

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Systematische Evidenzaufarbeitung für das Update
der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des
Mundhöhlenkarzinoms“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lydia König

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort

Diese Promotionsarbeit entstand im Rahmen des Updates der deutschen S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" (Version 2.0, Stand: 16.11.2012, gültig bis 15.11.2017) [2]. Das Leitlinienupdate wurde am 31.08.2017 auf den Seiten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) angemeldet und soll bis 31.01.2021 fertiggestellt sein. Die Finanzierung erfolgt durch das Leitlinienprogramm Onkologie.[3] Seit Dezember 2019 ist online eine Konsultationsfassung (Version 3.01, 2019) für die Öffentlichkeit verfügbar, welche bis 31.01.2020 kommentiert werden konnte. Zum Zeitpunkt der Eröffnung des Promotionsverfahrens steht das Leitlinienupdate noch nicht zur Verfügung, weshalb mit schriftlicher Genehmigung des Leitlinienprogramms Onkologie auf die Konsultationsfassung Bezug genommen wird.[4]

Die methodische Begleitung des Leitlinienupdates erfolgte durch die Division of Evidence-Based Medicine - geleitet von Prof. Dr. med. Alexander Nast (AN). Weitere beteiligte Mitglieder waren in alphabetischer Reihenfolge Dr. Corinna Dressler (CD), Dr. med. Lisa Eisert (LE), Lydia König (LK) und Dr. med. Miriam Zidane (MZ). Die genaue Zuteilung zu den einzelnen Aufgaben ist im Methodikteil (Kapitel 2) gekennzeichnet.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Nast, A., Zidane, M., Eisert, L., **König, L.** Dressler, C., Evidenzbericht zum Update der Leitlinie Mundhöhlenkarzinom 2018. Berlin, 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=66&type=0> / letzter Zugriff: 07.08.2020, 14:44 Uhr.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Abbildungsverzeichnis	10
Boxenverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	14
Abstract in Deutsch	16
Abstract in English	18
1 Einleitung	20
1.1 Das Mundhöhlenkarzinom.....	20
1.1.1 Epidemiologie	20
1.1.2 Überblick über Ätiologie und Risikofaktoren	23
1.1.3 Klassifikation.....	23
1.1.4 Überblick über Symptome, Diagnostik und Therapie.....	26
1.1.5 Wächterlymphknotenbiopsie (Hinführung Schlüsselfrage 1).....	26
1.1.6 Metastasierungsverhalten (Hinführung Schlüsselfragen 2+3).....	27
1.1.7 Radio- und Chemotherapie (Hinführung Schlüsselfragen 4+5).....	30
1.2 Leitlinien	31
1.2.1 Leitlinien in Deutschland	31
1.2.1.1 Herausgeber und Adressaten.....	31
1.2.1.2 Bedeutung von Leitlinien	32
1.2.1.3 Unterteilung von Leitlinien	33
1.2.1.4 Leitlinienentwicklung	33
1.3 Systematische Reviews, Metaanalysen und Umbrella Reviews.....	36
1.3.1 Systematische Reviews und Metaanalysen	36
1.3.2 Umbrella Reviews	37
1.3.3 Literaturbewertung.....	38

1.4	Relevanz der Arbeit.....	39
2	Methodik	41
2.1	Festlegung der Schlüsselfragen	41
2.2	Leitlinienrecherche (1. Stufe).....	46
2.2.1	Informationsquellen und Suche.....	46
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	46
2.2.3	Auswahl der Leitlinien	47
2.3	Systematische Evidenzsuche und -aufarbeitung (2. Stufe: Systematische Reviews)	48
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien Schlüsselfragen 1-5	48
2.3.2	Datenbanken Schlüsselfragen 1-5.....	51
2.3.3	Suchstrategie Schlüsselfragen 1-5	51
2.3.4	Auswahlprozess Schlüsselfragen 1-5	51
2.3.5	Datenextraktion Schlüsselfrage 1	52
2.3.6	Kritische Literaturbewertung Schlüsselfrage 1	52
2.3.7	Synthese Schlüsselfrage 1	53
2.4	Systematische Evidenzsuche und -aufarbeitung (3. Stufe: Primärliteratur).....	54
2.4.1	Ein- und Ausschlusskriterien Schlüsselfragen 1-5	54
2.4.2	Datenbanken Schlüsselfragen 1-5.....	54
2.4.3	Suchstrategie Schlüsselfragen 1-5	55
2.4.4	Auswahlprozess Schlüsselfragen 1-5	55
2.4.5	Datenextraktion Schlüsselfrage 3	55
2.4.6	Evidenzbewertung / Studienklassifikation Schlüsselfrage 3.....	56
2.5	Leitlinienupdate	57
2.6	Entwicklung einer Checkliste zur Berichterstattung in Umbrella Reviews von systematischen Reviews zur diagnostischen Testgenauigkeit.....	57
3	Ergebnisse	58
3.1	Suche nach vorhandenen Leitlinien (1. Stufe).....	58

3.2	Systematische Evidenzsuche und -aufarbeitung (2. Stufe: Systematische Reviews)	59
3.3	Schlüsselfrage 1	61
3.3.1	Suchergebnisse und Reviewauswahl	61
3.3.2	Datenextraktion.....	61
3.3.1	Überschneidungen der Primärliteratur	63
3.3.2	Kritische Literaturbewertung	64
3.3.1	Synthese.....	68
3.4	Systematische Evidenzsuche und -aufarbeitung (3. Stufe: Primärliteratur).....	71
3.4.1	Screeningergebnisse Primärliteratur.....	71
3.4.2	Datenextraktion Schlüsselfrage 3	74
3.5	Ergebnisse Methodenentwicklung: Erstellung einer „Checkliste zur Berichterstattung in Umbrella Reviews von systematischen Reviews zur diagnostischen Testgenauigkeit“	77
4	Diskussion.....	84
4.1	Zusammenfassung der Evidenzaufarbeitung für das Leitlinienupdate	84
4.2	Schlüsselfrage 1: Umbrella Review von systematischen Reviews	84
4.2.1	Beurteilung der Ergebnisse des Umbrella Reviews (SF1)	84
4.2.2	Stärken und Limitationen der angewandten Methodik (SF 1)	89
4.2.3	Einordnung der Ergebnisse (SF 1).....	91
4.2.4	Implikationen für die Praxis (SF 1).....	92
4.3	Schlüsselfrage 2.....	95
4.4	Schlüsselfrage 3.....	96
4.5	Schlüsselfrage 4.....	99
4.6	Schlüsselfrage 5.....	100
4.7	Diskussion Methodenentwicklung: Erstellung einer „Checkliste zur Berichterstattung in Umbrella Reviews von systematischen Reviews zur diagnostischen Testgenauigkeit“	101

4.7.1	Ausblick Methodenentwicklung Checkliste Berichterstattung	101
4.7.2	Ausblick Umbrella Review/DTA-SR-Methodik.....	102
5	Fazit	103
6	Literaturverzeichnis	105
7	Anhang.....	119
	Eidesstattliche Versicherung	120
	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	121
	Lebenslauf	123
	Komplette Publikationsliste	124
	Danksagung	125

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Anteil der Mundhöhlenkarzinome (ICD-10 C00, C02-C06) an allen Krebsneuerkrankungen in Mundhöhle und Rachen (ICD-10 C00-C14), Deutschland 2016, Datenbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institut am 03.09.2020, 22:17 Uhr ^[6].....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 2: Lymphknotenlevel nach Robbins, 2008 ^[1]</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 3: PRISMA-Flussdiagramm ^[88] für die Auswahl von systematischen Reviews für die Schlüsselfragen 1-5, deutsche Übersetzung ^[108] abgeändert</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 4: PRISMA-Flussdiagramm ^[88] für die Auswahl von Primärliteratur für die Schlüsselfragen 2+3, deutsche Übersetzung ^[108] abgeändert.....</i>	<i>72</i>
<i>Abbildung 5: PRISMA-Flussdiagramm ^[88] für die Auswahl von Primärliteratur für die Schlüsselfragen 4+5, deutsche Übersetzung ^[108] abgeändert.....</i>	<i>73</i>

