. 2006). Sie ermöglicht es, dreidimensionale Bilddateien in gängigen Formaten wie zum Beispiel DICOM zu öffnen und zu nutzen. Diese 3D Bildsätze werden im klinischen Alltag durch MRT, CT oder DVT erzeugt. ITK-Snap macht es möglich, Bildbereiche durch den Anwender gezielt zu betrachten und auch zu segmentieren. Die Segmentierung kann manuell, semiautomatisch oder vollautomatisch durchgeführt werden. Dabei war es den Entwicklern wichtig, die Nutzung möglichst simpel zu halten und die Software somit auch unerfahrenen Nutzern als Einstieg zur Verfügung zu stellen.

### **2.1.2. InVesalius**

InVesalius steht seit 2001 als open-source Software zur Verfügung. Das Projekt wird vom brasilianischen Gesundheitsministerium gefördert und finanziert, um den Einsatz und die Entwicklung von medizinischen Bilddaten zu unterstützen. Es können DICOM Bilddaten gelesen werden. Ein Fokus der Software liegt auf der manuellen und semiautomatischen Segmentierung von Strukturen. Die Software ist in über 15 verschiedenen Sprachen und für alle gängigen Betriebssysteme erhältlich.

### **2.1.3. 3D Slicer**

3D Slicer ist ein open-source Projekt, das im Jahr 2005 in Zusammenhang mit der Harvard Universität entwickelt wurde. Viele Autoren passen die Software aufgrund ihres freien

Quellencodes ihren Bedürfnissen an (Fedorov et al. 2012). Auf Pubmed ist die Software bei über 1200 Publikationen in der Literaturangabe geführt. Gängige Formate wie DICOM können gelesen werden. Durch die freie Nutzbarkeit des Codes können und sollen Entwickler aus einer großen Community mitwirken. Durch die hohe Modifizierbarkeit, kann das Programm individuell erweitert werden, was zu einer hohen Anzahl an Erweiterungen geführt hat. Dadurch erhalten auch immer mehr Funktionen Einzug in das Basisprogramm. Hier ist mittlerweile auch eine manuelle, semiautomatische und vollautomatischen Segmentierung verfügbar.

## **2.2. Segmentierung**

Für die automatisierte Segmentierung gibt es verschiedene Möglichkeiten und Algorithmen. Das sogenannte Schwellwertverfahren (engl.: Thresholding) gilt als simple Methode und ist wichtiger Teilschritt bei vielen Segmentierungsverfahren. Bei dem Schwellwertverfahren wird ein Binärbild erzeugt, bei dem die Bilddaten mit Hilfe eines Grenzwertes in zwei Bereiche geteilt werden (Carvalho et al. 2018). Dies kann für grobe Abgrenzungen hilfreich sein und bei deutlichen Unterschieden von Bilddaten gut funktionieren. Ein solches Binärbild ist beispielsweise bei der Abgrenzung zwischen Luft und Gewebe oder Weichgewebe und Knochen sehr aussagekräftig, da sich die Grauwerte in diesen Fällen stark voneinander unterscheiden. Bei der Segmentierung von Lymphknoten, die meist von direkt benachbartem Gewebe mit ähnlichen Grauwerten umgeben sind, ist eine automatisierte Segmentierung allein durch das Thresholding nicht immer gut möglich und anfällig für Fehler. Deshalb verbinden viele Programme mehrere Verfahren miteinander.

### **2.2.1. Region Growing**

Das Region Growing Verfahren basiert darauf, dass von einem Anfangspunkt oder Anfangsbereich aus die benachbarten Bereiche darauf überprüft werden, ob sie anhand bestimmter Kriterien wie zum Beispiel eines Schwellenwertes zu der Region hinzugefügt werden oder nicht. Den Threshold legt man am Anfang der Segmentierung meist manuell fest. Von den hinzugefügten Bereichen aus werden wieder die benachbarten Bereiche auf die gewählten Kriterien hin überprüft und es kommt zu einer Kettenreaktion. Dadurch wächst die Region, bis keine neuen Bereiche mehr hinzugefügt werden können, oder der Vorgang beendet wird (Carvalho et al. 2018).

Des Weiteren gibt es Unterschiede durch die Software bei der Beeinflussung der Verfahren. So können bei 3D Slicer sowohl Bereiche markiert werden, die zur gesuchten Region hinzugezählt werden sollen sowie Bereiche, die abgegrenzt werden sollen. Diese beiden unterschiedlichen Regionen stellen Startpunkte für das Region Growing dar. Es wachsen somit zwei Regionen. Die gesuchte Region und eine benachbarte Region, die jedoch als Abgrenzung fungiert und einen eigenen Segmentbereich darstellt. Bei ITK-Snap hingegen wählt man Startbereiche (sogenannte seed points), von denen aus die gesuchte Region wachsen soll. Abzugrenzende Bereiche bzw. andere Segmentierungen wählt man nicht zeitgleich aus. Dies führt dazu, dass sogenanntes „Leakage“ häufiger auftreten kann bzw. begünstigt wird. Damit sind Pixelbrücken gemeint, die beim Growing-Prozess dazu führen, dass eigentlich getrennte Bereiche über „Umwege“ durch kleine Pixelbereiche doch noch zur Region hinzugefügt werden. Diese müssen dann im Nachhinein wieder manuell nachkorrigiert werden.

### **2.3. Plattenepithelkarzinome Kopf/Hals**

Plattenepithelkarzinome sind die häufigsten Tumoren der Mundhöhle. Sie zählen als Gruppe weltweit gesehen zu den sechst häufigsten Tumoren beim Menschen (Warnakulasuriya 2009). Die hohe Invasivität von Tumorzellen von Plattenepithelkarzinomen führt zu häufigen Rezidiven und frühem Lymphknotenbefall. Eine starke Therapieresistenz führt zu schlechten Überlebensraten sowie zu frühen zervikalen Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen (Haddad und Shin 2008). Die Überlebensrate hat sich in den letzten 30 Jahren kaum verändert und liegt bei ca. 50-60% nach 5 Jahren (Forastiere et al. 2001; Yamano et al. 2010).

Ein besonderes Augenmerk bei der Prognose liegt auf dem Status der zervikalen Lymphknoten. Ein Lymphknotenbefall mindert die Prognose und sorgt für eine Überlebensrate nach 5 Jahren von unter 30%. Somit kommt der frühen Erkennung von befallenen zervikalen Lymphknoten auch eine besondere Rolle in Hinsicht auf die Therapie im klinischen Alltag zu (Shah und Gil 2009; Safi et al. 2017).

Demzufolge ist ein präoperatives Tumorstaging dringend notwendig, um den zervikalen Lymphknotenbefall vor einer geplanten Operation zu beurteilen und den Tumor nach TNM und UICC Klassifikation einzuordnen (Kreppel et al. 2013). Pathologisch veränderte Lymphknoten sowie deren Lokalisation und Durchmesser fließen in diese Klassifikationen mit ein (siehe Seite 16).

### **2.3.1. Risikofaktoren**

#### ***Tabak und Alkohol***

Zu den größten Risikofaktoren gehören Tabak- und Alkoholkonsum. Dies belegen zahlreiche Untersuchungen und ist bereits lange bekannt. Der häufig gleichzeitige Konsum von Alkohol und Tabak wirkt synergistisch, sodass auch moderate Mengen bedenklich werden können. Die Studien zeigen ebenfalls, dass der Konsum von hochprozentigem Alkohol wie zum Beispiel bei Spirituosen ein gleichzeitig höheres Risiko beinhaltet, als der Konsum von Wein oder Bier. Auch macht es einen Unterschied, ob der Alkohol zu einer Mahlzeit oder allein zu sich genommen wird. Hierbei geht der alleinige Konsum mit einem erhöhten Risiko einher (Altieri et al. 2004; Castellsague et al. 2004). Eine Metaanalyse von 254 Studien zum negativen Einfluss vom Rauchen ergab ein ca. dreifach erhöhtes Risiko für die Entstehung von oralen Tumoren im Vergleich zu Nichtrauchern (Gandini et al. 2008). Der Stellenwert von elektronischen Zigaretten bei der Entstehung von oralen Tumoren ist noch nicht genug erforscht und wird sich in der Zukunft durch Untersuchungen herausstellen müssen (DE Johnson et al. 2020)

#### ***HPV***

Auch eine Beteiligung von HPV Viren wurde mehrfach nachgewiesen. Dabei zeigte sich, dass vor allem HPV16 und HPV18 vermehrt in oralen Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden konnten. Ein HPV Nachweis im Tumorgewebe beeinflusst die Prognose (Ang et al. 2010). So weisen Patienten mit einer HR-HPV16 (high risk HPV) Infektion einen günstigeren Verlauf mit besserem Ansprechen auf Chemotherapie, Bestrahlung und Tumorfreiheit bei operativer Entfernung auf, als Patienten mit negativem HPV16 Tumor. Die Patienten zeigen ebenfalls eine bessere eigene Immunreaktion des Körpers sowie ein geringeres Risiko für Metastasen (Bano et al. 2018).

#### ***Betelnuss/Arekanuss***

In vielen asiatischen Ländern spielt der Konsum der Betelnuss eine Rolle. Die Betelnuss, auch bekannt als Arekanuss ist der Steinkern der Arekafrucht der zugehörigen Palme. Dieser wird zerhackt und gekaut und soll eine ähnliche Wirkung wie Alkohol bei dem Menschen hervorrufen. Aufgrund des bitteren Geschmacks geschieht das Kauen häufig in Kombination mit verschiedenen Stoffen, meistens mit Tabak. Wissenschaftler schätzen, dass ca.10-20% der

Menschen weltweit Arekanüsse konsumieren (Gupta und Warnakulasuriya 2002). Die Arekanuss spielt interessanterweise ebenfalls eine Rolle in der traditionellen chinesischen Medizin. Es konnte gezeigt werden, dass die Inhaltsstoffe auch protektive Eigenschaften und helfende Wirkungen haben (Cao et al. 2019).

### **2.3.2. Biomarker**

Biomarker zirkulieren im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten und sind dazu geeignet, diagnostische und/oder prognostische Informationen zu liefern. Aktuell gibt es keinen etablierten, spezifischen Biomarker für orale Tumore. Dennoch gibt es mehrere Ansätze. Viele Studien beschäftigen sich mit der Untersuchung von Speichel und dessen Inhalten. Dabei wird besonderes Augenmerk auf ctDNA (circulating tumor DNA), EVs (extracellular vesicles) und miRNA (micro RNA) gelegt (Cristaldi et al. 2019). Ebenfalls gibt es Untersuchungen zu bestimmten Proteinen im Speichel wie IL-8, IL-1B, und SAT (Elashoff et al. 2012). Durch diese speziellen Proteinbestimmungen sollen in Zukunft bessere Prognosen und ggf. individuell angepasste Behandlungsstrategien verbessert werden.

### **2.3.3. Staging**

Das Tumorstaging beinhaltet die Einteilung des Tumors in die TNM und UICC Klassifikation. Im klinischen Alltag wird bei Patienten mit Malignomverdacht eine randständige Gewebeprobe entnommen und in der Pathologie histologisch untersucht und eingeordnet. Wenn ein Malignom diagnostiziert wird, schließt sich bei dem Patienten ein Tumorstaging an. Für das Tumorstaging bei Mundhöhlenkarzinom soll der Patient laut S3 Leitlinie ein kontrastmittelgestütztes CT oder MRT vom Schädel bis zur oberen Thoraxapertur erhalten, um den Tumor der Bildgebung zu unterziehen und ggf. Lymphknotenmetastasen zu erkennen und einzuordnen. Im CT lässt sich dabei eine eventuelle Tumordinfiltration in knöchernes Gewebe gut darstellen, während im MRT das Weichteilgewebe besser beurteilbar ist. Eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine Sonografie des Abdomens können Hinweise auf Fernmetastasen liefern. Zusätzlich können eine Sonographie, ein FTG-PET oder eine Feinnadelbiopsie die Einordnung von eventuell befallenen zervikalen Lymphknoten verbessern (Adams et al. 1998; Stokkel et al. 2000). Eine histologische Sicherung des Tumors sollte bei klinischem Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein Malignom nicht vor der Bildgebung erfolgen, da durch die Gewebereaktion das Verhalten des Kontrastmittels gestört und die Einstufung verfälscht werden kann. Ebenso

kann eine Beeinflussung der Bildgebung und Klassifizierung durch reaktive Lymphknoten durch den Vorgang der Biopsie umgangen werden, wenn die Bildgebung vor der Probengewinnung durchgeführt wird.

### T-Klassifikation (Primärtumor)

T-Klassifikation	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Größte Tumorausdehnung $\leq 2$ cm, Invasionstiefe (depth of invasion, DOI) $\leq 5$ mm
T2	Größte Tumorausdehnung $\leq 2$ cm, DOI $> 5$ mm und $\leq 10$ mm ODER Tumor $> 2$ cm aber $\leq 4$ cm, und DOI $\leq 10$ mm
T3	Größte Tumorausdehnung $> 4$ cm ODER jeder Tumor $> 10$ mm DOI
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen

### N-Klassifikation (regionäre Lymphknotenmetastasen)

N-Klassifikation	Definition
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3 cm und ENE(-)
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3 cm und ENE(+); oder Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm und ENE(-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N3a	Metastase in solitärem Lymphknoten größer 6 cm und ENE(-)
N3b	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten größer 3 cm und ENE(+); ODER Metastase in multiplen ipsilateralen, kontralateralen ODER bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine ENE(+); ODER Metastase in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner und ENE(+)

## M-Klassifikation

M-Klassifikation	Definition
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
N0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

## R-Status

R-Status	Definition
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

## Grading

Grading	Definition
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

## Lymphgefäßinvasion

L (Lymphgefäßinvasion)	Definition
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

## Veneninvasion

V (Veneninvasion)	Definition
V0	Veneninvasion nicht nachweisbar
V1	Veneninvasion mikroskopisch erkennbar
V2	Veneninvasion makroskopisch erkennbar

## Tumorstadien nach UICC Kriterien

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IVC	jedes T	Jedes N	M1

### 2.3.4. Therapie

Die hier dargestellten Ausführungen beruhen auf der aktuellen S3 Leitlinie zu Mundhöhlenkarzinomen inklusive deren Quellen sowie dem aktuellen Stand der Literatur.

Die Leitlinie empfiehlt zunächst eine interdisziplinäre Abstimmung im Rahmen eines Tumorboards. Teilnehmende Fachgruppen sollen aus der MKG, HNO, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie stammen.

#### Kurative Behandlung

Eine Heilung kann durch verschiedene Ansätze erzielt werden. Behandlungsmöglichkeiten:

- Alleinige chirurgische Therapie
- Alleinige Strahlentherapie
- Strahlentherapie + Chemotherapie
- Chirurgische Therapie + Strahlentherapie + Chemotherapie

Eine alleinige Chemotherapie wird aktuell nur im Rahmen einer palliativen Versorgung empfohlen.

## Chirurgische Therapie

Soweit der allgemeine Zustand des Patienten es zulässt und ein resektabler Tumor vorliegt, wird die kurative Tumorsektion empfohlen. Wenn möglich, kann dabei gleichzeitig eine Rekonstruktion erfolgen. Das operative Vorgehen setzt eine ausführliche Aufklärung des Patienten voraus, da je nach Lokalisation das Sprechen, Schlucken und die Ästhetik ggf. stark beeinträchtigt werden können. T1 und T2 klassifizierte Tumore können gut durch chirurgische oder Radiotherapie geheilt werden (Iyer et al. 2004). T3 und T4 eingeordnete Tumore haben eine höhere Rezidivrate, wenn sie nur bestrahlt werden (Levendag et al. 1996). Daher sollte bei T3 und T4 Tumoren eine Kombination aus chirurgischer Resektion und Strahlentherapie erfolgen (Rodgers et al. 1993). Laut der S3 Leitlinie spielt der HPV-Status des Tumors keine Rolle bei der Therapieform. Somit werden die HPV positiven Tumore genauso behandelt, wie Tumore, die mit Alkohol oder Nikotin assoziiert werden. Die transorale Operation mithilfe eines Roboters könnte in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen und gewebeschonende Operationen ermöglichen. Langzeitstudien hierzu wurden noch nicht veröffentlicht, jedoch könnten vor allem jüngere Patienten durch die schonendere Operation profitieren (Nichols et al. 2019).

### Arten der Neck-Dissektion

- Radikale Neck-Dissektion  
mit Ausräumung der Level I-V, Entfernung des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis und des N. accessorius
- Modifiziert radikale Neck-Dissektion  
mit Ausräumung der Level I-V
- Selektive Neck-Dissektion  
mit Ausräumung der Level I-III

Da man das mögliche Vorliegen von okkulten Lymphknotenmetastasen bedenken muss, sollte eine elektive Neck-Dissektion in Kombination mit der Tumorsektion durchgeführt werden. Okkulte Lymphknotenmetastasen sind solche, die sich in der präoperativen Bildgebung nicht zeigen. Sie treten in ca. 20-30% der Fälle auf (Coatesworth und MacLennan 2002; Nieuwenhuis et al. 2002). Falls sich in der präoperativen Bildgebung Hinweise für einen Befall der Halslymphknoten zeigen, sollte eine kurative Neck-Dissektion Bestandteil der operativen Versorgung sein. Diese stellt sich in den meisten Fällen als modifiziert radikalen Neck-Dissektion dar. Je nach Lokalisation des Tumors kann eine ipsilaterale Ausräumung als ausreichend

bezeichnet werden. Wenn sich der Tumor nahe der Mittellinie befindet oder bereits ipsilaterale Lymphknotenmetastasen vorliegen, so ist eine kontralaterale Metastasierung wahrscheinlicher und sollte mit einer beidseitigen Neck-Dissektion behandelt werden (Koo et al. 2006). Falls keine Ausräumung der Halslymphknoten durchgeführt wurde und erst im Nachhinein eine Ausräumung aufgrund eines Befalls durchgeführt wird, sinkt die Prognose des Patienten (Piedbois et al. 1991).

### **Strahlentherapie**

Eine alleinige Bestrahlung des malignen Tumors stellt gegenüber der chirurgischen Therapie ein konservatives Behandlungskonzept dar. Die Strahlentherapie kann allein (primäre radikale Strahlentherapie), neoadjuvant (vor der OP), adjuvant (nach der OP) oder in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt werden. Für die Bestrahlung ist die Strahlentoleranz des umliegenden Gewebes zu berücksichtigen. Je nach Lokalisation des Tumors, kann sich diese demnach unterscheiden. Die Gesamtdosis, mit der ein Tumor bestrahlt werden soll (häufig ca. 54-70 Gray) kann unterschiedlich verabreicht werden. Etablierte Schemata sind die konventionelle perkutane fraktionelle Bestrahlung (1,8-2 Gray täglich, 5x/Woche), eine akzelerierte Fraktionierung (>10 Gray pro Woche) und die Hyperfraktionierung (1,1-1,2 Gray 2x täglich). Durch eine Erhöhung der täglichen Bestrahlungsdosis lässt sich die Behandlungszeit verkürzen, jedoch treten auch Nebenwirkungen vermehrt auf. Das Gesamtüberleben zeigt nach aktueller Studienlage ebenfalls einen Vorteil durch akzelerierte und hyperfraktionierte Bestrahlung (Bourhis et al. 2006; Glennly et al. 2010). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie führt zu einem langfristig schlechteren Outcome und sollte möglichst vermieden werden (Duncan et al. 1996; Robertson et al. 1998).

Eine Alternative zur perkutanen Bestrahlung stellt die Brachytherapie dar. Dabei wird eine Strahlenquelle direkt an den Wirkort gebracht. Im Vergleich zur perkutanen Bestrahlung gibt es keinen gesicherten Vorteil im Langzeitüberleben oder längeren Rezidivfreiheit.

### **Radiochemotherapie**

Im Vergleich zu einer reinen Strahlentherapie haben Patienten durch die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie ein durch Metaanalysen belegten Überlebensvorteil. Dieser wirkt sich bei Patienten unter 60 Jahren verstärkt aus (Pignon et al. 2000). Häufig erfolgt die Radiochemotherapie adjuvant nach chirurgischer Operation, um den größten

Überlebensvorteil zu bringen. Trotzdem kann eine Radiochemotherapie auch ohne Operation mit kurativer Absicht erfolgen. Da nicht jeder Tumor chirurgisch resektabel ist, stellt die Radiochemotherapie daher ein wichtiges Behandlungsinstrument ohne chirurgische Therapie dar. Eine alleinige Chemotherapie ergab in Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil (Pignon et al. 2000; Pignon et al. 2009; Blanchard et al. 2011).

Typischerweise dient Cisplatin als eingesetzte Grundsubstanz und kann mit weiteren Substanzen kombiniert verabreicht werden. Dabei stehen 5-Fluorouracil und Doxetacel sowie zunehmend auch Immuntherapeutika wie zum Beispiel Cetuximab im Mittelpunkt (Lauby-Secretan et al. 2016) (DE Johnson et al. 2020).

## 2.4. Lymphsystem Kopf Hals

Das lymphatische System im Kopf/Hals Bereich besteht aus den Lymphknoten und dem Waldeyerschen Rachenring. Zu diesem zählen die verschiedenen Tonsillen im Rachenbereich. Das lymphatische Kapillarsystem beginnt mit blind endenden Kanälen. Diese Kanäle drainieren intestinale Flüssigkeit. Auf dem Weg zurück in das venöse Blutsystem passiert die Lymphe verschiedene Lymphknotenstationen, welche in Level eingeteilt werden (siehe Abbildung 1). Ca. 40% aller Lymphknoten befinden sich im Kopf/Hals Bereich (Som 1987). Die Hauptfunktion der Lymphknoten liegt in der Immunreaktion. Sie sind in Gruppen oder Ketten organisiert, die bestimmte anatomische Regionen drainieren und somit auch zugeordnet werden können. Die typische Struktur ist oval oder bohnenförmig mit einem Hilum an der konkaven Seite, an welchem sich die Blutgefäße aber auch efferente lymphatische Gefäße anschließen. Der Großteil der Lymphozyten gelangt über die Blutgefäße in die Lymphknoten. Bei einem Vorliegen eines Malignoms gelangen die Tumorzellen meist passiv zu den Lymphknoten über lymphatische Kapillaren. Diese ermöglichen durch ihre Wandstruktur den Eintritt von Zellen und Lymphe (Som 1987; Chung et al. 2012; Forghani et al. 2015).

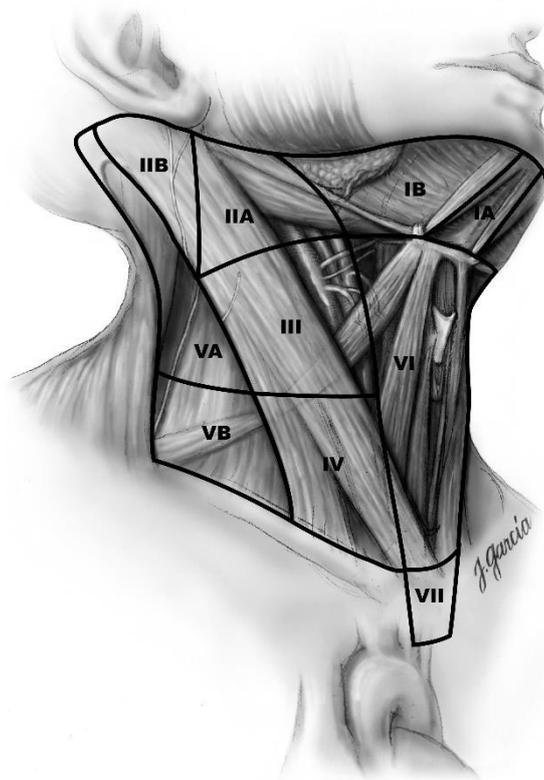


Abbildung 1: System der Lymphknotenlevel, Figure 1 aus: American Thyroid Association Surgery Working et al. (2009)

## **2.5. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

In dieser Arbeit wird das Volumen von 30 Lymphknoten nach semiautomatischer Segmentierung durch die open source Programme ITK-Snap, 3D Slicer und InVesalius verglichen.

Des Weiteren soll gezeigt werden, dass die Segmentierung gegenüber der heutigen N-Klassifikation Vorteile bieten kann. Dafür wurden retrospektiv die Befunde und der Verlauf von 100 Patienten und zugehörigen 219 als pathologisch klassifizierte Lymphknoten ausgewertet. Dazu gehört das Bestimmen des pathologischen präoperativen Lymphknotenvolumens mit Hilfe von semiautomatischer Segmentierung und eine Auswertung der Nachbeobachtung, um Schlüsse bezüglich der Prognose ziehen zu können.

Folgende Krenfragen sollen dabei beantwortet werden:

1. Gibt es bei der Segmentierung von Lymphknoten unter Verwendung des semiautomatischen Verfahrens signifikante Abweichungen zwischen den Programmen ITK-Snap, 3D Slicer und InVesalius?
2. Ermöglicht die Bestimmung des pathologischen Lymphknotenvolumens bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom eine gute Stratifikation in Hinblick auf lokoregionale Rezidive?
3. Sollte die Segmentierung von Lymphknoten im Rahmen der TNM Klassifikation von Mundhöhlenkarzinomen in den klinischen Alltag einziehen?

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Patienten und Daten**

Alle genutzten Daten stammen von Patienten der Universitätsklinik zu Köln, die in einer Zeitspanne von 2006 – 2014 behandelt worden sind.

Inklusionskriterien waren dabei ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, ein primär operatives Vorgehen mit kurativem Ziel, das Vorhandensein eines präoperativen CTs, eine R0 Resektion und eine umfassende Neck Dissection (Level I-V) bei ipsilateralem Lymphknotenbefall.

Die Exklusionskriterien waren eine neoadjuvante Chemoradiotherapie, ein Stadium T4b, perioperativer Tod, nicht resektable Tumore, eine zweite Malignität im Körper und ein Follow-up von unter drei Monaten.

Für lokal fortgeschrittene Tumore wurde eine Resektion mit anschließender Radiotherapie gewählt. Die Radiotherapie bestand aus täglichen Dosen von 1,8 – 2 Gray über fünf Tage die Woche. Die Gesamtdosis betrug 60 – 65 Gray.

Durch das Sichten von Behandlungsunterlagen, Bildsätzen und Pathologiebefunden der Patienten erfolgte das Zusammenstellen der Daten. Hierbei wurden zunächst Alter, Geschlecht und der Lymphknotenstatus gelistet. Die Situation der Lymphknoten wurde dann weiter klassifiziert. Dabei wurde extrakapsuläres Wachstum, zentrale Nekrose, der Durchmesser, die Anzahl von positiven Lymphknoten und das histologische Grading berücksichtigt. Alle Fälle wurden anhand des histopathologischen Befundes nach der 7. Version der UICC und TNM Klassifikation eingeordnet.

### **3.2. Tumorrezidiv**

Als lokoregionales Tumorrezidiv wird ein Tumor definiert, der die identische Histologie wie der Primärtumor aufweist und nach 6 Wochen – 3 Jahren nach Tumorresektion auftritt. Zu regionalen Rezidiven werden Lymphknotenmetastasen in Kopf- und Halsregion gezählt. Fernmetastasen wurden als außerhalb der Kopf- und Halsregion definiert.

### **3.3. Lymphknoten**

Lymphknoten wurden anhand des präoperativen CTs beurteilt und als pathologisch verändert angesehen, wenn sie zentrale Nekrose, extrakapsuläres Wachstum und/oder einen kurzen Achsdurchmesser von über 10mm aufwiesen. Bei den untersuchten 100 Patienten konnten wir 219 Lymphknoten identifizieren, bei denen diese Kriterien zutrafen. Wie auch bei Vergeer et al. (2006) wurde bei den Untersuchungen zentrale Nekrose anhand eines hypodensen Zentrums oder Inhomogenität angenommen, extranodales Wachstum anhand von unklaren Lymphknotenbegrenzungen. Als „nodal volume“ wird das Gesamtvolumen aller als pathologisch eingestufte Halslymphknoten bezeichnet (Lodder et al. 2012).

### **3.4. Volumetrische Analyse mithilfe von semiautomatischer Segmentierung**

30 Lymphknoten von unterschiedlichen Patienten wurden durch drei verschiedene Programme mit Hilfe des semiautomatischen Verfahrens segmentiert. Verschiedene open-source Programme wurden auf einem Computer unter Microsoft Windows 10 bei der Volumenbestimmung von auffälligen, cervikalen Lymphknoten miteinander verglichen. Dazu zählten: ITK-Snap Version 3.8.0 (Penn Image Computing and Science Laboratory) (Yushkevich et al. 2006), 3D Slicer Version 4.11 (<http://www.slicer.org>) und InVesalius Version 3.1 (Centro de Tecnologia da Informacao Renato Archer, Campinas, SP, Brazil).

Im Folgenden wird das Vorgehen der Segmentierung für das jeweilige Programm näher beschrieben.