Boxenverzeichnis

<i>Box 1: Definition der Mundhöhle für das Leitlinienupdate.....</i>	<i>41</i>
<i>Box 2: Definitionen zum PIRO-Schema.....</i>	<i>42</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Anzahl ausgewählter Krebsneuerkrankungen im Jahr 2016, Datenbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (03.09.2020, 22:17 Uhr) [6]</i>	21
<i>Tabelle 2: UICC-TNM-Klassifikation der malignen Tumoren der Mundhöhle (8. Auflage) [13]</i>	24
<i>Tabelle 3: TNM-Klassifikation der malignen Tumoren der Mundhöhle (8. Auflage, 2017) [13], letzte Errata von 10/2020 [14], klinische und pathologische Einteilung sind identisch sofern nicht anders vermerkt</i>	25
<i>Tabelle 4: Beschreibung der Halslymphknotenlevel nach Robbins [1] gemäß der deutschen S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom von 2012 [2]</i>	29
<i>Tabelle 5: Verschiedene Dimensionen der Neck Dissection (ND) gemäß der deutschen S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom von 2012; gekürzt [2 (S.38)]</i>	29
<i>Tabelle 6: Klassifikation der Konsensstärke nach dem AWMF-Regelwerk [57]</i>	35
<i>Tabelle 7: Empfehlungsgrade nach dem AWMF-Regelwerk [57]</i>	35
<i>Tabelle 8: PIRO-Schema Schlüsselfrage 1</i>	43
<i>Tabelle 9: PICO-Schema Schlüsselfrage 2</i>	43
<i>Tabelle 10: PICO-Schema Schlüsselfrage 3</i>	44
<i>Tabelle 11: PICO-Schema Schlüsselfrage 4</i>	44
<i>Tabelle 12: PICO-Schema Schlüsselfrage 5</i>	45
<i>Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien für Leitlinienempfehlungen bzgl. Schlüsselfragen 1-5</i>	47
<i>Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien für das Screening der gefundenen systematischen Reviews</i>	48
<i>Tabelle 15: Evidenzlevel nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN (1999-2012) [100]</i>	56
<i>Tabelle 16: Ergebnisse der Leitlinien-Recherche vom 25.06.2017 (sortiert nach Erscheinungsjahr)</i>	58
<i>Tabelle 17: Gefundene Testgütekriterien der Wächterlymphknotenbiopsie (geordnet nach dem Ergebnis für die Sensitivität)</i>	62
<i>Tabelle 18: Anzahl der Überschneidungen der eingeschlossenen Primärliteratur zwischen den systematischen Reviews</i>	63
<i>Tabelle 19: Ergebnisse der ROBIS-Bewertung Phase 2 und 3, Template der University of Bristol verwendet [95]</i>	65
<i>Tabelle 20: Ergebnisse der ROBIS-Bewertung Phase 1: Assessing relevance, Template der University of Bristol verwendet [95]</i>	66
<i>Tabelle 21: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der wichtigsten ROBIS-Ergebnisse, Phase 2</i>	67
<i>Tabelle 22: Datenextraktion für Schlüsselfrage 3 – Basisinformationen und Studiencharakteristika</i>	75

<i>Tabelle 23: Datenextraktion für Schlüsselfrage 3 – Patientencharakteristika, Ergebnisse, Evidenzlevel, Kommentare.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 24: Ergebnisse der Suche nach Leitlinien zur Berichterstattung für Umbrella Reviews (blau) und Systematische Reviews zur Diagnostischen Testgenauigkeit (grün), Stand: 15.02.2019, 16:05 Uhr.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabelle 25: Preferred Reporting Items for Umbrella Reviews of Diagnostic Test Accuracy (PRIU-DTA)</i>	<i>79</i>
<i>Tabelle 26: Stärken und Limitationen des Umbrella Reviews für Schlüsselfrage 1</i>	<i>89</i>

Abkürzungsverzeichnis

AN	Alexander Nast
CD	Corinna Dressler
LE	Lisa Eisert
LK	Lydia König
MZ	Miriam Zidane
AMSTAR	Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DTA	Diagnostic Test Accuracy
END	Elektive Neck Dissection
EQUATOR	Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research
FU	Follow-up
ICD-10	International statistical Classification of Disease and related health problems (10. Revision)
KI	Konfidenzintervall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ND	Neck Dissection
NPW	Negativ Prädiktiver Wert
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PIRO	Population, Index-Test, Reference-Standard Test, Outcome
PPW	Positiv Prädiktiver Wert
PRIO-harms	Preferred Reporting Items for Overviews of systematic reviews including harms

PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	Prospective Register of Systematic Reviews
RCT	Randomised Controlled Trial
ROBIS	Risk of Bias in Systematic Reviews
S	Stufe (Einteilung von Leitlinien in Deutschland)
SF	Schlüsselfrage
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLN	Sentinel Lymph Node, Vgl. WLK
SR	Systematisches Review
TNM	Tumorstadium, Nodalstatus, Fernmetastasen
QUADAS	QUality Assessment for Diagnostic Accuracy Studies
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization
WLK	Wächterlymphknoten, Vgl. SLN
WLKB	Wächterlymphknotenbiopsie

Abstract in Deutsch

Einleitung Zur Aktualisierung der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ wurden fünf Schlüsselfragen (SF) zur systematischen Evidenzaufarbeitung ausgewählt. Die SF umfassen die Bereiche „Testgenauigkeit der Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB)“ (SF 1), „notwendiges Ausmaß der Neck Dissection“ (SF 2+3) sowie „Zeitpunkt bzw. Notwendigkeit der Radio(chemo)therapie“ (SF 4+5).

Methodik Die systematische Evidenzsuche und -aufbereitung erfolgte anhand des AWMF-Regelwerkes:

- a) Suche nach adaptierbaren Leitlinien. Wenn keine geeignete Adaptationsvorlage gefunden wurde,
- b) Suche nach vorhandenen systematischen Reviews (SRs) in MEDLINE, Embase und Cochrane Library. Im Falle multipler geeigneter SRs wurde ein systematisches „Umbrella Review“ erstellt. Wenn keine SRs identifiziert werden konnten,
- c) Suche nach Primärliteratur in den o.g. Datenbanken.

Die SR-/Studienauswahl erfolgte anhand vorab festgelegter Kriterien in standardisierte Datenextraktionstabellen. Das Biasrisiko wurde mittels „Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)“ bewertet. Die Klassifikation weiterer Studientypen erfolgte entsprechend der Methodik des „Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN)“. Die Ergebnisse wurden strukturiert berichtet. Zusätzlich wurde eine Checkliste zur Berichterstattung von „Diagnostic Test Accuracy Umbrella Reviews“ entwickelt. Hierzu wurden zwei existierende Checklisten für verwandte Themen kombiniert, angepasst und das neue Tool im Rahmen der Arbeit pilotiert.

Ergebnisse Im Umbrella Review zur diagnostischen Testgenauigkeit der WLKB (SF 1) wurden sieben SRs aus den Jahren 2005-2017 eingeschlossen. Auf Grund der Heterogenität der Methodik der Reviews erfolgte eine narrative Synthese. Die Sensitivität bzw. der negative prädiktive Wert der WLKB lagen bei 0,863 (95% KI 0,806-0,905) bis 0,94 (95% KI 0,89-0,98) bzw. 0,942 (95% KI 0,916-0,960) bis 0,96 (95% KI 0,93-0,99).

Die ROBIS-Bewertung ergab ein hohes (6 SRs) oder unklares (1 SR) Biasrisiko.

Die Suche für die SF 3 erbrachte zwei Fallserien (Evidenzlevel 3 nach SIGN). Für Mundhöhlenkarzinome des Oberkiefers im T1-Stadium wurde beim Vergleich von elektiver Neck Dissection (END) mit "watchful waiting" kein (beide Gruppen 5-Jahres-Überlebensrate von 100%) bzw. ein geringer Nachteil (5-Jahres-Krankheitsfreiem Überleben 100% END vs. 87,5% "watchful waiting") gefunden. Für die SF 2,4,5 konnten im Rahmen dieser Arbeit keine Studien eingeschlossen werden.

Schlussfolgerung Es konnte nur für einen Teil der Schlüsselfragen geeignete Evidenz identifiziert werden. Obwohl für die SF 1 umfangreiche SRs zur diagnostischen Testgenauigkeit der WLKB vorlagen, führte diese Evidenz in der Konsensuskonferenz nicht zur Änderung des aktuellen Therapiestandards (END). Aufbauend auf der gefundenen Evidenz wurde jedoch die Möglichkeit aufgenommen, die WLKB „bei frühen, transoral resektablen Mundhöhlenkarzinomen“ als Alternative zur invasiveren END „anzubieten“. Zur Änderung eines etablierten Therapiestandards in Leitlinien bedarf es qualitativ hochwertiger Studien mit patientenrelevanten Endpunkten wie Überlebenszeit und Lebensqualität.