#### **3.4.1. ITK-Snap**

Die DICOM Daten der CT Untersuchung wurden in ITK-Snap importiert und in axialer, sagittaler und koronarer Schicht dargestellt. Der Kontrast wird manuell angepasst, um Lymphknoten besser identifizieren zu können. Es folgte eine Eingrenzung des zu segmentierenden Bildausschnitts mit Hilfe der Festlegung einer rechteckigen Region of Interest. Diese ist in Abbildung 2 durch das rote gestrichelte Rechteck gekennzeichnet und lässt die Software nur in diesem Bereich Berechnungen durchführen, wodurch Rechenleistung des Computers gezielter genutzt und der Segmentierungsvorgang beschleunigt werden kann.

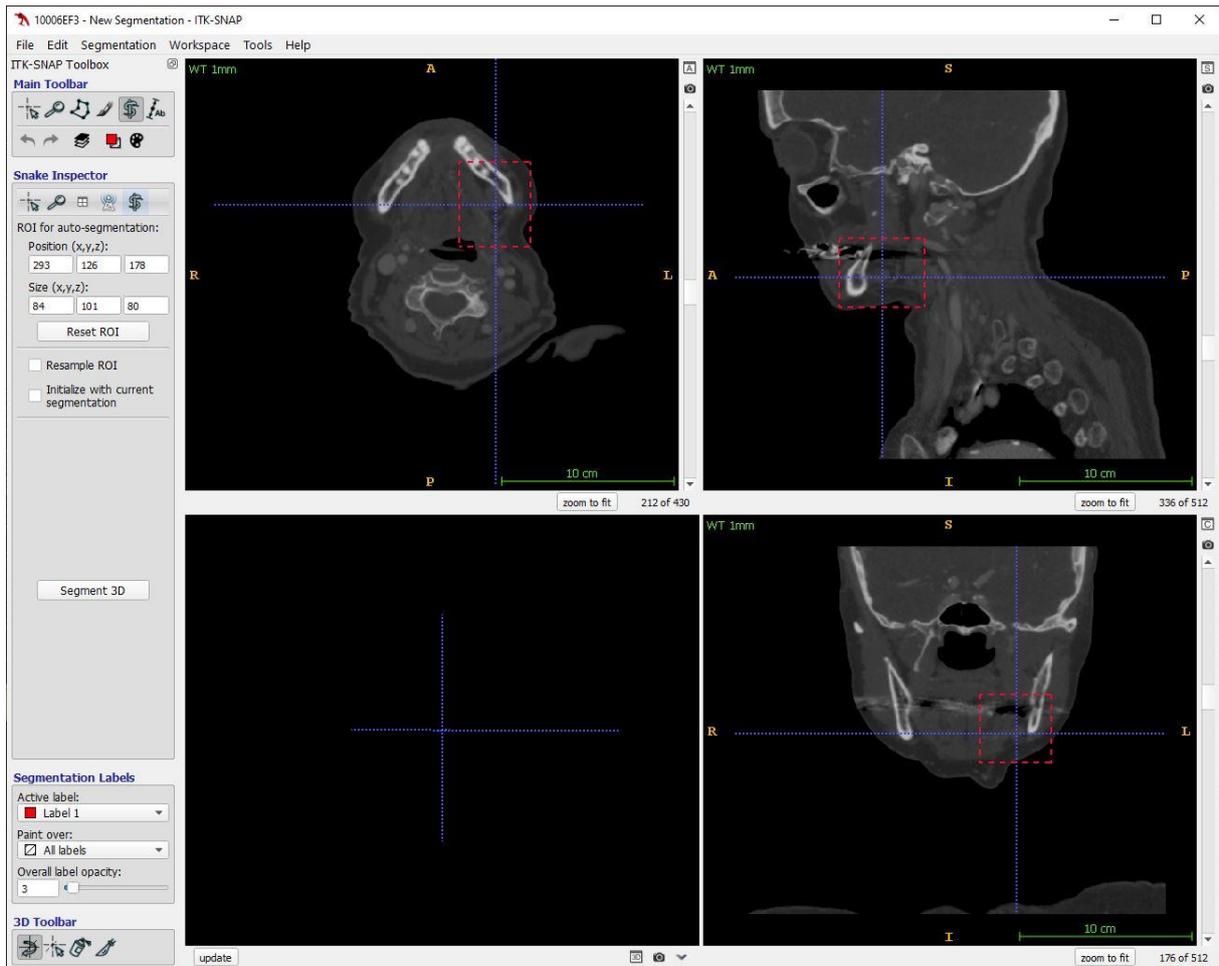


Abbildung 2: CT Datensatz in ITK-Snap. Rotes Rechteck: Region of Interest

Die semiautomatische Segmentierung beinhaltet zunächst die Einstellung des Thresholds. Durch die weiß-blaue Darstellung macht die Software direkt sichtbar, welche Bereiche gut erfasst werden können und welche Bereiche durch die Anpassung ausgespart werden. Es ist möglich, auch auf das Originalbild umzuschalten. Im Anschluss erfolgt das Erstellen von Seed Points über die Schaltfläche „add bubble“. Dafür wird mit dem Cursor ein Punkt im Zielbereich ausgewählt und ein Seed Point, dessen Größe manuell angepasst werden kann, an dieser Stelle erzeugt. Diese werden durch rote Punkte sichtbar (siehe Abbildung 3). Durch die Erstellung von Seed Points in verschiedenen Bereichen der zu segmentierenden Struktur kann der Segmentierungsvorgang stark beschleunigt werden, da von jedem Punkt aus ein Regionszuwachs stattfindet. Die Regionen treffen und vereinigen sich. Es können ebenfalls Bereiche einfacher segmentiert werden, die die Software nicht direkt hinzufügen würde, wie zum Beispiel inhomogene Bereiche innerhalb eines Lymphknotens mit zentraler Nekrose.

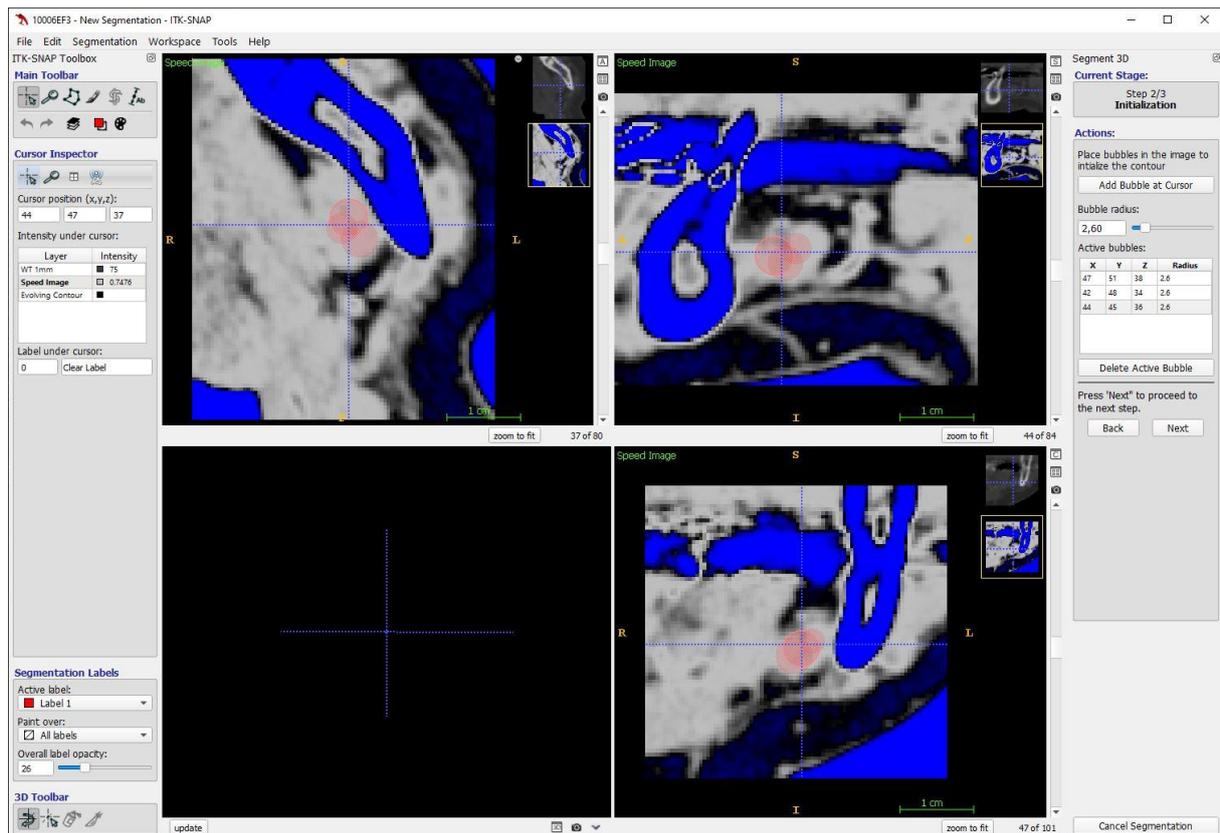


Abbildung 3: Setzen von Seed Points (rot) in ITK-Snap

Nach dem Erstellen mehrerer Seed Points erfolgt der Start der automatischen Segmentierung, die live den Zuwachs zu einer Region darstellt. Die Ausgangspunkte dieser wachsenden Region stellen die zuvor gesetzten Seed Points dar. Der Zuwachs kann live verfolgt und gestoppt werden. Je länger man dem Programm Zeit gibt, desto eher werden auch Voxel berücksichtigt, die vom Algorithmus erst nach längerer Zeit mit einbezogen werden oder über Umwege erreicht werden. Je mehr Voxel miteinander benachbart sind, die die gleichen Kriterien erfüllen, desto schneller erfolgt dessen Einbezug in die Segmentierung. Um die nachfolgende manuelle Anpassung möglichst gering zu halten, muss der richtige Zeitpunkt für das Ende der automatischen Segmentierung gefunden werden. Nach Abschluss der automatischen Segmentierung wird der Bereich durch Färbung der einbezogenen Strukturen kenntlich gemacht. Die manuelle Anpassung der Segmentierung in allen Bildschichten erfolgt im Anschluss. Diese kann von dem Programm auch mehrere Bildschichten gleichzeitig im Rahmen eines adaptiven Verfahrens erfassen. Das Volumen wird nach der Segmentierung automatisch vom Programm errechnet und in  $\text{mm}^3$  ausgegeben und in eine Tabelle übertragen. Das Programm gibt ebenfalls

ein 3D Bild des segmentierten Bereichs aus, welches durch eine Animation frei im Raum beweglich ist (siehe Abbildung 4, Bildausschnitt unten links).

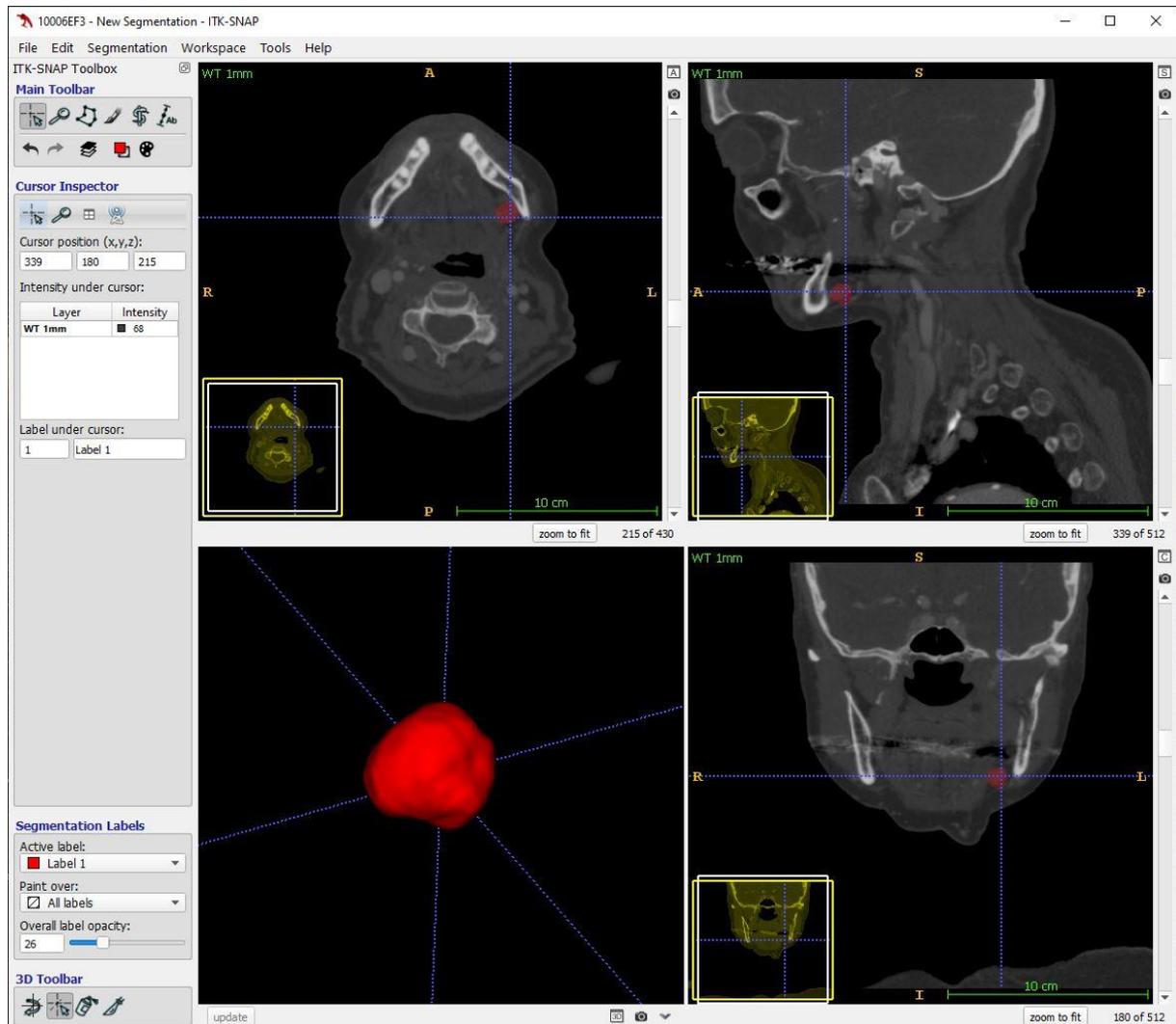


Abbildung 4: Segmentierter Lymphknoten (rot) in ITK-Snap

### 3.4.2. 3D Slicer

Die DICOM Daten der CT Untersuchung wurden in 3D Slicer importiert und in axialer, sagittaler und koronaler Schicht dargestellt. Der Kontrast wird manuell angepasst, um Lymphknoten besser identifizieren zu können. Im Bereich Segmentierung werden zwei Segmente erstellt. Das erste Segment stellt den später segmentierten Lymphknoten dar, das zweite Segment dient der Abgrenzung zum Umliegenden Gewebe. Es folgt das Setzen von Seed Points im Bereich des Lymphknotens für Segment eins. Dies geschieht durch Zeichnen im gewünschten Bereich und ist nicht auf einzelne Punkte beschränkt. Je nach Bedarf werden zusätzlich Seed Points für Segment zwei gesetzt, welches bei der Segmentierung mit Segment eins

konkurriert. Danach erfolgt die automatische Segmentierung. Bei der anschließenden manuellen Anpassung errechnet das Programm adaptiv die Hinzugefügten Markierungen auf mehrere Bildschichten um. Das Volumen wird nach der Segmentierung automatisch vom Programm errechnet und in  $\text{mm}^3$  ausgegeben und in eine Tabelle übertragen.

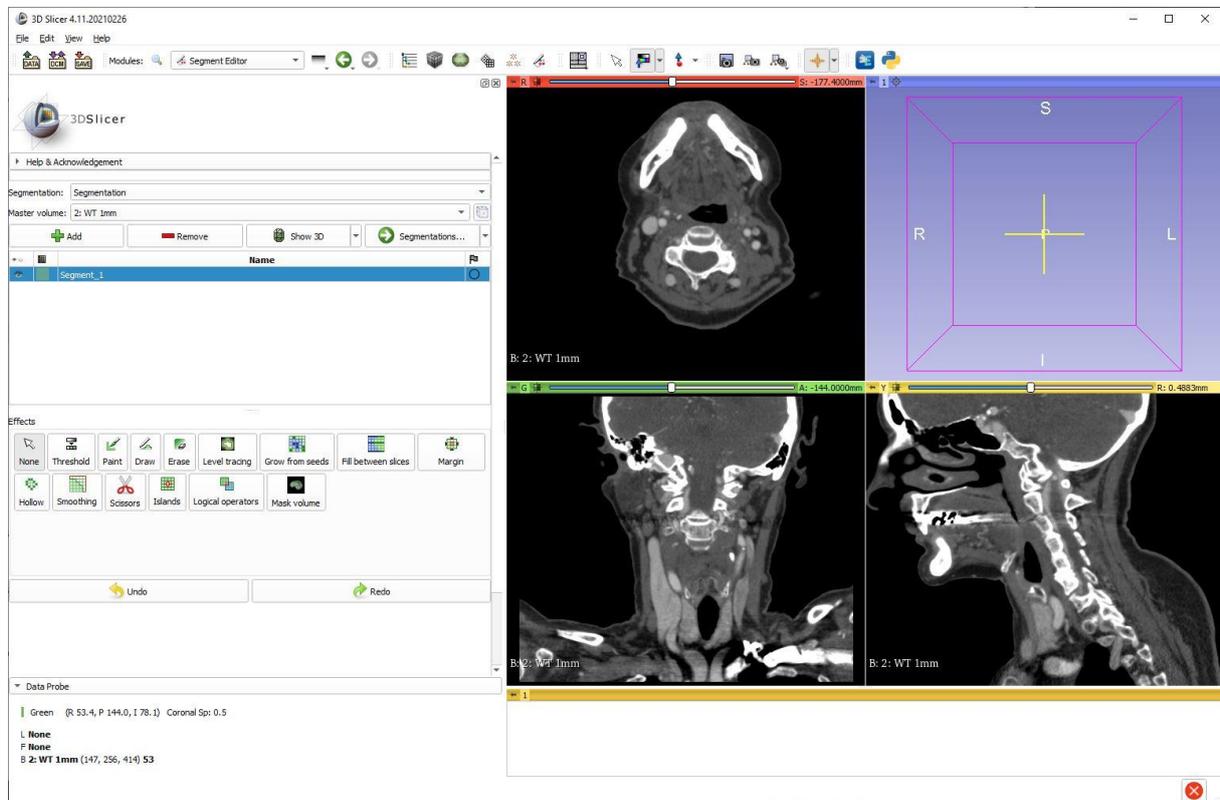


Abbildung 5: CT Datensatz in 3D Slicer

### 3.4.3. InVesalius

Die DICOM Daten der CT Untersuchung wurden in InVesalius importiert und in axialer, sagittaler und koronaler Schicht dargestellt. Der Kontrast wurde manuell angepasst, um Lymphknoten besser identifizieren zu können und abzugrenzen. Eine Maske wird erstellt, die die spätere Segmentierung beinhalten soll. Das Threshold wird optimal in Bezug auf den zu segmentierenden Lymphknoten eingestellt. Über den Menüpunkt „Region Growing“ kann das Ziel durch Pinselfunktion markiert werden. Damit die Segmentierung automatisiert abläuft ist es nötig, innerhalb der Maske auch einen Hintergrund festzulegen. Der Hintergrund entspricht dem Bereich, der nicht bei der Segmentierung berücksichtigt werden soll und ermöglicht die Abgrenzung zum Nachbargewebe. Wie auch beim Programm 3D Slicer sind Markierungen möglich, die als Seed Points dienen. Durch die Festlegung von Vordergrund und Hintergrund wird das Ziel segmentiert und in der Vorschau live angepasst. Um das korrekte Volumen

auszugeben muss die segmentierte Fläche erzeugt werden und es wird ein 3D Modell angezeigt. Das errechnete Volumen wird in  $\text{mm}^3$  ausgegeben und wurde anschließend in eine Tabelle übertragen.

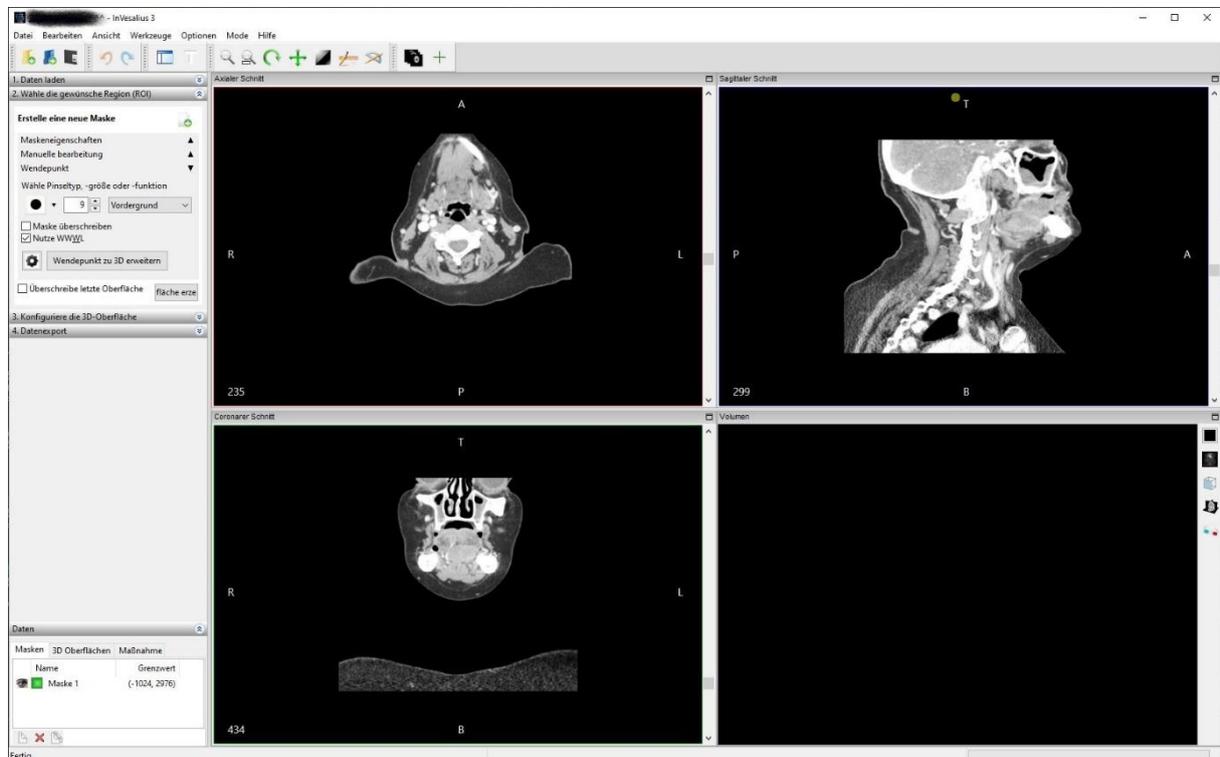


Abbildung 6: CT Datensatz in InVesalius (Patientenname geschwärzt)

### 3.5. Analyse der pathologischen Lymphknoten

Um das Volumen der pathologischen, cervikalen Lymphknoten unserer Patientengruppe zu bestimmen wurde das open-source Programm ITK-Snap genutzt (Penn Image Computing and Science Laboratory) (Yushkevich et al. 2006). Dieses zeigte während der Segmentierung im Vergleich zu den Programmen 3D Slicer und InVesalius aufgrund dem sehr einfachen Anwenden von einer Region of Interest und der schnellen Segmentierung klare Vorteile. Das Vorgehen bei der Segmentierung geschah analog zu der vorherigen Ausführung (siehe 3.4.1.).

### 3.6. Statistische Auswertung

Alle statistischen Ausführungen wurden mit dem Programm SPSS Version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Für diese wurden zuvor alle Voraussetzungen getestet sowie adäquate Korrekturen angewandt. Eine multivariante Analyse verglich die verschiedenen Segmentierungsprogramme.

Der Chi-Quadrat-Test kam zum Einsatz, um Beziehungen zwischen Einteilung und Rezidiven herzustellen. Ein p-Wert  $<0,05$  wird als signifikant bezeichnet. Die Abhängige Variable stellte das Rezidiv dar, die unabhängigen Variablen waren die klinisch pathologischen Parameter. Eine Kaplan-Meier Analyse wurde durchgeführt, um die Rezidive grafisch darzustellen. Ein zugehöriger Log-Rank-Test vergleicht die Kurven für N-Klassifizierung und Lymphknotenvolumen. Eine Cox-Regression wurde verwendet, um den Einfluss von Faktoren auf die Rezidivrate zu analysieren. Ein Cutoff Wert für das Lymphknotenvolumen wurde über eine ROC Kurve und den Youden Index ermittelt. Um die Daten zu erweitern wurde Bootstrapping mit  $B = 150$  Wiederholungen angewandt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

Es wurden 61 Männer und 39 Frauen inkludiert. Zum Diagnosezeitpunkt hatten die Patienten ein durchschnittliches Alter von 62,9 Jahren. Das mediane Alter lag bei 63 Jahren. Der jüngste Patient war 30, der Älteste 92 Jahre alt.

37 Patienten wurden mit N1, 14 Patienten mit N2a und 49 Patienten mit N2b klassifiziert. Den Status N3 erhielt keiner der Patienten.

Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum konnten bei 16 der Patienten festgestellt werden. Bei den restlichen 84 Patienten konnte im präoperativem CT kein extrakapsuläres Wachstum bei der Untersuchung der Lymphknoten festgestellt werden. Der zugehörige p-Wert in Bezug auf Lokalrezidive liegt bei 0,52.

Mit zentraler Nekrose einhergehende Lymphknoten wurden bei 39 der Patienten detektiert. Bei 61 Patienten konnte keine zentrale Nekrose ausgemacht werden. Der zugehörige p-Wert beträgt 0,008 und zeigt Signifikanz.

Der größte Kurzdurchmesser der befallenen Lymphknoten war bei 19 Patienten zwischen 3-6cm, bei 81 Patienten unter 3cm. Bei 70 Patienten konnten  $>2$  positive Lymphknoten nach unseren Kriterien in der Bildgebung ausgemacht werden. Dies entspricht 70% der Patienten.

Die nachträgliche histologische Einordnung ergab bei 5 Patienten ein gut differenziertes, bei 86 Patienten ein moderat differenziertes und bei 9 Patienten ein schlecht differenziertes Grading.

Das Durchschnittsvolumen der pathologischen Lymphknoten lag bei  $6,62\text{cm}^3$ , das mediane Lymphknotenvolumen lag bei  $5,41\text{cm}^3$ . Insgesamt bewegten sich die pathologischen Lymphknotenvolumen zwischen  $1,05\text{cm}^3$  und  $16,21\text{cm}^3$ .

Bei einem pathologischen Lymphknotenvolumen von über  $6,86\text{cm}^3$  waren 16 Patienten von einem Rezidiv betroffen. Bei kleinerem Volumen 4 Patienten. Der zugehörige p-Wert liegt bei  $<0,001$ .

Variable	Number of patients	Number of recurrences	p Value
Gender			0,014
Male	61	17	
Female	39	3	
Age			0,134
<Median	50	13	
>Median	50	7	
Pathologic N classification			0,001
N1	37	3	
N2a	14	5	
N2b	49	11	
Extracapsular spread			0,52
No	84	16	
Yes	16	4	
Central necrosis			0,008
No	61	7	
Yes	39	13	
Diameter			0,47
<3cm	81	13	
3-6cm	19	7	
Number of positive lymph nodes			0,275
<2	30	4	
>2	70	16	
Histological grading			0,141
Well	5	0	
Moderate	86	14	
Poor	9	5	
Nodal Volume			<0,001
<6.86 cm <sup>3</sup>	35	4	
>6.86 cm <sup>3</sup>	65	16	

Tabelle 1



Abbildung 7: CT Datensatz in axialer, sagittaler und koronarer Ausrichtung im Programm ITK-Snap.  
Lymphknoten im Fadenkreuz

Abbildung 7 zeigt im Fadenkreuz einen typisch auffälligen Lymphknoten in einer präoperativen CT Aufnahme eines Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom im linken Mundboden. Der durch das Fadenkreuz markierte und vergrößerte Lymphknoten mit 1,3cm im Kurzachsendurchmesser befindet sich retroangulär nahe der Vena jugularis interna im Level IIa auf der linken Seite. Die Kapsel ist intakt. Die Struktur ist rundlich und homogen. Es gibt keinen Hinweis auf zentrale Nekrose. Die Abgrenzung zum benachbarten Gewebe ist deutlich möglich. Ein Lymphknoten mit den hier beschriebenen Eigenschaften wird im präoperativen CT als auffällig bzw. verdächtig beschrieben. Durch die gute Abgrenzbarkeit ist er einfach und vergleichsweise schnell zu segmentieren, da die Grenzen durch den automatisierten Anteil der Software bei der Segmentierung gut erkannt werden können und die manuellen Anpassungen dadurch reduziert werden.