Abstract in English

Introduction For the update of the German S3-guideline for oral cavity carcinoma, five key questions (KQs) were selected for a systematic processing of evidence. The KQs cover the areas: "test accuracy of sentinel lymph node biopsy (SLNB)" (KQ 1), "necessary extent of neck dissection" (KQ 2+3) and "timing and necessity of radio(chemo)therapy" (KQ 4+5).

Methods The systematic search for and appraisal of evidence was based on the AWMF guidelines:

- a) Search for adaptable guidelines. If no suitable adaptable guideline was found,
- b) Search for existing systematic reviews (SRs) in MEDLINE, Embase and Cochrane Library. In case of multiple suitable SRs, a systematic "umbrella review" was created. If no SR could be identified,
- c) Search for primary literature in the aforementioned databases.

The SR/study selection was based on previously defined criteria in standardized data extraction tables. The risk of bias (RoB) was assessed using the "Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)". The classification of further study types was carried out according to the "Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)" methodology. Moreover, a reporting checklist for "Diagnostic Test Accuracy Umbrella Reviews" was developed.

Results In the umbrella review of the diagnostic test accuracy of the SLNB (KQ 1), seven SRs (2005-2017) were included. Due to the heterogeneous methodology, a narrative synthesis was carried out. The sensitivity and the negative predictive value of the SLNB ranged from 0.863 (95% CI 0.806-0.905) to 0.94 (95% CI 0.89-0.98) and 0.942 (95% CI 0.916-0.960) to 0.96 (95% CI 0.93-0.99). The ROBIS assessment showed a high (6 SRs) or unclear (1 SR) RoB.

The search regarding KQ 3 yielded two case series (evidence level 3 according to SIGN). When comparing elective neck dissection (END) with "watchful waiting", no (both groups 5-year survival rate of 100%) or a minor disadvantage (5-year disease-free survival 100% END vs. 87.5% "watchful waiting") was found for oral cancer of the upper jaw in T1-stage. No studies could be included for KQs 2,4,5.

Conclusion Appropriate evidence could only be identified for part of the KQs. Although SRs on the diagnostic test accuracy of the SLNB were available (KQ 1), this did not lead to a change in the current therapy standard (END). However, building on the evidence found, the option was added to “offer” the SLNB “for early, transorally resectable oral cavity carcinomas” as an alternative to the more invasive END. Changing an established therapy standard in guidelines requires high-quality studies with patient-relevant endpoints such as survival and quality of life.

1 Einleitung

Auf den folgenden Seiten wird zunächst die im Zentrum stehende Erkrankung Mundhöhlenkarzinom beleuchtet. Es werden dabei die Bereiche angeschnitten, die zu den fünf Schlüsselfragen für das Leitlinienupdate führen: Wächterlymphknotenbiopsie, lokales Metastasierungsverhalten sowie Radio- und Chemotherapie. Danach folgt eine Einführung in die deutsche Leitlinienarbeit und die Rolle von systematischen Reviews und Umbrella Reviews. Beide Literaturformate waren von zentraler Bedeutung für das Leitlinienupdate.

1.1 Das Mundhöhlenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Schätzungsweise gibt es in Deutschland im Jahr 2020 ca. eine halbe Million¹ Krebsneuerkrankungen. Davon entfallen ca. 13 800 (2,7%) auf die Gruppe der malignen Neoplasien von Mundhöhle und Rachen. Werden die Geschlechter getrennt betrachtet, fällt auf, dass diese Lokalisationen bei Männern (3,4%) einen größeren Anteil an den Krebsneuerkrankungen ausmachen als bei Frauen (1,9%). Diese Prognosen wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) aufgestellt und 2019 zusammen mit der Auswertung der Krebsregisterdaten von 2015/2016 veröffentlicht. Im Jahr 2016 lagen dem RKI zufolge maligne Neoplasien in Mundhöhle und Rachen auf Platz 9 (Männer) bzw. Platz 15 (Frauen) bezogen auf alle Krebsneuerkrankungen. Im Mittel erkrankten Männer mit 63 Jahren und damit etwa drei Jahre früher als Frauen. Die auf die Gesamtbevölkerung bezogene relative 10-Jahres-Überlebensrate betrug 53% (Frauen) bzw. 35% (Männer).^[5 (S.17, 18, 24)]

Das Mundhöhlenkarzinom, welches Gegenstand dieser Arbeit ist, stellt eine wesentliche Subgruppe der malignen Neoplasien in Mundhöhle und Rachen dar. Laut der deutschen Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom zählen folgende Strukturen zur Mundhöhle: Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, die vorderen 2/3 der Zunge, Mundboden, Vestibulum und nicht-keratinisiertes Lippenrot ^[2 (S.9)] .

¹ Nicht-melanotische Hautkrebsformen werden hier und im Folgenden nicht berücksichtigt.

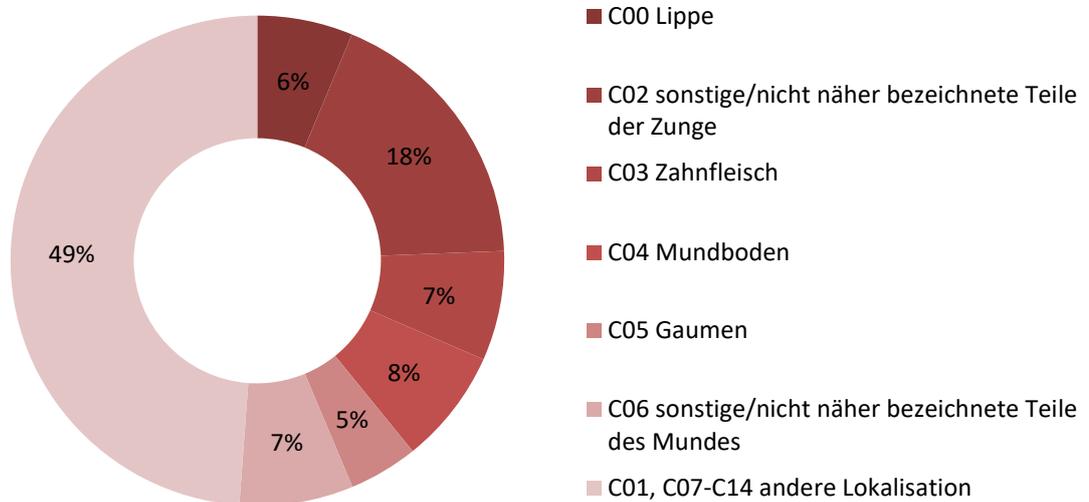
Die Inzidenz des Mundhöhenkarzinoms in Deutschland lässt sich nur näherungsweise aus den nationalen Krebsregisterdaten bestimmen, denn die dort verwendete Aufschlüsselung nach ICD-10 Kodierung (Englisch: „international statistical classification of disease and related health problems“, 10. Revision) steht nicht vollständig im Einklang mit der Leitliniendefinition. Die für das Mundhöhlenkarzinom relevanten ICD-10 Kodierungen und Inzidenzen für das zuletzt ausgewertete Jahr 2016 sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten zeigt, dass es näherungsweise um die 6090 Neuerkrankungen in der Mundhöhle nach Leitliniendefinition gab. Dabei war die häufigste Lokalisation bei beiden Geschlechtern die Zunge (32%), gefolgt vom Mundboden (20%).^[6] Abbildung 1 visualisiert die prozentualen Anteile der einzelnen Lokalisationen aufgeteilt nach dem Geschlecht.