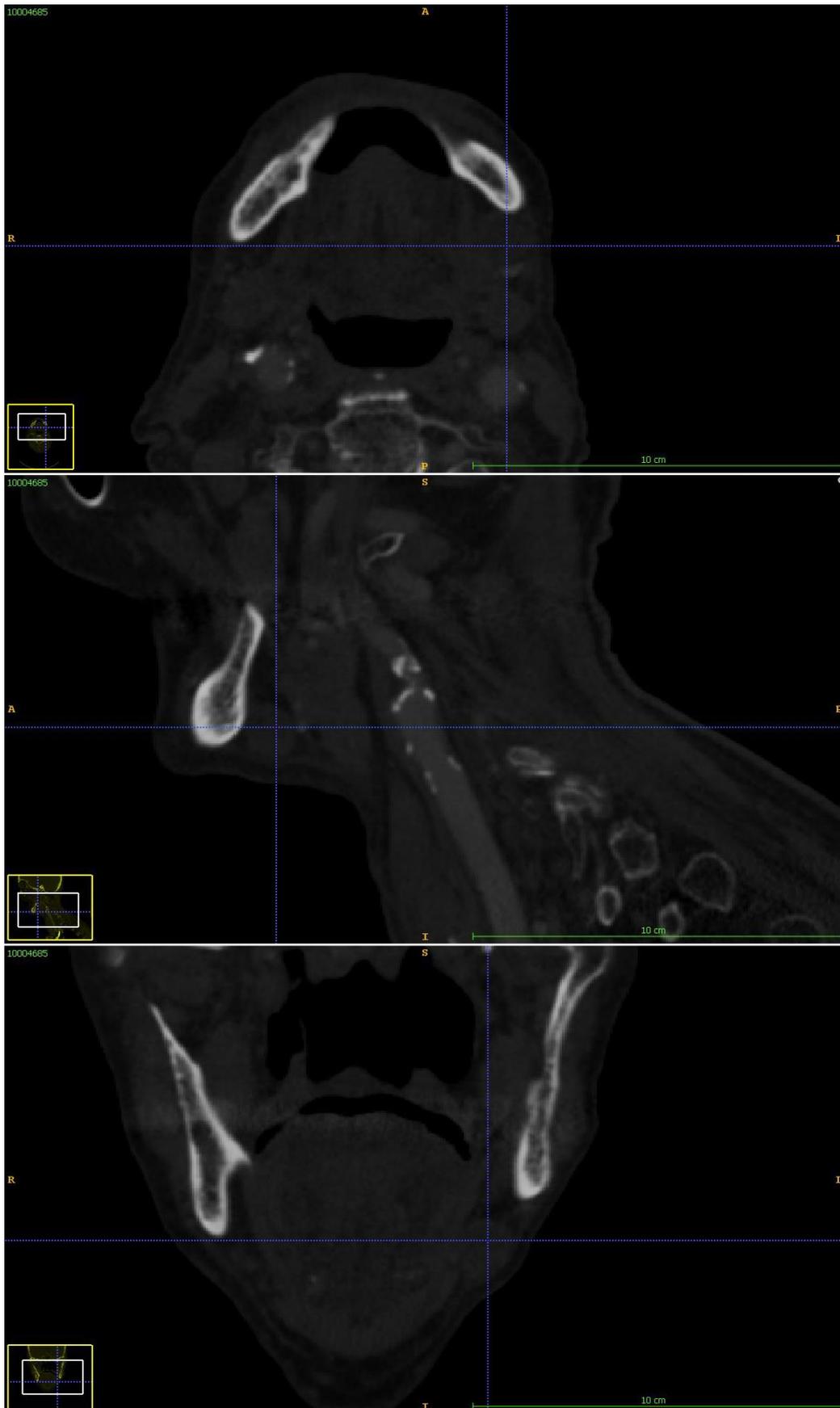


Abbildung 8: CT Datensatz in axialer, sagittaler und koronarer Ausrichtung im Programm ITK-Snap.  
Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum im Fadenkreuz

Abbildung 8 zeigt im Fadenkreuz einen auffälligen Lymphknoten auf der linken Seite im sub- und retromandibulären Bereich, der noch zum Level Ib gezählt werden kann bei einem Patienten mit linksseitigem Mundhöhlenkarzinom. In der axialen Ansicht ist der Übergang in die Zungenmuskulatur nicht klar abgrenzbar. Dieser Befund ist mit einer Lymphknotenmetastase, welche die laterale Zungenmuskulatur teilweise infiltriert vereinbar. Durch die nicht mehr intakte Kapsel zeigt der Lymphknoten extrakapsuläres Wachstum, welches mit einer schlechteren Prognose für den Patienten einhergeht. Bei der Segmentierung ist es nötig, den Lymphknoten manuell vom Nachbargewebe abzugrenzen. Der automatisierte Teil der Segmentierung kann die Abgrenzung nicht fehlerfrei wiedergeben und auch bei der manuellen Anpassung ist die Wahrscheinlichkeit für Fehler erhöht.

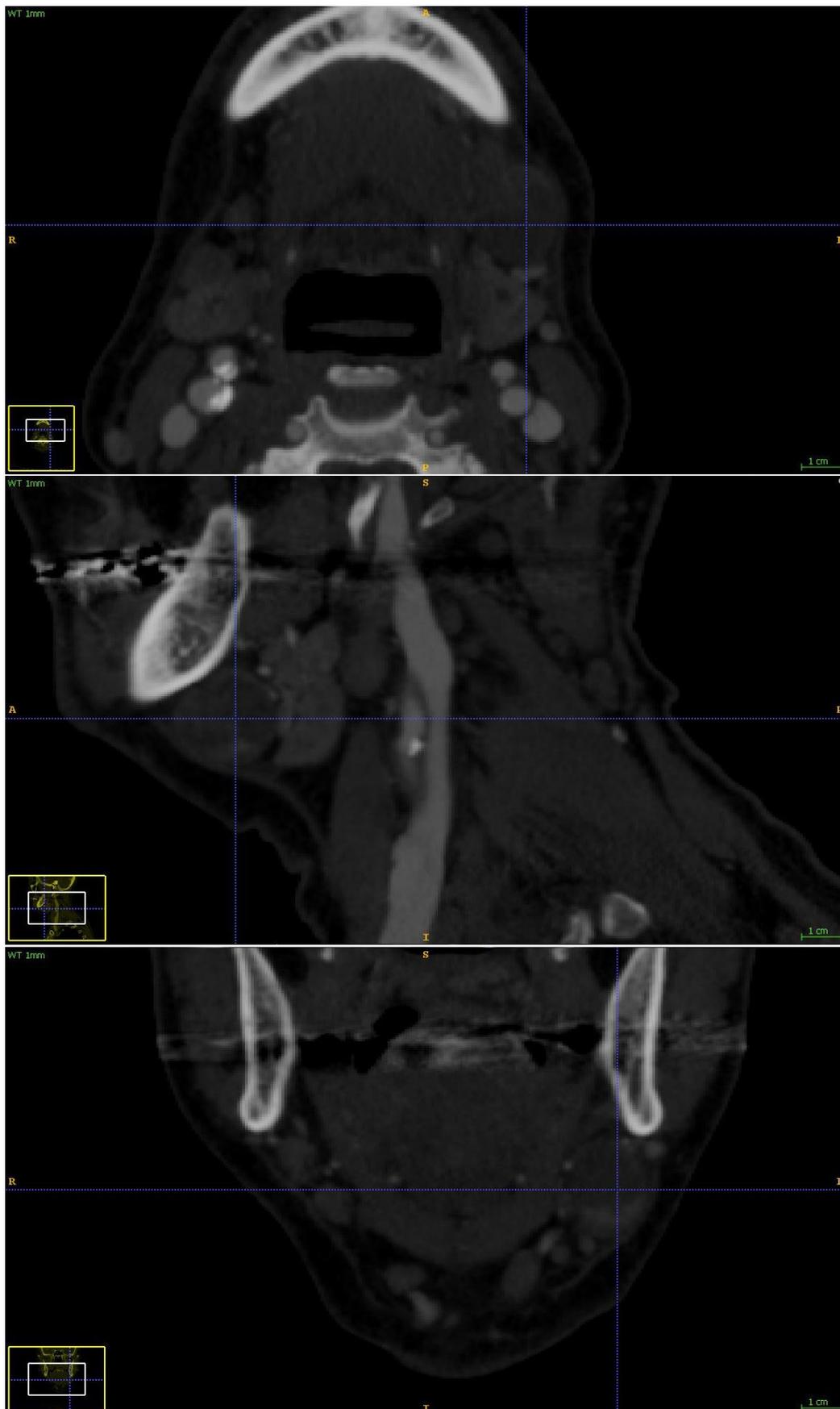


Abbildung 9: CT Datensatz in axialer, sagittaler und koronarer Ausrichtung im Programm ITK-Snap.  
Lymphknoten mit zentraler Nekrose im Fadenkreuz

Abbildung 9 zeigt einen inhomogenen, Kontrastmittel anreichernden, vergrößerten Lymphknoten submandibulär links. Der durch das Fadenkreuz markierte und in Level IIa befindliche Lymphknoten ist aufgrund seiner Inhomogenität stark suspekt dafür, von zentraler Nekrose betroffen zu sein. Die Kapsel ist intakt. Die Inhomogenität sorgt bei dem automatischen Anteil der Segmentierung für Probleme, da Bereiche fälschlicherweise abgegrenzt werden. Durch manuelle Anpassung ist eine korrekte Erfassung jedoch simpel.

### Statistische Analysen

Die N-Klassifikation war signifikant mit den lokoregionalen Rezidiven assoziiert ( $p=0,001$ ). Je höher die Eingruppierung in der N-Klassifikation der pathologisch veränderten Lymphknoten, desto höher war das lokoregionale Rezidivrisiko ( $p=0,008$ , Table 1). Lymphknoten mit zentraler Nekrose führten ebenfalls zu einer signifikanten Erhöhung des lokoregionalen Rezidivrisikos ( $p=0,008$ , Tabelle 1). Der maximale Durchmesser der pathologischen Lymphknoten war nicht signifikant assoziiert mit den lokoregionalen Rezidiven ( $p=0,47$ ). Lokoregionale Rezidive sind signifikant assoziiert mit dem Lymphknotenvolumen ( $p<0,001$ ).

Eine multivariante Analyse ergab, dass die N-Klassifikation ( $p=0,06$ ) und das Lymphknotenvolumen ( $p<0,001$ ) unabhängige Risikofaktoren für lokoregionale Rezidive darstellen.

Variable	Hazard ratio	Standard error	p Value	95% Confidence interval
N classification (N1/N2a vs. N2b)	0,332	0,397	0,06	0,152 - 0,723
Central necrosis (yes vs. no)	2,345	0,848	0,181	0,673 - 8,176
Volume (<6,86 vs >6,86)	20,926	0,749	<0,001	4,824 - 90,774

Tabelle 2

Der Youden Index und die Analyse der ROC-Kurve ergaben einen Cutoff Wert von  $6,86\text{cm}^3$ . Diese Ergebnisse sprechen für ein 20,9x höheres Risiko für lokoregionale Rezidive, wenn das Lymphknotenvolumen mit über  $6,86\text{cm}^3$  gemessen wird, als bei Patienten mit Lymphknotenvolumen unter diesem Wert.

### Vergleich der Software

Es wurde eine multivariante Analyse durchgeführt. Der Mauchly Test auf Sphärizität fällt unter Greenhouse-Geisser-Korrektur positiv aus. Die Tests der Innersubjekteffekte haben die zugehörigen Werte:  $F(1,34) = .360$ ,  $p=.589$   $\eta^2=.012$ . Der p Wert zeigt, dass keine signifikanten

Abweichungen zwischen den Berechnungen der genutzten Programme vorliegen. Die Effektstärke fällt aufgrund der Messanzahl gering aus.

#### **4.2. Fazit**

Die gewonnenen Daten zeigen trotz geringer Effektstärke, dass die eingesetzten Programme ITK-Snap, InVesalius und 3D Slicer allesamt für semiautomatische Segmentierungen von Lymphknoten geeignet sind, da es zwischen den Ergebnissen keine signifikanten Abweichungen gibt.

Zentrale Nekrose, extrakapsuläres Wachstum, pathologische N-Klassifikation und pathologisches Lymphknotenvolumen sind signifikant mit lokoregionalen Rezidiven von oralen Plattenepithelkarzinomen assoziiert. Ein Gesamtvolumen von pathologisch auffälligen, cervikalen Lymphknoten im präoperativem CT über  $6,86\text{cm}^3$  steht für ein hohes Risiko für lokoregionale Rezidive bei oralen Plattenepithelkarzinomen.

## 5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde erstmals gezeigt

- Vergleich der Software ITK-Snap, InVesalius, 3D Slicer bei der semiautomatischen Segmentierung von cervikalen Lymphknoten

Folgende Kernfragen wurden beantwortet

- Ermöglicht die Bestimmung des pathologischen Lymphknotenvolumens bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom eine gute Stratifikation in Hinblick auf lokoregionale Rezidive?
- Sollte die Segmentierung von Lymphknoten im Rahmen der TNM Klassifikation von Mundhöhlenkarzinomen in den klinischen Alltag einziehen?

### 5.1. Patientenkollektiv

Die Patientengruppe passt zu den Ergebnissen aus anderen Studien. Es erkrankten durchschnittlich mehr Männer, als Frauen an Mundhöhlenkarzinomen. Das Durchschnittsalter liegt in der Literatur zwischen 50 und 70 Jahren und passt zu dem Durchschnittsalter aus unserem Patientenkollektiv von 62,9 Jahren und dem ermittelten Median von 63 Jahren (Howaldt et al. 2000). Dies hängt sicherlich auch mit den Risikofaktoren und deren Konsum zusammen. Mit dem Konsum für Alkohol und Tabak werden mehr Männer als Frauen assoziiert, auch wenn die Gruppe der Frauen weiter aufschließt (Greaves 2014; Bratberg et al. 2016).

### 5.2. Semiautomatisches Segmentierungsverfahren

In dieser Arbeit wurde zunächst die semiautomatische Segmentierung von Lymphknoten in Kopf/Hals CTs durch drei verschiedene Open-Source Programme miteinander verglichen. ITK-Snap, Invesalius und 3D Slicer lieferten dabei insgesamt Ergebnisse mit hoher Korrelation. Die Ergebnisse weichen nicht signifikant voneinander ab.

Die vermessenen Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich stellen sich im CT neben vielen benachbarten Strukturen, wie Muskel, Drüsen und Gefäßen dar, welche eine ähnliche Dichte aufweisen (Sun et al. 2015). Je nachdem, wie gut der Lymphknoten von anderen Strukturen bildlich separiert werden kann, desto genauer oder ungenauer verläuft der automatische Teil der semiautomatischen Segmentierung und war Grund für den Verzicht auf komplett

automatische Segmentierung. Diese schien in kleinen Vorversuchen nicht genau genug und sehr fehleranfällig in Bezug auf die Abgrenzung der Strukturen bei enger Lagebeziehung.