Tabelle 1: Anzahl ausgewählter Krebsneuerkrankungen im Jahr 2016, Datenbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (03.09.2020, 22:17 Uhr) ^[6]

ICD-10	Lokalisation der malignen Neoplasie	Frauen	Männer	Gesamt
C00-C97	Gesamt (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs C44)	233 572	258 524	492 096
C00-C14	Lippe, Mundhöhle und Pharynx	4180	9719	13 899
C00	Lippe ^{*1}	261	500	761
C02	sonstige/nicht näher bezeichnete Teile der Zunge ^{*2}	757	1174	1931
C03	Zahnfleisch	303	463	766
C04	Mundboden	316	894	1210
C05	Gaumen ^{*3}	190	413	603
C06	sonstige/nicht näher bezeichnete Teile des Mundes ^{*4}	312	511	823
	SUMME (C00, C02-C06)	2139	3955	6094
	Anteil an C00-C14	51,2%	40,7%	43,8%
	Anteil an C00-C97 (ohne C44)	0,9%	1,5%	1,2%

Legende: ^{*1}(keine Unterteilung in keratinisiertes und nicht-keratinisiertes Lippenrot verfügbar), ^{*2} (alle Teile außer dem Zungengrund), ^{*3} (harter Gaumen, weicher Gaumen ohne nasopharyngealen Teil, Uvula), ^{*4} (insbesondere Wangenschleimhaut, Retromolarregion, Vestibulum), ICD-10 (international statistical classification of disease and related health problems)

Lokalisation von Krebsneuerkrankungen in Mundhöhle und Rachen, Deutschland 2016 (Frauen)



Lokalisation von Krebsneuerkrankungen in Mundhöhle und Rachen, Deutschland 2016 (Männer)

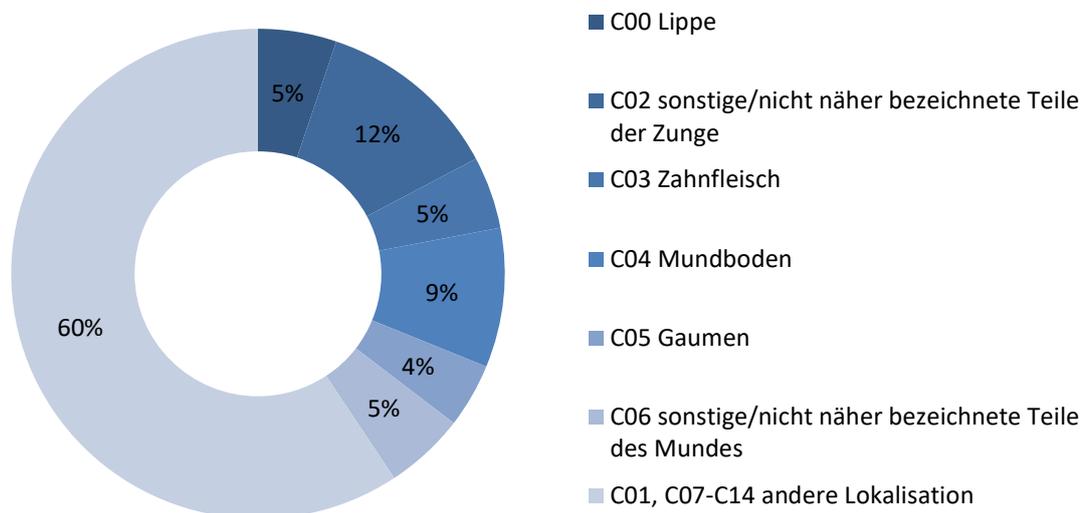


Abbildung 1: Anteil der Mundhöhlenkarzinome (ICD-10 C00, C02-C06) an allen Krebsneuerkrankungen in Mundhöhle und Rachen (ICD-10 C00-C14), Deutschland 2016, Datenbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institut am 03.09.2020, 22:17 Uhr ^[6]

Weltweit kam es 2018 zu schätzungsweise 354.900 neuen Fällen von Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen laut Zahlen des GLOBOCAN (global burden of cancer) Projekts, wobei anders als in Deutschland Zungengrundkarzinome (ICD-10 C01) ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt werden, weshalb ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Es findet sich jedoch global genauso wie in Deutschland beim männlichen Geschlecht ein höherer Anteil dieser Karzinome.^[7]

1.1.2 Überblick über Ätiologie und Risikofaktoren

Plattenepithelkarzinome sind in Deutschland laut den Daten des RKIs von 2016 mit 87% die histologisch mit Abstand häufigste Entität in Mundhöhle und Rachen. Es folgen als nächst kleinere Gruppe mit 4% die Adenokarzinome.^[5 (S.24)]

Allgemein anerkannte und beeinflussbare Risikofaktoren für das Mundhöhlenkarzinom sind Alkohol- und Tabakexposition, die synergistisch wirken ^[8, 9]. In Asien führt zudem das Kauen der Betelnuss zu einer relevanten Anzahl von Mundhöhlenkarzinomen, was hierzulande irrelevant ist ^[10]. Weitere Faktoren wie HPV-16-Nachweis, schlechte Mundhygiene und Diät spielen im Bereich der Mundhöhle eine untergeordnete Rolle bzw. sind nicht sicher belegt ^[11, 12].

1.1.3 Klassifikation

Die Einteilung der Mundhöhlenkarzinome erfolgt mittels UICC-TNM-Klassifikation (UICC: union internationale contre le cancer, TNM: Tumorausdehnung, Nodalstatus, Fernmetastasen). Diese ist seit Dezember 2016 in der 8. Auflage erhältlich und gilt seit dem 01.01.2017 ^[13], letzte Errata vom 06.10.2020 ^[14]. Im Vergleich zur 7. Auflage von 2011 wird für Mundhöhlenkarzinome das T-Stadium nun zusätzlich durch die Invasionstiefe (Englisch: „depth of invasion“) definiert, da sich dies als prognostischer Marker fürs krankheitsspezifische Überleben und Gesamtüberleben herausgestellt hat ^[15-17]. Zusätzlich wird die N-Klassifikation durch Angaben zur extrakapsulären Ausbreitung der Lymphknotenmetastase ergänzt (Englisch: „extracapsular extension“ - ECE). Die Neuerungen führen in einigen Fällen zur Höherstufung in der UICC-TNM-Klassifikation, z. B. wird ein T1-Tumor nach der 7. Auflage zu einem T2-Tumor nach der 8. Auflage, wenn er weniger als 2 cm in der größten Ausdehnung misst, jedoch eine Tiefeninvasion über 5 mm zeigt.

Die aktuelle UICC-TNM-Klassifikation ist in Tabelle 2 und Tabelle 3 zu sehen. Die Ergänzungen zur vorherigen Vorlage wurden in kursiver Schrift hervorgehoben, sodass gleichzeitig die vorherige Klassifikation sichtbar bleibt. Letztere ist für die vorliegende Arbeit relevant, da die für das Leitlinienupdate verwendete Literatur darauf basiert. Die Wortwahl der von der Autorin dieser Arbeit angefertigten deutschen Übersetzung orientiert sich an der 2012 in der S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom veröffentlichten Klassifikation [2 (S.73)].

Tabelle 2: UICC-TNM-Klassifikation der malignen Tumoren der Mundhöhle (8. Auflage) [13]

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

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der malignen Tumoren der Mundhöhle (8. Auflage, 2017) ^[13], letzte Errata von 10/2020 ^[14], klinische und pathologische Einteilung sind identisch sofern nicht anders vermerkt

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm und Invasionsstiefe ≤ 5 mm
T2	<i>Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm und Invasionsstiefe > 5 mm ODER</i> Größte Tumorausdehnung > 2 cm bis 4 cm und Invasionsstiefe bis 10 mm
T3	<i>Größte Tumorausdehnung > 2 cm bis 4 cm und Invasionsstiefe > 10 mm ODER</i> Größte Tumorausdehnung > 4 cm und Invasionsstiefe bis 10 mm
T4a	<i>Größte Tumorausdehnung > 4 cm und Invasionsstiefe > 10 mm ODER</i> Tumordinfiltration in angrenzende Strukturen (Maxilla, Mandibula, Kieferhöhle, Gesichtshaut)
T4b	Tumordinfiltration in andere Strukturen (Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis) oder Ummauerung der Arteria carotis interna

N – regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm, ECE(-)
N2a	<i>Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm, ECE(+)* ODER</i> Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten > 3 cm bis 6 cm, ECE(-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm, ECE(-)
N2c	Metastase(n) in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm, ECE(-)
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten > 6 cm, ECE(-)
N3b	<i>Metastase in einem solitärem Lymphknoten > 3 cm ODER in einem kontralateralen Lymphknoten</i> <i>ODER Metastasen in multiplen ipsilateralen ODER bilateralen Lymphknoten; jeweils mit ECE(+)</i>

M – Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastase ‡
M1	Fernmetastase(n)

Legende: *kursiv* (Ergänzungen zur 7. Auflage), ECE (extracapsular extension), (-) nicht vorhanden, (+) vorhanden, * (nur in pathologischer Klassifikation, denn sobald klinisch eine extranodale Ausbreitung vermutet wird, resultiert dies in Stadium N3b), ‡ (pM0 kann nur nach Autopsie vergeben werden)

1.1.4 Überblick über Symptome, Diagnostik und Therapie

Die orale Leukoplakie und Erythroplakie sind schmerzlose Veränderungen der Mundschleimhaut und gelten als Präkanzerosen des Mundhöhlenkarzinoms, die weiter abgeklärt werden sollten ^[18]. Eine wichtige Rolle bei der Früherkennung von Veränderungen in der leicht zugänglichen Mundhöhle kommt daher den betreuenden (Zahn-) Ärztinnen und (Zahn-) Ärzten zu. In einer Studie von *Cuffari et al.* präsentierte sich nur ca. ein Fünftel der Patienten und ein Zehntel der Patientinnen initial mit Schmerzen. Diese waren assoziiert mit einem fortgeschrittenen TNM-Stadium.^[19] Unklare Zahnlockerung, chronische Ulzeration, Gefühlsstörungen und Raumforderungen sind eine Auswahl von weiteren Symptomen, die auf ein Mundhöhlenkarzinom hinweisen können ^[20].

Suspekte Veränderungen werden zuerst biopsiert. Bestätigt sich der Malignomverdacht folgt das Staging, um die Tumorausbreitung zu erfassen. Es resultiert eine stadienabhängige Therapie, die auf die klassischen Säulen der Malignomtherapie zurückgreift: Resektion, Chemotherapie, Radiotherapie. Immuntherapien wie der Einsatz von Checkpointinhibitoren werden seit einiger Zeit erfolgreich in Studien getestet ^[21], werden in dieser Arbeit jedoch nicht weiter diskutiert. Im Rahmen der Operation des Primärtumors wird zusätzlich eine elektive oder therapeutische Ausräumung der regionären Halslymphknoten (Neck Dissection - ND) durchgeführt. Die elektive Neck Dissection (END) wird bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus durchgeführt, da sich ein Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben gezeigt hat ^[22]. Die ND ist eine große Operation und führt zu sichtbaren ästhetischen Einbußen und bedingt je nach Ausmaß funktionelle Defizite und chronische Schmerzen des Schultergürtels ^[23].

1.1.5 Wächterlymphknotenbiopsie (Hinführung Schlüsselfrage 1)

Eine Möglichkeit die END bei Patientinnen und Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus zu vermeiden, könnte die Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) darstellen. Wenn der Wächterlymphknoten (WLK) als erste Station des Lymphabflusses des Tumorgebietes nicht befallen ist, gilt eine lymphogene Metastasierung als unwahrscheinlich ^[24]. Die WLKB wurde nach der ersten Erwähnung 1977 im Rahmen von Peniskarzinomen ^[25], erst in den 1990er Jahren bei malignen Melanomen ^[26] und etwas später bei Mammakarzinomen eingesetzt ^[27]. Die ersten Versuche bei Kopf-Hals-

Tumoren fanden Ende der 1990er Jahre statt [28, 29] und zogen europaweite Studien nach sich wie den Sentinel European Node Trial (SENT) [30]. Limitationen der WLKB sind die Rate an falsch-negativen Ergebnissen, die komplexe Anatomie und Schwierigkeiten beim intraoperativen Auffinden des WLK wie es *Schilling et al.* in einem narrativen Review zusammenfassen [31]. In der deutschen S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom von 2012 wird die Evidenzlage für eine WLKB noch als ungenügend bewertet, um die elektive ND zu vermeiden² [2]. Andere Länder hingegen haben nach Recherchen von *Schilling et al.* auf Grund der Kosteneffektivität die WLKB in ihre Leitlinie aufgenommen [31]. Die amerikanischen Leitlinien von 2017 beispielsweise basieren ihre Empfehlung für den Einsatz der WLKB auf einem systematischen Review und sieben Studien [32 (S.94)]. Laut *Schilling et al.* sind im Jahr 2017 jedoch über 250 Publikationen bekannt, die sich mit der WLKB beim Mundhöhlenkarzinom beschäftigen [31]. Es stellt sich die Frage, ob die aktuelle Evidenzlage eindeutig und ausreichend ist, um die WLKB in Deutschland zu implementieren. Damit könnte für Patientinnen und Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus und unauffälliger WLKB die END obsolet werden.

1.1.6 Metastasierungsverhalten (Hinführung Schlüsselfragen 2+3)

Der gemeinsame Grundgedanke von END und WLKB basiert auf dem prognostischen Wert und der häufigen Lymphknotenmetastasierung des Mundhöhlenkarzinoms. Grundsätzlich wird in der Literatur eine Wahrscheinlichkeit für okkulte Metastasen von mindestens 15-20% als Indikation für eine ND trotz klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus gesehen [33, 34]. Als wichtigsten Risikofaktor für eine lymphogene Metastasierung fanden *Kane et al.* die Invasionstiefe (Definition: von der Basalmembran bis zum tiefsten Punkt der Infiltrationsfront) [35]. Auf Grund widersprüchlicher Ergebnisse ist bisher unklar, ob alle Bereiche in der Mundhöhle das gleiche Metastasierungspotential haben. Es wird vermutet, dass Tumore des oberen Teils der Mundhöhle (harter Gaumen, oberer Alveolarfortsatz) im Vergleich zum Rest seltener metastasieren.[36, 37] Damit stellt sich die Frage, ob für kleine Mundhöhlenkarzinome in diesem Bereich mit klinisch unauffälligen Lymphknoten ein beobachtendes Verhalten genügt.

² Leitlinienstatement Nr. 20

Die Situation ändert sich gänzlich und unabhängig von der Lokalisation des Primarius, sobald sich metastasenverdächtige Lymphknotenbefunde ergeben. Dann ist die ND eine wichtige therapeutische Intervention, weil die Präsenz von Lymphknotenmetastasen das Überleben verringert ^[38].

Um den komplexen Lymphabfluss und das Ausmaß der ND zu beschreiben, werden die Lymphknoten orientiert an anatomischen Strukturen in Level nach *Robbins* eingeteilt. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Lage der einzelnen Levels, welche in Tabelle 4 anatomisch definiert werden. Das letzte Update dieser Einteilung ist 2008 veröffentlicht worden.^[1]

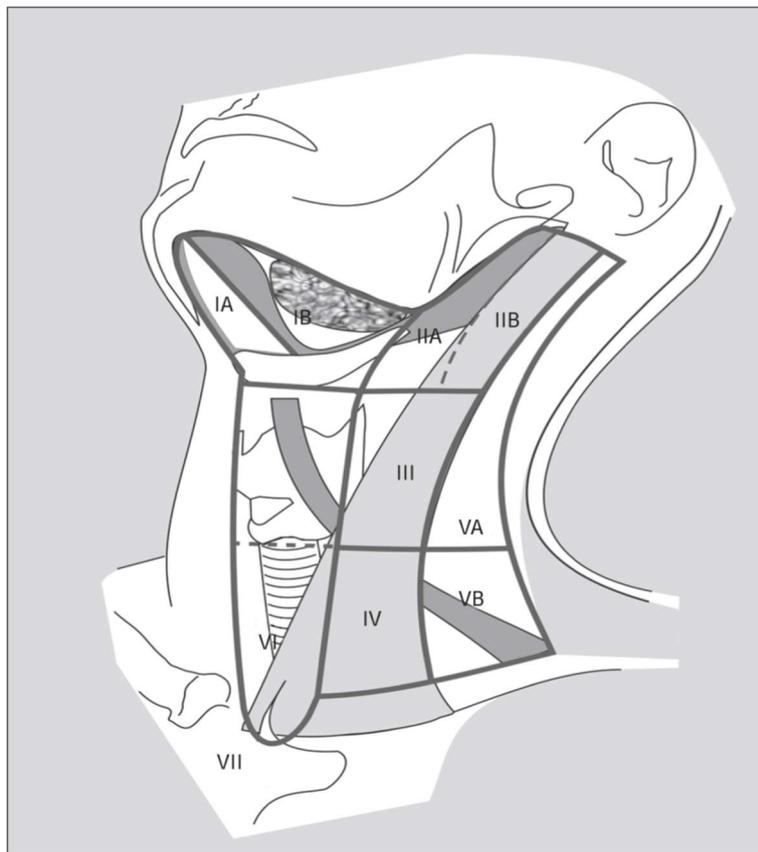


Abbildung 1: Lymphknotenlevel nach Robbins, 2008 ^[1]

Tabelle 4: Beschreibung der Halslymphknotenlevel nach Robbins ^[1] gemäß der deutschen S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom von 2012 ^[2]

Level	Bezeichnung	anatomische Begrenzung
IA und IB	submentale Knoten und submandibuläre Knoten	ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
IIA und IIB	obere juguläre Lymphknotengruppe	ventral und dorsal der Vena jugularis
III	mittlere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea
IV	untere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
VA und VB	hinteres Halsdreieck	zwischen Musculus sternocleidomastoideus und Trapezius oberhalb und unterhalb des Omohyoideus
VI	anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

Momentan wird in Deutschland für die meisten Fälle mit klinischen Lymphknotenmetastasen die sogenannte modifizierte radikale ND empfohlen, bei der die Level I-V ausgeräumt werden³ [2]. Die verschiedenen Ausmaße einer ND sind in Tabelle 5 definiert.