Eine klare Abgrenzung vom Nachbargewebe lässt sich teilweise bereits bei der Einstellung des Thresholds in der Software erkennen. Je besser mit den Lymphknoten benachbarte Bereiche durch den Threshold abgegrenzt werden können, desto geringer fällt die manuelle Anpassung aus, da sich der Algorithmus der Programme auch am Threshold orientiert. Threshold wurde vor jeder Segmentierung individuell in der Software angepasst. Negativen Einfluss auf den automatischen Teil der Segmentierung hatte eine Inhomogenität der Lymphknoten sowie extrakapsuläres Wachstum. Die Inhomogenität tritt zum Beispiel bei Vorliegen von zentraler Nekrose auf und macht es den Programmen schwerer, den gesamten Lymphknoten automatisch zu erfassen. Der innere Bereich des Lymphknotens, der durch die zentrale Nekrose eine höhere Abweichung des Grauwerts besitzt, kann teilweise nicht von der Software erfasst werden und wird ausgespart. Eine nachträgliche manuelle Anpassung ist in diesem Fall einfach und schnell möglich, da das Hinzufügen des Inneren des Lymphknotens zur Segmentierung sehr simpel ist. Im Vergleich zur Gewebeabgrenzung zu den Nachbarstrukturen ist das Hinzufügen von inhomogenen Anteilen nicht so anfällig für Fehler. Ein Vergleich der beiden Situationen zeigen die Abbildungen 8 und 9.

Bei den genutzten Programmen erfolgt der automatische Anteil der Segmentierung anhand eines Region Growing Algorithmus. Dabei wählt man für das 3D Rendering in der Software einen oder mehrere Punkte oder Bereiche, welche als Startpunkte bzw. Startbereiche dienen und von deren Ursprung aus der Algorithmus ein Volumen anhand von Gemeinsamkeiten der benachbarten Voxel generiert. Zuvor ist es möglich, eine „Region of Interest“ festzulegen, um nicht den gesamten Bildausschnitt in die Berechnungen der Programme mit einbeziehen zu müssen. Durch diesen Vorgang kann die Rechenleistung des Computers gezielter genutzt und der Vorgang der Berechnung beschleunigt werden. Dieses Zeitersparnis machte sich vor allen bei dem Programm ITK-Snap deutlich bemerkbar. Aufgrund der einfachen Handhabung, der Zeitersparnis und dem vorherigen Einsatz bei anderen Studien wurde das Programm ITK-Snap für die weitere Analyse der pathologischen Lymphknoten genutzt (Safi et al. 2018). Die Zeitdauer einer Segmentierung ist besonders für den klinischen Alltag wichtig, wurde in dieser Arbeit jedoch nicht dokumentiert, um Fehler aufgrund von entstehendem Zeitdruck zu vermeiden. In Hinblick auf die mögliche routinemäßige Einbindung von Segmentierung im klinischen Alltag müssten weitere Studien zur Dauer von Segmentierungen erstellt werden.

Die Fähigkeiten und Einschränkungen des individuellen Untersuchers haben einen Einfluss auf das Ergebnis der Segmentierung. Das menschliche Sehen wird durch Lichtverhältnisse und die individuelle Farbwahrnehmung (inklusive Wahrnehmung von Graustufen) beeinflusst. Somit können selbst bei gleicher Qualifikation und Erfahrung zwei unterschiedliche Untersucher allein durch die Unterschiede bei der Farbwahrnehmung zu verschiedenen Ergebnissen bei der Abgrenzung von Lymphknoten zum Nachbargewebe kommen, wenn die Situationen komplex sind. Dies führt dazu, dass die semiautomatische Segmentierung ein subjektives Verfahren darstellt (Lo Giudice et al. 2020). Die ausschließlich manuelle Segmentierung, bei der der Untersucher Schicht für Schicht die Grenzen der zu untersuchenden Struktur festlegt, stellt eine noch subjektivere Methode dar, die zusätzlich zeitaufwändiger ist (Vallaeyts et al. 2015). Die vollautomatische Segmentierung hingegen ist schnell und objektiver, aber besitzt auch die höchste Rate an Abweichungen gegenüber dem tatsächlichen Wert (Vallaeyts et al. 2015). Um einen Kompromiss zwischen Zeitersparnis sowie Reliabilität und damit Möglichkeit für einen klinischen Einsatz gerecht zu werden, haben wir uns bei unseren Untersuchungen für das semiautomatische Verfahren entschieden. Wie auch bei der herkömmlichen 2D Beurteilung der CTs beeinflusst der Untersucher das spätere Volumen durch sein subjektives Mitwirken. Die Verantwortung besteht darin, dass der Untersucher die weitere Behandlungsprozedur aufgrund des radiologischen Befundes beeinflusst.

Durch die fortschreitende Einbindung von künstlicher Intelligenz und maschinellem Lernen beim Erkennen von Strukturen wie zum Beispiel Lymphknoten wird die automatische Segmentierung in der Zukunft an Bedeutung gewinnen (Gao et al. 2019). Dadurch kann die subjektive Beurteilung durch den Untersucher weiter minimiert und das Ergebnis objektiver werden. Ebenfalls würden die vergleichsweise zeitaufwendigen Anpassungsprozesse bei der semiautomatischen Segmentierung weiter reduziert werden.

### **5.3. Lymphknoten**

Für das Bestimmen des pathologischen, cervikalen Lymphknotenvolumens wurden Lymphknoten segmentiert, die im präoperativem CT einen Kurzachsendurchmesser über 1cm betragen, zentrale Nekrose aufwiesen oder extrakapsuläres Wachstum zeigten. Im klinischen Alltag werden cervikale Lymphknoten ab 1cm Kurzachsendurchmesser bezüglich der Größe als auffällig bezeichnet.

In der Literatur finden sich teilweise differenziertere Ansichten. Die Lokalisation der Lymphknoten kann nach einigen Autoren Einfluss auf die Größe nehmen, ab der ein Lymphknoten als verdächtig eingeordnet wird. Für retropharyngeale Lymphknoten gilt bei differenzierter Betrachtung teilweise bereits ein Kurzachsendurchmesser von >5mm und ein maximaler Durchmesser >8mm als abnormal. Lymphknoten im Level I und II hingegen gelten erst ab einem Kurzachsendurchmesser von >11mm und einem maximalen Durchmesser von >15mm als abnormal. Bei allen anderen cervikalen Lymphknoten bleibt ein Durchmesser von >1cm, um sie als auffällig zu gruppieren, ohne Berücksichtigung des Kurz- oder Längsachsdurchmessers (Forghani et al. 2015).

Es kann ebenfalls eine Gruppierung (auch Clustering genannt) von drei oder mehr Lymphknoten trotz Kurzachsendurchmesser unter 1cm auf der drainierenden Seite des Tumors verdächtig sein (Kelly und Curtin 2017).

Histologisch zeigen sich einige metastatisch befallene Lymphknoten bei einem Durchmesser unter 1cm (Torabi et al. 2004). Man kann davon ausgehen, dass über 30% der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom okkulte Lymphknotenmetastasen besitzen und die befallenen Lymphknoten somit einen kleineren Durchmesser als 1cm aufweisen (Teichgraber und Clairmont 1984). Okkulte Lymphknotenmetastasen treten laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2019 auch bei bestrahlten Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen zu 16,2 % auf (Finegersh et al. 2020). Dies zeigt, dass nur die Größe einzelner Lymphknoten keinen sicheren Rückschluss darauf zulässt, ob sie von Tumorzellen befallen sind oder nicht. So könnte man zu dem Schluss kommen, dass eine Prognose anhand der im präoperativem CT als befallenen klassifizierten Lymphknoten nicht aussagekräftig sein könnte. Mehrere Studien zeigen jedoch, dass die Einordnung der Lymphknoten trotzdem nach wie vor ein wichtiger Parameter für die Prognose der Patienten ist (Lodder et al. 2012; Jacobi et al. 2018; Arun et al. 2021). Durch das wahrscheinliche Vorliegen von okkulten Lymphknotenmetastasen bei ca. jedem Dritten Patienten müsste das tatsächliche Volumen der betroffenen Lymphknoten eher höher, als der berechnete Wert liegen. Andererseits könnten auch fälschlicherweise Lymphknoten eingeschlossen worden sein, die nur reaktiv vergrößert waren und gar nicht durch Tumorzellen infiltriert wurden. Diese Situation sind zu bedenken und stehen dafür, dass die Ergebnisse jeweils Annäherungen an den wirklichen Wert sind.

#### 5.4. Vergleich der Programme

Es konnten keine signifikanten Abweichungen zwischen den Programmen ITK-Snap, InVesalius und 3D Slicer bei der Segmentierung von Lymphknoten festgestellt werden ( $p > 0,005$ ).

Die Effektstärke fällt mit  $\eta^2 = .012$  gering aus. Dies ist auf die kleine Stichprobe von  $n = 30$  zurückzuführen. Man kann jedoch davon ausgehen, dass sich die Effektstärke bei einer Anzahlerhöhung der segmentierten Lymphknoten ebenfalls erhöhen würde. Das Potential der Programme wurde auch bereits in anderen Studien gezeigt.

In einer Studie aus dem Jahr 2020 wurden ebenfalls die von uns genutzten Programme miteinander bei der Segmentierung verglichen. Die Autoren konnten keine signifikanten Abweichungen beim semiautomatischen Verfahren bei der Segmentierung von Mandibulae feststellen. Im Vergleich zu unserer Arbeit wurden 20 Zielgebiete bei Patienten auf der Grundlage von DVT Datensätzen miteinander verglichen (Lo Giudice et al. 2020). Der Einsatz von einem DVT Gerät ist für die Segmentierung von Knochen sicherlich geeignet, hat aber bei der Darstellung von Weichgewebe im Vergleich zu einem herkömmlichen CT eine schlechtere Darstellung und wäre somit für unsere Untersuchung unpassend (Lechuga und Weidlich 2016). Dennoch zeigt die Studie, dass die Programme in der Qualität der Segmentierung miteinander vergleichbar sind.

InVesalius konnte sich in einer weiteren Studie zur Segmentierung von Mandibulae mit Hilfe von DVTs beweisen (Poleti et al. 2016).

In einer anderen Untersuchung wurde die Software ITK-Snap gegenüber manueller Segmentierung bei Lungentumoren verglichen. Dabei lieferte ITK-Snap bei der Segmentierung in CT Aufnahmen akkurate und reproduzierbare Ergebnisse inklusive einer fünffachen Zeiterparnis gegenüber manueller Segmentierung (Besson et al. 2018).

Bei einer weiteren Untersuchung wurden unter anderen die Bedienbarkeit und Dauer von Segmentierungssoftware in MRTs miteinander verglichen. Darunter auch ITK-Snap und 3D Slicer. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass ITK-Snap die beste Benutzerfreundlichkeit besaß und auch bei der Segmentierungszeit mit am besten abschnitt (Virzi et al. 2020). 3D Slicer hingegen wurde vor allem für die vielen verfügbaren Erweiterungen und Anpassungsmöglichkeiten gelobt. Auch wenn das Volumen und die Genauigkeit der Segmentierungen nicht miteinander verglichen wurden zeigt diese Untersuchung, dass sich ITK-Snap auch im Bereich der Bedienbarkeit und Zeiterparnis positiv darstellt, was bei einem regelmäßigen klinischen Einsatz wichtige Parameter sind. Auch wir haben uns aufgrund der einfachen Nutzbarkeit für ITK-

Snap entschieden, um das pathologische Lymphknotenvolumen von 100 Patienten zu segmentieren.

### **5.5. Orale Plattenepithelkarzinome**

Ein wichtiger prognostischer Faktor für die Patienten ist der TNM Status. Die absolute 5 Jahres Überlebensrate bleibt trotz Fortschritten in den letzten Jahrzehnten bei unter 50% (Jemal et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass typische Prognosefaktoren für das Überleben bei oralem Plattenepithelkarzinomen das Alter, Komorbiditäten, Resektionsgrenzen, Alkoholkonsum, T- und N-Status sowie die Invasion von Gefäßen und Nerven darstellen (Zanoni et al. 2019). Durch die präoperative CT Diagnostik im Rahmen des Tumorstaging kann man differenzierte Aussagen zu Lymphknoten treffen. Speziell extrakapsuläres Wachstum oder zentrale Nekrose lassen auf eine pathologische Veränderung schließen (Forghani et al. 2015; Zanoni et al. 2019).

Im systematischen Review von Lodder et al. (2012) wird aufgezeigt, dass das Lymphknotenvolumen im Vergleich zum maximalen Durchmesser der Lymphknoten in Hinsicht auf eine Prognose überlegen ist. Es existieren jedoch einige Unterschiede zwischen den inkludierten Studien. Die untersuchten Studien unterscheiden sich unter anderen bei der Berechnung des Volumens. Die Autoren verwendeten zur Volumenberechnung verschiedene Methoden. Neben dem Multiplizieren der Fläche von einzelnen Schichten werden auch sphärische, zylindrische oder ellipsoide Formeln verwendet. Ein weiterer Unterschied stellt der beobachtete Zeitraum dar. Die Zeiträume der Nachbeobachtung reichen von 2 – 5 Jahren und umfassen teilweise unterschiedliche Rezidivformen (Lodder et al. 2012). Es konnte bereits gezeigt werden, dass die semiautomatische Segmentierung durch ITK-Snap der Volumenberechnung durch Software in der Genauigkeit überlegen ist (Kauke et al. 2018). Daher sollte beim Betrachten von anderen Studien immer auf die Methoden für die Volumenberechnung geschaut werden und eine manuelle oder semiautomatische Segmentierung dem einfachen Einsatz von Formeln mehr Bedeutung zugeschrieben werden.

Eine pathologische N-Klassifikation im Rahmen des Stagings zeigte auch bei uns eine Signifikanz für lokoregionale Rezidive. Die Rezidivwahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl der pathologisch veränderten Lymphknoten, die ausgemacht werden können. Der maximale Durchmesser der pathologisch ausgemachten Lymphknoten im präoperativem CT war nicht signifikant assoziiert mit lokoregionalen Rezidiven ( $p=0,47$ ). Dies war nicht unbedingt zu erwarten, jedoch beschreiben mehrere Autoren, dass der maximale Lymphknotendurchmesser nicht gut

geeignet sei, um das Rezidivrisiko zu prognostizieren (Ljumanovic et al. 2006; Vergeer et al. 2006; Lodder et al. 2012).