Tabelle 5: Verschiedene Dimensionen der Neck Dissection (ND) gemäß der deutschen S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom von 2012; gekürzt ^[2 (S.38)]

Selektive ND	Ausräumung von weniger Levels als I-V; beim Mundhöhlenkarzinom in der Regel Ausräumung der Level I-III
Modifizierte radikale ND	Ausräumung der Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Radikale ND	Ausräumung der Level I-V zusammen mit Opferung des Nervus accessorius, der Vena jugularis und des Musculus sternocleidomastoideus

Für Mundhöhlenkarzinome sind Metastasen der Level I-III typisch. Metastasen in Level IV und V sind selten, jedoch verschlechtern sie die Prognose stärker ^[39]. In Hinblick auf die oben angesprochenen Nachteile einer ND sollte hinterfragt werden, ob die

³ Leitlinienempfehlung Nr. 43, S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom (Version 2.0, 2012)

standardmäßige Ausräumung der Level IV und V wie sie momentan durchgeführt wird, erforderlich ist. Für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Umfangs der Lymphknotenausräumung ist es wichtig, Einflussfaktoren auf die Metastasierung zu untersuchen ^[40]. Zudem sollten die Levels von bereits klinisch sichtbaren Metastasen in die Kalkulation einbezogen werden. Für das Zungenkarzinom wurde beispielweise in einer Studie von *Li et al.* festgestellt, dass eine Metastase in Level III das Risiko für Level IV-Metastasen erhöht ^[41].

1.1.7 Radio- und Chemotherapie (Hinführung Schlüsselfragen 4+5)

Zusätzlich zu den oben beschriebenen operativen Verfahren stehen wie bei anderen malignen Tumoren die Radio- und Chemotherapie zur Verfügung. Bisher wird für operable Tumore eine adjuvante/postoperative Radio- oder Radiochemotherapie empfohlen bei: *„fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall“* ^{4 [2]}.

Es stellt sich die Frage, ob eine neoadjuvante/präoperative Therapie wie sie bei anderen Tumorentitäten des Verdauungstraktes in fortgeschrittenen Stadien durchgeführt wird auch für das fortgeschrittene Mundhöhlenkarzinom eine Option darstellt, die möglicherweise sogar einer adjuvanten/postoperativen Therapie vorzuziehen ist. Konkrete Beispiele sind das kolorektale Karzinom ^{5 [42]} und das Ösophaguskarzinom ^{6 [43]}. Die neoadjuvante Radiochemotherapie könnte zur Tumorverkleinerung führen und der Patientin/dem Patienten somit eine größere Operation ersparen.

Außerdem ist nicht abschließend geklärt, wie mit der Situation einer niedrigen Tumorgröße (T1/T2) bei gesicherter singulärer Lymphknotenmetastase bis 3 cm (N1) therapeutisch verfahren werden soll. Diese Kombination von T- und N-Stadium entspricht bereits einem UICC-Stadium III und wird somit als lokal fortgeschrittenes Mundhöhlenkarzinom bezeichnet. Laut deutscher S3-Leitlinie von 2012 sollte auf Grund des Lymphknotenbefalls eine postoperative Therapie durchgeführt werden.^[2]

⁴ Leitlinienempfehlung Nr. 53, S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom (Version 2.0, 2012)

⁵ Leitlinienempfehlung Nr. 8.17, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Version 2.1, 2019)

⁶ Leitlinienempfehlung Nr. 8.27, S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom (Version 2.0, 2018)

Möglicherweise genügt für diese Gruppe jedoch eine Operation inklusive END und eine weitere Therapie, die wiederum mit Nebenwirkungen verbunden ist, kann entfallen. In einer 2012 publizierten Arbeit von *Moergel et al.* wurde diese Frage untersucht, konnte damals aber wegen des Mangels an Studien nicht geklärt werden ^[44].

1.2 Leitlinien

Medizinische Leitlinien sind ein weit verbreitetes Medium zur Wiedergabe von systematisch erarbeiteten und empfohlenen Diagnostik- und Behandlungsstandards basierend auf aktuellem Wissen und verfügbarer Evidenz. Dies soll den Anwendern den Überblick über mögliche Optionen geben, in der Entscheidung leiten und die Versorgung von Patientinnen und Patienten auf bestem Niveau sicherstellen ^[45]. Leitlinien entstehen und gelten häufig auf nationaler Ebene und können damit die lokalen Gegebenheiten berücksichtigen, sind jedoch auch länderübergreifend anwendbar wie die Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ^[46].

1.2.1 Leitlinien in Deutschland

1.2.1.1 Herausgeber und Adressaten

In Deutschland werden Leitlinien seit 1995 von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) organisiert ^[47]. Sie vernetzt die Fachgesellschaften und fördert dadurch interdisziplinäres Arbeiten ^[48].

Mittels Meta-Forschung wird die Masse an Studienergebnissen für Leitlinien klinisch anwendbar gemacht und neuer Forschungsbedarf sichtbar. Die Bedeutung dieser Arbeit kommt zum Ausdruck in der im Jahre 2013 verabschiedeten Resolution „Leitlinienarbeit als Forschungsleistung anerkennen“ ^[49].

Durch die Zusammenarbeit der AWMF mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe ist das Leitlinienprogramm Onkologie ins Leben gerufen worden, um gezielt die Leitlinienentwicklung in der Onkologie zu unterstützen und somit die Versorgung zu verbessern. In diesem Programm ist die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ entstanden.^[50]

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit sind 179 deutsche wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften an der Arbeit der AWMF beteiligt ^[51] und momentan gibt es 768 Leitlinien⁷, die über die AWMF-Webseite öffentlich verfügbar sind ^[52].

Neben der Ärzteschaft sind weitere medizinische Berufsgruppen sowie Patientinnen und Patienten Adressaten von Leitlinien. Für die S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom wurde ebenfalls eine Patientenleitlinie entwickelt ^[53].

1.2.1.2 **Bedeutung von Leitlinien**

Die AWMF fasst zur Bedeutung von Leitlinien in Deutschland zusammen:

„Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.“ ^[54]

Bereits in dieser kurzen Aussage wird auf die rechtliche Einordnung von Leitlinien eingegangen. Sie spiegeln den aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft zu ausgewählten Themen wieder und geben Handlungsempfehlungen. Dabei erheben sie nicht den Anspruch in jedem Fall die richtige Anweisung zu geben und müssen daher nicht zwingend von jedem umgesetzt werden. Damit lassen sie sich von Richtlinien abgrenzen, die bindende Verfahrensweisen enthalten. Das Abweichen von einer Leitlinie kann hingegen in begründbaren Fällen durchaus sinnvoll sein.^[55] So sollte stets für jeden Fall neu entschieden werden, ob die Empfehlung der Leitlinie befolgt oder von ihr abgewichen wird. Es ist zu bedenken, dass eine Leitlinie zwar keinesfalls rechtlich bindendes Verhalten vorgibt, allerdings im Falle von Klagen durchaus als Informationsquelle herangezogen wird, wie es Gerichtsurteile⁸ zeigen. Folglich ist es empfehlenswert die Gründe zu dokumentieren, wenn von einer Leitlinie abgewichen wird ^[56].

⁷ Stand: 10.08.2020, 17:51 Uhr

⁸ OLG Hamm, Urteil vom 23.11.2009, 3 U 41/09 und OLG Frankfurt am Main, Urteil vom 16.03.2010, 8 U 58/09

1.2.1.3 **Unterteilung von Leitlinien**

Die über die AWMF veröffentlichten Leitlinien werden gemäß ihrem methodischen Entstehungsprozess in verschiedene Stufen (S) eingeteilt:

S1: Handlungsempfehlungen von Expertengruppen

S2: Leitlinien basierend auf Evidenz (S2e) oder Konsens eines repräsentativen Gremiums (S2k)

S3: Leitlinien basierend auf Evidenz und Konsens eines repräsentativen Gremiums

Die höchsten Anforderungen werden an S3-Leitlinien gestellt: Die AWMF fordert eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von Literatur.^{[57] (S.9)} In der klinischen Tätigkeit sollte daher immer die Stufe der Leitlinie beachtet werden, um einen schnellen Überblick zu erhalten, welche Evidenz hinter den getroffenen Empfehlungen steht.

1.2.1.4 **Leitlinienentwicklung**

National und international existieren verschiedene Handbücher, um Leitlinien zu erstellen, wie das AWMF-Regelwerk ^[57] oder das WHO Handbook for Guideline Development ^[58]. Im Folgenden wird der Entwicklungsprozess einer Leitlinie insbesondere der Stufe 3 nach dem AMWF-Regelwerk ^[57] umrissen, da dies den Rahmen für diese Doktorarbeit darstellt (Anmerkungen zu einzelnen Schritten, die nicht dem Regelwerk entstammen, sind entsprechend gekennzeichnet):

Die Initiatoren eines Leitlinienvorhabens informieren zuerst die in Betracht kommenden Fachgesellschaften. Diese nominieren in der Regel einen Experten, der sich aktiv in die Entwicklung der Leitlinien einbringt und die Fachgesellschaft vertritt. Vor Beginn des Leitlinienprozesses sind die Beteiligten aufgefordert Auskunft über Interessenskonflikte zu geben, sodass ggf. eine Nachnominierung oder ein partieller Ausschluss für die betroffenen Themen erfolgt. Im ersten Treffen werden die zu klärenden Schlüsselfragen detailliert festgelegt. Der mögliche Umfang orientiert sich an den verfügbaren Ressourcen. Für die folgende Aufarbeitung der Literatur erfolgt vorzugsweise eine methodische Begleitung. Diese deckt die systematische Literatursuche, die Auswahl der Literatur sowie deren Bewertung nach den Vorgaben der Experten ab.

Die systematische Literaturrecherche umfasst mehrere Schritte, die in konzertierter Reihenfolge durchgeführt werden, um unnötige Doppelarbeiten zu vermeiden. Begonnen wird stets mit der Suche nach adaptierbaren Leitlinien („1. Stufe“) bzw. darin enthaltenen Aussagen, gefolgt von der Suche nach systematischen Reviews („2. Stufe“) bis hin zur Recherche nach Primärliteratur („3. Stufe“). Sofern auf einer Stufe genügend Evidenz gefunden wurde, werden die nachfolgenden Schritte unterlassen. Die weitere Aufarbeitung richtet sich nach der Form der Literatur. Qualitativ hochwertige Leitlinien können adaptiert werden, systematische Reviews können für sich alleine stehen oder zusammengefasst als Umbrella Review von systematischen Reviews als Basis für Empfehlungen herangezogen werden und bei genügend passender Primärliteratur kann die Erstellung eines systematischen Reviews mit eventueller Metaanalyse sinnvoll sein, um die Ergebnisse zu aggregieren.

Die exakte Vorgehensweise der Aufarbeitung der thematisch relevanten Literatur kristallisiert sich daher erst im Verlauf der Recherche heraus. Dies sollte nicht verwechselt werden mit der von Beginn an festgelegten Suchstrategie, den Ein- und Ausschlusskriterien sowie den verwendeten PICO-Schemata, welche Kriterien für eine hochwertige Arbeit abbilden, sofern sie im Vorhinein festgelegt wurden.

Die Evidenzbewertung kann mit verschiedenen Tools durchgeführt werden, sollte jedoch einheitlich in der Leitlinie sein und von zwei qualifizierten Personen unabhängig voneinander durchgeführt werden. In der letzten Version der S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom wurde das SIGN-System⁹ verwendet, was für die Überarbeitung beibehalten werden soll^[59]. Zur besseren Übersicht werden Evidenztabelle erstellt, die die Kerninformationen jeder eingeschlossenen Studie sowie deren Bewertung enthalten.

Die aufgearbeitete Literatur wird von den Experten zur Erarbeitung oder Überarbeitung des Leitlinientexts verwendet. Es entstehen Entwürfe für mögliche Empfehlungen, die dann beispielsweise in einer Konsensuskonferenz finalisiert und abgestimmt werden. Die Moderation sollte von einem neutralen Außenstehenden übernommen werden. Die vier Stufen der Konsensstärke sind in Tabelle 6 dargestellt.

⁹ Ausführliche Beschreibung im Methodikteil, Kapitel 2

Tabelle 6: Klassifikation der Konsensstärke nach dem AWMF-Regelwerk ^[57]

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 der Stimmberechtigten

Im letzten Schritt werden die Empfehlungen graduiert. Neben der Stärke der Evidenz werden weitere Faktoren berücksichtigt wie die Praktikabilität oder ethische Aspekte. Zur Abstufung werden ein Buchstaben- bzw. Zahlencode und zusätzlich ein festgelegtes Modalverb verwendet, wie es in Tabelle 7 dargestellt ist. Diese Art der Ergebnispräsentation ist jedoch umstritten, da die Perzeption der Begriffe personenabhängig ist ^[60].

Tabelle 7: Empfehlungsgrade nach dem AWMF-Regelwerk ^[57]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
B	Empfehlung	Sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Vor der endgültigen Veröffentlichung der Leitlinie sollte diese extern begutachtet werden, was die Möglichkeit bietet, Schwachstellen zu finden und auszubessern. Dazu gehört auch die Darlegung des methodologischen Vorgehens im Evidenzbericht. Schließlich wird die Leitlinie von den beteiligten Experten und den Fachgesellschaften verabschiedet. Leitlinien haben in der Regel eine Gültigkeit von fünf Jahren. Dies soll die Aktualität und den Bezug zur aktuellen Forschung gewährleisten und somit die Reputation stärken. Um bedeutende Änderungen auf Grund aktueller Forschungsergebnisse vor einem geplanten Update zu ergänzen, besteht die Möglichkeit diese über ein Addendum zur Leitlinie auf der AWMF-Webseite erreichbar zu machen.^[57]

Wie dargelegt, spielen systematische Reviews bei der Erstellung von Leitlinien eine wichtige Rolle. Dies betrifft ebenso das Leitlinienupdate zum Mundhöhlenkarzinom.

Einen Überblick über dieses Literaturformat und das daraus hervorgehende Umbrella Review und deren Bewertung und Limitationen gibt das folgende Kapitel.

1.3 Systematische Reviews, Metaanalysen und Umbrella Reviews

1.3.1 Systematische Reviews und Metaanalysen

Die große Flut an täglich neu erscheinenden Studien macht es schwer, den Überblick zu behalten. *Bastian et al.* sprachen in ihrer Veröffentlichung im Jahre 2010 bereits von 75 neuen Studien pro Tag ohne dass ein Plateau erkennbar wäre ^[61]. Die wissenschaftliche Publikationsbereitschaft zeigte sich zuletzt während der COVID-19-Pandemie. Ungefähr acht Monate nach Bekanntwerden der ersten Infektionen, zählt eine der größten Datenbanken (LitCovid) für Literatur zu diesem Thema bereits 49123 Artikel¹⁰ ^[62].

Studien zu einem speziellen Thema - auch als Primärliteratur bezeichnet - können durch narrative Reviews oder systematische Reviews (SRs) zusammengefasst werden, wobei erstere einen generellen Überblick über die Studienlage verschaffen und eine gute Orientierung bieten und letztere eine strukturierte Suche und Bewertung von Literatur voraussetzen. In diesem Bereich hat die nach Sir Archibald Lemman Cochrane benannte Cochrane Collaboration seit der Gründung im Jahr 1993 international anerkannte Standards etabliert ^[63]. Die methodische Herangehensweise hängt direkt von der Fragestellung des SRs ab. Die Cochrane Collaboration unterscheidet hierbei Interventionen und diagnostische Testgenauigkeit (Englisch: „diagnostic test accuracy“ – DTA). Für SRs von Interventionen gibt es ein komplettes Handbuch, was laufend aktualisiert wird ^[64]. Für SRs zur diagnostischen Testgenauigkeit ist das Handbuch erst in Entwicklung und wird sukzessive online gestellt¹¹, sobald ein neues Kapitel fertig gestellt ist ^[65]. Unter bestimmten Voraussetzungen kann ein SR durch eine Metaanalyse ergänzt werden.

¹⁰ Abruf am 05.09.2020, 22:49 Uhr

¹¹ Bei der letzten Überprüfung am 11.08.2020 um 15:42 Uhr waren sechs der 14 Kapitel online verfügbar.

1.3.2 Umbrella Reviews

Die steigende Anzahl von SRs hat ein neues Literaturformat hervorgebracht, welches systematisch und strukturiert SRs zu einem Thema zusammenfasst und überschaubar macht. In dieser Arbeit wird hierfür der Begriff „Umbrella Review“ verwendet. Weitere Synonyme sind: overview of reviews, review of systematic reviews, review of reviews, summary of systematic reviews, synthesis of reviews ^[66]. So wie für ein SR Studien als Basis dienen, dienen SRs als Basis des Umbrella Reviews.