Einer besonderen Bedeutung kommen Lymphknoten zu, bei denen extranodales Wachstum oder zentrale Nekrose ausgemacht werden können. Ein typisches Zeichen für zentrale Nekrose ist eine hypodense Struktur im Inneren des Lymphknotens und Inhomogenität. Extranodales Wachstum liegt vor, wenn die Grenzen des Lymphknotens nicht mehr klar vom Nachbargewebe abgegrenzt werden können und dieses vom Tumor infiltriert wird. Vergeer et al. (2006) zeigten bereits, dass extranodales Wachstum, zentrale Nekrose und das Lymphknotenvolumen im CT mit der Prognose von Rezidiven assoziiert sind. Eine Erklärung für die schlechte Prognose bei zentraler Nekrose können hypoxische Tumorzellen sein, die sich weder besonders chemo- noch strahlensensibel zeigen und sich im Bereich der Nekrose bei schlechter Perfusion befinden (Munck et al. 1991). Ältere Studien zu negativer Prognose bei extranodalem Wachstum bei Lymphknoten stützen sich auf den postoperativen histopathologischen Befund (Woolgar et al. 1995; JT Johnson et al. 1996). Neuere Studien beurteilen nach dem radiologischen Befund. Vergeer et al. (2006) stufen in Ihrer Studie mit 79 Patienten die Lymphknoten ebenfalls radiologisch ein und fanden eine Signifikanz zwischen Rezidivfreiheit der Lymphknoten und extranodalem Wachstum, jedoch keine Signifikanz zwischen extranodalem Wachstum und Rezidivfreiheit des Tumors. Dies führten sie auf die niedrige Anzahl der beobachteten Patienten zurück. Ziel sollte es sein, die Prognose schon präoperativ zu verbessern, daher wurde auch in dieser Studie nur die präoperative Einschätzung berücksichtigt.

Einige Autoren verwenden zur Beurteilung von Lymphknoten den „Solbiati-Index“, welcher das Verhältnis von Längs- zu Kurzdurchmesser eines Lymphknotens darstellt. Wenn dieser Wert gleich oder kleiner als 2 ist, spricht dies für eine eher rundliche Form des Lymphknotens und sei eher als suspekt zu werten (Solbiati 1998). Der Kehrwert ist in der Literatur ebenso vertreten und wird mit S/L-ratio ab 0,5cm als suspekt gewertet (Lyshchik et al. 2007). Allerdings sollte der runden Form nicht ein allzu hoher Stellenwert in der Beurteilung beigemessen werden, da submandibuläre und parotidale Lymphknoten typischerweise physiologisch eine runde Form aufweisen können (Ying et al. 1996; Ying et al. 2014).

Es gibt mehrere Autoren, die extranodales Wachstum von Lymphknoten anhand eines CTs untersucht haben (Yousem et al. 1992; Woolgar et al. 1995). Hierbei zeigte sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 60 – 78% (Vergeer et al. 2006). Diese Ergebnisse sprechen für eine gute Detektierbarkeit in der Bildgebung. Andererseits tritt ein extranodales

Wachstum auch bei ca. 23% der Lymphknoten auf, die in ihrer Größe einen Durchmesser <1cm besitzen (Som 1987; Ljumanovic et al. 2006). Da unauffällige Lymphknoten <1cm als nicht pathologisch eingestuft wurden, musste auch bei kleineren Lymphknoten genau auf extranodales Wachstum geachtet werden, um diese nicht zu übersehen. In einer weiteren Studie zu Lymphknotenmetastasen zeigten die Autoren, dass 34% der untersuchten, physiologischen Lymphknoten ein gleiches oder größeres Volumen im Vergleich zur kleinsten Lymphknotenmetastase aufwiesen (Kim et al. 2016). Bei diesen Fällen wird deutlich, dass der Untersucher Acht geben muss, keinen suspekten Lymphknoten zu übersehen, aber die Bestimmung ohne histologische Untersuchung fehlerbehaftet ist.

Bei der Berechnung des Lymphknotenvolumens werden zwar alle suspekten Lymphknoten erfasst, jedoch beeinflussen diese das Gesamtvolumen aller als pathologisch eingestuften Lymphknoten unterschiedlich. Dies könnte ein Nachteil des Verfahrens sein, nur das Volumen zu berücksichtigen, da gerade das extranodale Wachstum einen wichtigen Prognosefaktor darstellt. In unserer Untersuchung war das extranodale Wachstum eine signifikante Variable für lokoregionale Rezidive. Dieses kann auch bei Lymphknoten kleiner Größe auftreten und beeinflusst das pathologische Gesamtvolumen daher nur gering. Ljumanovic et al. (2006) stufen das extranodale Wachstum von Lymphknoten sogar als wichtigsten Parameter ein, um eine Fernmetastasierung zu prognostizieren. Bei ihrer Arbeit berücksichtigen sie jedoch die Freiheit von Fernmetastasierung innerhalb von zwei Jahren nach der Behandlung und nicht die lokalen Rezidive. Außerdem wurden bei der Studie zum Großteil Oropharynx- und Larynxkarzinome betrachtet, welche eine höhere Rate von Fernmetastasierungen aufweisen als orale Plattenepithelkarzinome (Spector et al. 2001). Somit lässt sich durch die Studie von Ljumanovic et al. keine genaue Aussage dazu treffen, ob auch in Bezug auf die lokale Rezidivrate von oralen Plattenepitheltumoren das extranodale Wachstum der wichtigste Parameter sein kann.

Größeres Lymphknotenvolumen in der CT Diagnostik führt zu einem höheren Risiko für zentrale Nekrose von Lymphknoten und damit auch zu einer schlechteren Prognose für das Überleben (Tsou et al. 2006). Ebenso führen gut differenzierte Tumorzellen zu größeren Tumolvolumen (Tsou et al. 2006). Diese Aussagen unterstützen die Bedeutung des Volumens bei der Prognose.

Die weitere Differenzierung von Tumoren nach der Ausprägung von molekularen Faktoren gewinnt in der Onkologie immer weiter an Bedeutung. Es können bereits viele Subtypen des

oralen Plattenepithelkarzinoms unterschieden werden (Woolgar und Triantafyllou 2009). So fließen der HPV Status und weitere Subgruppierungen wie die Ausprägung von speziellen Onkogenen mit in die Therapieempfehlung und der Prognose ein (Leemans et al. 2011). Einzelne Faktoren können dabei große Unterschiede in der Prognose darstellen, wie es zum Beispiel die Ausprägung von dem Glykoprotein Podoplanin zeigt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die 5-Jahres-Überlebensrate bei Tumoren ohne Podoplaninexpression (80%) im Vergleich zu starker Podoplaninexpression (15%) stark reduzierte (Kreppel et al. 2011). Somit ergeben sich wichtige Eigenschaften von Tumoren, die in Hinblick auf die Prognose des betroffenen Patienten zu berücksichtigen sind. Die differenzierte Tumorentität sollte zusammen mit dem etablierten Tumorstaging zu einer personalisierten Prognose und Therapieempfehlung führen (Ang et al. 2010). Somit werden die etablierten Klassifizierungen von Tumoren erweitert, auch wenn die Größe von Tumor und Lymphknoten weiterhin ein zentraler und wichtiger Bestandteil sind.

In der aktuellen TNM Klassifikation wird das Level N3 erreicht, wenn ein Lymphknoten von über 6cm Durchmesser ausgemacht werden kann. In unserer Studie war dies bei keinem Lymphknoten der Fall. Auch in Arbeiten von unterschiedlichen Autoren sind solch große Lymphknoten eine Seltenheit. Verschiedene Studien bestätigen die Rarität von N3 Einstufungen (Kreppel et al. 2013; Li et al. 2013). Eine Anpassung der Klassifikation mit feineren Abstufungen könnte sich als sinnvoll erweisen.

Die Segmentierung könnte in Zukunft vermehrt genutzt und dadurch auch an klinischer Bedeutung gewinnen. Eine Einstufung, die das Lymphknotenvolumen mit einbezieht, könnte eine Aufwertung zum aktuellen TNM-Staging und damit auch die Möglichkeit zu einer genaueren Prognose darstellen.

## **5.6. Cutttoff Wert**

Yuan et al. (2017) führten eine Studie zur Aussagekraft von Lymphknotenvolumen bei Tumoren im Nasopharynx durch. Dabei fanden sie heraus, dass das Lymphknotenvolumen der entscheidende Risikofaktor sowohl für das Gesamtüberleben als auch die Zeit bis zum möglichen Rezidiv ist. Ab einem Lymphknotenvolumen von  $10\text{cm}^3$  steige das Risiko für regionale Rezidive. Die Daten zeigen eine regionale Rezidivfreiheit von 5 Jahren bei einem pathologischen Lymphknotenvolumen  $<10\text{cm}^3$  von 96,3%.

Zhang et al. (2016) errechneten in ihrer Studie einen Cutoff Wert zum Lymphknotenvolumen für erhöhtes Risiko zur Fernmetastasierung eines Nasopharynxkarzinoms von  $6,65\text{cm}^3$ . Dies ist interessant, da unser Cutoff Wert bei  $6,86\text{cm}^3$  liegt und dem Ergebnis von Zhang et al. damit sehr nahe kommt. Zwar bezieht sich dieser nicht auf die Fernmetastasierung, sondern auf das lokale Rezidiv, jedoch beeinflussen diese Werte in beiden Studien die Prognose der Patienten deutlich. Wieso der Wert von Yuan et al. so viel höher liegt, ist nicht klar.

### **5.7. Fazit**

Diese Arbeit zeigt, dass die eingesetzte Software (ITK-Snap, InVesalius, 3D Slicer) zuverlässige Ergebnisse bei der semiautomatischen Segmentierung von Lymphknoten liefert. Das segmentierte Lymphknotenvolumen von pathologisch auffälligen cervikalen Lymphknoten bei oralen Plattenepithelkarzinomen kann im Vergleich zur N-Klassifikation eine genauere Risikostratifikation ermöglichen.

Aufgrund der Ergebnisse kann eine Volumenbestimmung der Lymphknoten als sinnvoll eingestuft werden und wird in Zukunft durch die Weiterentwicklung der Software und in Verbindung mit KI vermutlich weitere Fortschritte machen. Dies könnte schnelle, vollautomatisierte Segmentierungen ermöglichen, was zu einer besseren Aussage zur Prognose eines Patienten bei geringem Zeitaufwand führen würde. Weitere Untersuchungen mit Einbezug der Dauer einer Segmentierung sollten angefertigt werden, da die Zeit ein wichtiger Faktor für die alltägliche Anwendung darstellt. Ein Einzug in die etablierte TNM Klassifikation wäre bei weiterhin positiven Ergebnissen und fortschreitender Automatisierung denkbar.

## 6. Literaturverzeichnis

- Adams S, Baum R P, Stuckensen T, Bitter K, & Hor G. (1998). Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med*, 25(9), 1255-1260.
- Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Dal Maso L, Talamini R, Levi F, Negri E, Rodriguez T, & La Vecchia C. (2004). Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol*, 40(9), 904-909.
- American Thyroid Association Surgery Working G, American Association of Endocrine S, American Academy of O-H, Neck S, American H, Neck S, Carty S E, Cooper D S, Doherty G M, Duh Q Y, Kloos R T, Mandel S J, Randolph G W, Stack B C, Jr., Steward D L, Terris D J, Thompson G B, Tufano R P, Tuttle R M, & Udelsman R. (2009). Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*, 19(11), 1153-1158.
- Ang K K, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D I, Nguyen-Tan P F, Westra W H, Chung C H, Jordan R C, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman C C, Redmond K P, & Gillison M L. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 363(1), 24-35.
- Arun I, Maity N, Hameed S, Jain P V, Manikantan K, Sharan R, & Arun P. (2021). Lymph node characteristics and their prognostic significance in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 43(2), 520-533.
- Bano N, Yadav M, Mohania D, & Das B C. (2018). The role of NF-kappaB and miRNA in oral cancer and cancer stem cells with or without HPV16 infection. *PLoS One*, 13(10), e0205518.
- Besson F L, Henry T, Meyer C, Chevance V, Roblot V, Blanchet E, Arnould V, Grimon G, Chekroun M, Mabilille L, Parent F, Seferian A, Bulifon S, Montani D, Humbert M, Chaumet-Riffaud P, Lebon V, & Durand E. (2018). Rapid Contour-based Segmentation for (18)F-FDG PET Imaging of Lung Tumors by Using ITK-SNAP: Comparison to Expert-based Segmentation. *Radiology*, 288(1), 277-284.
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, Pignon J P, & group M-C C. (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*, 100(1), 33-40.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang K K, Saunders M, Bernier J, Horiot J C, Le Maitre A, Pajak T F, Poulsen M G, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay J H, Pinto L H, Fallai C, Fu K K, Sylvester R, Pignon J P, Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of H, & neck Collaborative G. (2006). Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*, 368(9538), 843-854.
- Bratberg G H, S C W, Wilsnack R, Havas Haugland S, Krokstad S, Sund E R, & Bjorngaard J H. (2016). Gender differences and gender convergence in alcohol use over the past three decades (1984-2008), The HUNT Study, Norway. *BMC Public Health*, 16, 723.
- Cao M, Yuan H, Daniyal M, Yu H, Xie Q, Liu Y, Li B, Jian Y, Peng C, Tan D, Peng Y, Choudhary M I, Rahman A U, & Wang W. (2019). Two new alkaloids isolated from traditional Chinese medicine Binglang the fruit of *Areca catechu*. *Fitoterapia*, 138, 104276.
- Carvalho L E, Sobieranski A C, & von Wangenheim A. (2018). 3D Segmentation Algorithms for Computerized Tomographic Imaging: a Systematic Literature Review. *J Digit Imaging*, 31(6), 799-850.
- Castellsague X, Quintana M J, Martinez M C, Nieto A, Sanchez M J, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, & Bosch F X. (2004). The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*, 108(5), 741-749.
- Chung M K, Do I G, Jung E, Son Y I, Jeong H S, & Baek C H. (2012). Lymphatic vessels and high endothelial venules are increased in the sentinel lymph nodes of patients with oral squamous cell carcinoma before the arrival of tumor cells. *Ann Surg Oncol*, 19(5), 1595-1601.

- Coatesworth A P, & MacLennan K. (2002). Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck*, 24(3), 258-261.
- Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, Giuliana G, Campisi G, & Panzarella V. (2019). Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. *Front Physiol*, 10, 1476.
- Duncan W, MacDougall R H, Kerr G R, & Downing D. (1996). Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol*, 41(3), 203-207.
- Elashoff D, Zhou H, Reiss J, Wang J, Xiao H, Henson B, Hu S, Arellano M, Sinha U, Le A, Messadi D, Wang M, Nabili V, Lingen M, Morris D, Randolph T, Feng Z, Akin D, Kastratovic D A, Chia D, Abemayor E, & Wong D T. (2012). Prevalidation of salivary biomarkers for oral cancer detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21(4), 664-672.
- Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J C, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller J V, Pieper S, & Kikinis R. (2012). 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*, 30(9), 1323-1341.
- Finegersh A, Moss W J, Saddawi-Konefka R, Faraji F, Coffey C S, Califano J A, Brumund K T, & Orosco R K. (2020). Meta-analysis of risk of occult lymph node metastasis in the irradiated, clinically N0 neck. *Head Neck*, 42(9), 2355-2363.
- Forastiere A, Koch W, Trotti A, & Sidransky D. (2001). Head and neck cancer. *N Engl J Med*, 345(26), 1890-1900.
- Forghani R, Yu E, Levental M, Som P M, & Curtin H D. (2015). Imaging evaluation of lymphadenopathy and patterns of lymph node spread in head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 15(2), 207-224.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels A B, Maisonneuve P, & Boyle P. (2008). Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 122(1), 155-164.
- Gao Y, Zhang Z D, Li S, Guo Y T, Wu Q Y, Liu S H, Yang S J, Ding L, Zhao B C, Li S, & Lu Y. (2019). Deep neural network-assisted computed tomography diagnosis of metastatic lymph nodes from gastric cancer. *Chin Med J (Engl)*, 132(23), 2804-2811.
- Glenny A M, Furness S, Worthington H V, Conway D I, Oliver R, Clarkson J E, Macluskey M, Pavitt S, Chan K K, Brocklehurst P, & Panel C E. (2010). Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*(12), CD006387.
- Greaves L. (2014). Can tobacco control be transformative? Reducing gender inequity and tobacco use among vulnerable populations. *Int J Environ Res Public Health*, 11(1), 792-803.
- Gupta P C, & Warnakulasuriya S. (2002). Global epidemiology of areca nut usage. *Addict Biol*, 7(1), 77-83.
- Haddad R I, & Shin D M. (2008). Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 359(11), 1143-1154.
- Howaldt H P, Vorast H, Blecher J C, Reicherts M, & Kainz M. (2000). [Results of the DOSAK tumor register]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 4 Suppl 1, S216-225.
- Iyer S G, Pradhan S A, Pai P S, & Patil S. (2004). Surgical treatment outcomes of localized squamous carcinoma of buccal mucosa. *Head Neck*, 26(10), 897-902.
- Jacobi C, Rauch J, Hagemann J, Lautz T, Reiter M, & Baumeister P. (2018). Prognostic value of the lymph node ratio in oropharyngeal carcinoma stratified for HPV-status. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275(2), 515-524.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, & Thun M J. (2009). Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 59(4), 225-249.
- Johnson D E, Burtneß B, Leemans C R, Lui V W Y, Bauman J E, & Grandis J R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 92.
- Johnson J T, Wagner R L, & Myers E N. (1996). A long-term assessment of adjuvant chemotherapy on outcome of patients with extracapsular spread of cervical metastases from squamous carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 77(1), 181-185.

- Kauke M, Safi A F, Grandoch A, Nickenig H J, Zoller J, & Kreppel M. (2018). Image segmentation-based volume approximation-volume as a factor in the clinical management of osteolytic jaw lesions. *Dentomaxillofac Radiol*, 20180113.
- Kelly H R, & Curtin H D. (2017). Chapter 2 Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck-Imaging Evaluation of Regional Lymph Nodes and Implications for Management. *Semin Ultrasound CT MR*, 38(5), 466-478.
- Kim S G, Friedman K, Patel S, & Hagiwara M. (2016). Potential Role of PET/MRI for Imaging Metastatic Lymph Nodes in Head and Neck Cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 207(2), 248-256.
- Koo B S, Lim Y C, Lee J S, & Choi E C. (2006). Management of contralateral NO neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 28(10), 896-901.
- Kreppel M, Drebber U, Wedemeyer I, Eich H T, Backhaus T, Zoller J E, & Scheer M. (2011). Podoplanin expression predicts prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *Oral Oncol*, 47(9), 873-878.
- Kreppel M, Dreiseidler T, Rothamel D, Eich H T, Drebber U, Zoller J E, & Scheer M. (2013). The role of clinical versus histopathological staging in patients with advanced oral squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant radiochemotherapy followed by radical surgery. *J Craniomaxillofac Surg*, 41(1), 22-27.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, & International Agency for Research on Cancer Handbook Working G. (2016). Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*, 375(8), 794-798.
- Lechuga L, & Weidlich G A. (2016). Cone Beam CT vs. Fan Beam CT: A Comparison of Image Quality and Dose Delivered Between Two Differing CT Imaging Modalities. *Cureus*, 8(9), e778.
- Leemans C R, Braakhuis B J, & Brakenhoff R H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*, 11(1), 9-22.
- Levendag P C, Nowak P J, van der Sangen M J, Jansen P P, Eijkenboom W M, Planting A S, Meeuwis C A, & van Putten W L. (1996). Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck. *Am J Clin Oncol*, 19(5), 469-477.
- Li W F, Sun Y, Mao Y P, Chen L, Chen Y Y, Chen M, Liu L Z, Lin A H, Li L, & Ma J. (2013). Proposed lymph node staging system using the International Consensus Guidelines for lymph node levels is predictive for nasopharyngeal carcinoma patients from endemic areas treated with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86(2), 249-256.
- Ljumanovic R, Langendijk J A, Hoekstra O S, Leemans C R, & Castelijns J A. (2006). Distant metastases in head and neck carcinoma: identification of prognostic groups with MR imaging. *Eur J Radiol*, 60(1), 58-66.
- Lo Giudice A, Ronsivalle V, Grippaudo C, Lucchese A, Muraglie S, Lagravere M O, & Isola G. (2020). One Step before 3D Printing-Evaluation of Imaging Software Accuracy for 3-Dimensional Analysis of the Mandible: A Comparative Study Using a Surface-to-Surface Matching Technique. *Materials (Basel)*, 13(12).
- Lodder W L, Pameijer F A, Rasch C R, van den Brekel M W, & Balm A J. (2012). Prognostic significance of radiologically determined neck node volume in head and neck cancer: a systematic review. *Oral Oncol*, 48(4), 298-302.
- Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, Insana M F, Brill A B, Saga T, & Togashi K. (2007). Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography--initial experience. *Radiology*, 243(1), 258-267.
- Munck J N, Cvitkovic E, Piekarski J D, Benhamou E, Recondo G, Bachouchi M, Tellez-Bernal E, Luboinski B, Eschwege F, Wibault P, & et al. (1991). Computed tomographic density of metastatic lymph nodes as a treatment-related prognostic factor in advanced head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*, 83(8), 569-575.
- Nichols A C, Theurer J, Prisman E, Read N, Berthelet E, Tran E, Fung K, de Almeida J R, Bayley A, Goldstein D P, Hier M, Sultanem K, Richardson K, Mlynarek A, Krishnan S, Le H, Yoo J, MacNeil S D, Winquist E, Hammond J A, Venkatesan V, Kuruvilla S, Warner A, Mitchell S, Chen J, Corsten M, Johnson-Obaseki S, Eapen L, Odell M, Parker C, Wehrli B, Kwan K, & Palma D A.

- (2019). Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol*, *20*(10), 1349-1359.
- Nieuwenhuis E J, Castelijns J A, Pijpers R, van den Brekel M W, Brakenhoff R H, van der Waal I, Snow G B, & Leemans C R. (2002). Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck*, *24*(3), 282-289.
- Piedbois P, Mazon J J, Haddad E, Coste A, Martin M, Levy C, Raynal M, Pavlovitch J M, Peynegre R, Pierquin B, & et al. (1991). Stage I-II squamous cell carcinoma of the oral cavity treated by iridium-192: is elective neck dissection indicated? *Radiother Oncol*, *21*(2), 100-106.
- Pignon J P, Bourhis J, Domenge C, & Designe L. (2000). 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*, *355*(9208), 949-955.
- Pignon J P, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, & Group M-N C. (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, *92*(1), 4-14.
- Poleti M L, Fernandes T M, Pagin O, Moretti M R, & Rubira-Bullen I R. (2016). Analysis of linear measurements on 3D surface models using CBCT data segmentation obtained by automatic standard pre-set thresholds in two segmentation software programs: an in vitro study. *Clin Oral Investig*, *20*(1), 179-185.
- Robertson C, Robertson A G, Hendry J H, Roberts S A, Slevin N J, Duncan W B, MacDougall R H, Kerr G R, O'Sullivan B, & Keane T J. (1998). Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *40*(2), 319-329.
- Rodgers L W, Jr., Stringer S P, Mendenhall W M, Parsons J T, Cassisi N J, & Million R R. (1993). Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck*, *15*(1), 16-19.
- Safi A F, Kauke M, Grandoch A, Nickenig H J, Drebber U, Zoller J, & Kreppel M. (2017). Clinicopathological parameters affecting nodal yields in patients with oral squamous cell carcinoma receiving selective neck dissection. *J Craniomaxillofac Surg*, *45*(12), 2092-2096.
- Safi A F, Kauke M, Timmer M, Grandoch A, Nickenig H J, Gultekin E, Buttner R, Kreppel M, & Zoller J. (2018). Does volumetric measurement serve as an imaging biomarker for tumor aggressiveness of ameloblastomas? *Oral Oncol*, *78*, 16-24.
- Shah J P, & Gil Z. (2009). Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol*, *45*(4-5), 394-401.
- Solbiati L. (1998). High-resolution sonography of cervical lymph nodes in head and neck cancer: criteria for differentiation of reactive versus malignant nodes (abstr). *Radiology*, *169*, 113.
- Som P M. (1987). Lymph nodes of the neck. *Radiology*, *165*(3), 593-600.
- Spector J G, Sessions D G, Haughey B H, Chao K S, Simpson J, El Mofty S, & Perez C A. (2001). Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*, *111*(6), 1079-1087.
- Stokkel M P, ten Broek F W, Hordijk G J, Koole R, & van Rijk P P. (2000). Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg*, *231*(2), 229-234.
- Sun J, Li B, Li C J, Li Y, Su F, Gao Q H, Wu F L, Yu T, Wu L, & Li L J. (2015). Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, *8*, 1291-1313.
- Teichgraeber J F, & Clairmont A A. (1984). The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. *Head Neck Surg*, *7*(1), 15-21.
- Torabi M, Aquino S L, & Harisinghani M G. (2004). Current concepts in lymph node imaging. *J Nucl Med*, *45*(9), 1509-1518.

- Tsou Y A, Hua J H, Lin M H, & Tsai M H. (2006). Analysis of prognostic factors of chemoradiation therapy for advanced hypopharyngeal cancer--does tumor volume correlate with central necrosis and tumor pathology? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, *68*(4), 206-212.
- Vallaey K, Kacem A, Legoux H, Le Tenier M, Hamitouche C, & Arbab-Chirani R. (2015). 3D dento-maxillary osteolytic lesion and active contour segmentation pilot study in CBCT: semi-automatic vs manual methods. *Dentomaxillofac Radiol*, *44*(8), 20150079.
- Vergeer M R, Doornaert P, Leemans C R, Buter J, Slotman B J, & Langendijk J A. (2006). Control of nodal metastases in squamous cell head and neck cancer treated by radiation therapy or chemoradiation. *Radiotherapy and oncology*, *79*(1), 39-44.
- Virzi A, Muller C O, Marret J B, Mille E, Berteloot L, Grevent D, Boddaert N, Gori P, Sarnacki S, & Bloch I. (2020). Comprehensive Review of 3D Segmentation Software Tools for MRI Usable for Pelvic Surgery Planning. *J Digit Imaging*, *33*(1), 99-110.
- Warnakulasuriya S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*, *45*(4-5), 309-316.
- Woolgar J A, Beirne J C, Vaughan E D, Lewis-Jones H G, Scott J, & Brown J S. (1995). Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*, *24*(1 Pt 1), 30-37.
- Woolgar J A, & Triantafyllou A. (2009). Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. *Oral Oncol*, *45*(4-5), 361-385.
- Yamano Y, Uzawa K, Saito K, Nakashima D, Kasamatsu A, Koike H, Kouzu Y, Shinozuka K, Nakatani K, Negoro K, Fujita S, & Tanzawa H. (2010). Identification of cisplatin-resistance related genes in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, *126*(2), 437-449.
- Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, & Metreweli C. (1996). Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population. *J Ultrasound Med*, *15*(6), 431-436.
- Ying M, Bhatia K S, Lee Y P, Yuen H Y, & Ahuja A T. (2014). Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging*, *13*(4), 658-669.
- Yousem D M, Som P M, Hackney D B, Schwaibold F, & Hendrix R A. (1992). Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology*, *182*(3), 753-759.
- Yuan H, Ai Q Y, Kwong D L, Fong D Y, King A D, Vardhanabhuti V, Lee V H, & Khong P L. (2017). Cervical nodal volume for prognostication and risk stratification of patients with nasopharyngeal carcinoma, and implications on the TNM-staging system. *Sci Rep*, *7*(1), 10387.
- Yushkevich P A, Piven J, Hazlett H C, Smith R G, Ho S, Gee J C, & Gerig G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, *31*(3), 1116-1128.
- Zanoni D K, Montero P H, Migliacci J C, Shah J P, Wong R J, Ganly I, & Patel S G. (2019). Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015). *Oral Oncol*, *90*, 115-121.
- Zhang Y, Li W F, Mao Y P, Zhou G Q, Peng H, Sun Y, Liu Q, Chen L, & Ma J. (2016). Establishment of an integrated model incorporating standardised uptake value and N-classification for predicting metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, *7*(12), 13612-13620.

## 7. Anhang

Nummer	Volumen ITK-Snap	Volumen 3D Slicer	Volumen Invesalius
1	271	329	320
2	260	241	178
3	267	315	263
4	429	477	399
5	2514	2457	2692
6	708	748	700
7	1248	1141	1354
8	1004	1010	2025
9	584	597	582
10	2269	2432	2266
11	858	813	838
12	192	171	161
13	743	713	732
14	548	477	521
15	783	825	784
16	4697	4623	4582
17	496	504	482
18	750	837	745
19	1432	1248	1322
20	386	353	285
21	690	692	624
22	217	160	177
23	477	387	405
24	1372	1396	1158
25	1025	1117	989
26	946	889	1061
27	1222	1089	1308
28	822	945	869
29	2749	2664	2677
30	926	1015	984

Errechnetes Lymphknotenvolumen in mm<sup>3</sup>

## 8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Safi A F, Kauke M, Jung H, Timmer M, Borggreffe J, Persigehl T, Nickenig H J, Zinser M, Maintz D, Kreppel M, & Zoller J. (2018). Does volumetric measurement of cervical lymph nodes serve as an imaging biomarker for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma? *J Craniomaxillofac Surg*, 46(6), 1013-1018.