Da diese Form der Literaturübersicht erst seit einigen Jahren an Bedeutung gewinnt, gibt es wenige Quellen, die Maßstäbe für den gesamten Erstellungsprozess setzen ^[67], obgleich zu Teilschritten bereits einiges veröffentlicht wurde ^[68]. Nach einer Literaturrecherche von *Pollock et al.* gab es bis Ende 2015 insgesamt zwölf Arbeitsgruppen, die Hilfestellung zur Anfertigung eines Umbrella Reviews für Healthcare Interventions veröffentlicht haben. Dabei fiel auf, dass für den Hauptteil der Arbeit unterschiedliche Empfehlungen vorlagen.^[69] Zu bedenken ist, dass es sich bei den Untersuchungen von *Pollock et al.* um Umbrella Reviews von SRs von Interventionsstudien handelt. In dieser Doktorarbeit wird jedoch unter anderem ein Umbrella Review zu SRs zur diagnostischen Testgenauigkeit (DTA) angefertigt. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit ist kein vollständiges etabliertes Handbuch für die Erstellung eines Umbrella Reviews von SRs zur diagnostischen Testgenauigkeit (folgend: DTA-Umbrella Review) bekannt.

In Zukunft sind weitere Publikationen zu erwarten, die Standards für Umbrella Reviews formulieren. Dies betrifft sowohl die methodische Durchführung als auch die Berichterstattung in Form von Leitlinien zur Berichterstattung (Englisch: „reporting guideline“). Nach *Moher et al.* werden letztere definiert als:

„A checklist, flow diagram, or explicit text to guide authors in reporting a specific type of research, developed using explicit methodology.“

Leitlinien zur Berichterstattung helfen Autoren ihre Arbeit vollständig und nachvollziehbar zu präsentieren. Die Leser können folgend besser beurteilen, ob die Ergebnisse verlässlich sind. Sie werden in einem mehrstufigen Prozess entwickelt. Zentral ist ein Delphi-Verfahren, um über die endgültigen Empfehlungen abzustimmen.^[70]

Erst Anfang 2018 veröffentlichten beispielsweise *Bougioukas et al.* die Checkliste „Preferred reporting items for overviews of systematic reviews including harms“ (PRIO-harms), welche die Berichterstattung in Umbrella Reviews von SRs von Interventionsstudien verbessern soll. Gleichzeitig stellten die Autoren fest, dass es dergleichen noch nicht für DTA-Umbrella Reviews gibt.^[71] Eine Übersicht über verfügbare Leitlinien zur Berichterstattung bietet das etablierte EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network. Das EQUATOR Network wurde 2008 als globales Projekt gestartet und bietet die gegenwärtig größte bekannte Sammlung von Leitlinien zur Berichterstattung (432 Leitlinien + 90 Leitlinien in Entwicklung, letzte Aktualisierung der Webseite am 30.07.2020 beim letzten Zugriff am 10.08.2020, 23:03 Uhr).^[72]

1.3.3 Literaturbewertung

Die systematische Herangehensweise an ein SR oder Umbrella Review allein ist kein Garant für eine hohe Qualität und Verlässlichkeit der Ergebnisse ^[73]. In einer Arbeit von *Page et al.* wurde für das gesamte Jahr 2014 die Menge an neu publizierten SRs auf 8000 hochgerechnet, was eine Verdreifachung der Anzahl innerhalb von zehn Jahren bedeutet. Die Qualität hat sich zwar in dieser Zeit verbessert, bleibt aber dennoch hinter ihren Möglichkeiten, beispielsweise wurde nur in 70% der untersuchten SRs eine methodische Qualitätsbewertung bzw. Bewertung des Risikos für Bias (Englisch: „risk of bias“ - RoB) der eingeschlossenen Studien vorgenommen. Noch viel seltener wurde das Ergebnis später berücksichtigt.^[74] Dabei ist besonders im Bereich der aggregierten Evidenz bedenkenswert, dass diese im Zentrum der Aufmerksamkeit als Grundlage für klinische Entscheidungsfindung und die Erstellung von Leitlinien steht ^[75]. Ein unabdingbarer Schritt ist deshalb, die eingeschlossene Literatur zu bewerten. Dies betrifft sowohl Primärliteratur innerhalb eines SRs, als auch SRs innerhalb eines Umbrella Reviews. Für die kritische Bewertung von SRs stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung. Obwohl es keine einheitlichen Empfehlungen für die Anfertigung von Umbrella Reviews gibt, hat die Mehrheit der verfügbaren Anleitungen das Tool AMSTAR (Assessment of Multiple SysTEMatic Reviews) zur Qualitätsbewertung eingeschlossener SRs empfohlen ^[69]. AMSTAR wurde 2007 veröffentlicht ^[76] und 2017 erschien die überarbeitete Version AMSTAR 2. Eine entscheidende Neuerung ist die Ausweitung der Anwendung auf SRs von nicht-randomisierten Studien, jedoch bezieht es sich weiterhin nur auf SRs zu „healthcare

interventions“.^[77] Eine Alternative bietet das Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)-Instrument ^[78]. Dieses erschien 2016 und ist im Vergleich zu AMSTAR/AMSTAR 2 auf SRs zur diagnostischen Testgenauigkeit adaptierbar und wurde ebenfalls bereits in Umbrella Reviews verwendet ^[67, 78]. Methodische Qualität und RoB sind zwar nicht identisch, hängen jedoch miteinander zusammen ^[79].

1.4 Relevanz der Arbeit

Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich schränken die Lebenserwartung ein ^[80] und haben erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität ^[81]. So können Nahrungsaufnahme und Kommunikation durch die Neoplasie selbst oder durch Behandlungsfolgen wie mutilierende Operationen des Primärtumors, Radio- und Chemotherapie erheblich behindert werden ^[82]. Ebenso birgt die Ausräumung der Halslymphknoten wie erwähnt das Risiko langfristiger Nebenwirkungen, wie funktionelle Defizite und chronische Schmerzen des Schultergürtels ^[23]. Die Prognose des RKIs schätzt für 2020 eine ungefähr gleich hohe Inzidenz für bösartige Neubildungen in Mundhöhle und Rachen (13 800 neue Fälle) wie in der Auswertung der Krebsregisterdaten für 2016 (13 900 neue Fälle). Für Männer wird zwar ein Rückgang erwartet, dafür steigen die Zahlen bei Frauen vermutlich an.^[5] Die Patientinnen und Patienten stehen zum Diagnosezeitpunkt am Ende ihres Berufslebens oder sind gerade aus diesem ausgeschieden¹² und hätten statistisch noch einige Lebensjahre vor sich ^[83]. Zusammenfassend wird die Relevanz dieser Erkrankungsgruppe in Deutschland deutlich. Eine optimale Behandlung muss radikal genug sein, um ein Rezidiv zu vermeiden und darf dennoch nicht zu aggressiv sein, um kurz- und langfristige Schäden zu minimieren. Unter dieser Prämisse wurden die Schlüsselfragen erstellt, die für das Leitlinienupdate aufgearbeitet wurden. Aktuelle diagnostische und therapeutische Diskussionspunkte wurden im Laufe der Einleitung angerissen.

Wenn Leitlinien erstellt oder erneuert werden, optimiert das zum einen die Versorgung von Patientinnen und Patienten, da neue Studienergebnisse berücksichtigt werden und treibt zum anderen den wissenschaftlichen Fortschritt an. Durch Meta-Forschung werden neue Erkenntnisse generiert und Wissenslücken aufgezeigt, die zu

¹² SGB VI, § 235 Regelaltersrente

Ausgangspunkten neuer Forschung werden können. Ein wichtiger Teil der Leitlinienarbeit ist es, den Prozess von der Festlegung der Schlüsselfragen bis hin zur Präsentation der Ergebnisse transparent darzulegen. Dies wird im nächsten Kapitel beschrieben.

2 Methodik

Die angewandte Methodik für das Leitlinienupdate orientiert sich am Regelwerk der AWMF ^[57] und den gemeinsam von AWMF und Cochrane erstellten Manualen ^[84-86] ¹³. Zur Berichterstattung und Gliederung wurde die PRISMA-Checkliste für systematische Reviews als Hilfe verwendet ^[88]. Auf weitere verwendete Leitfäden oder Ähnliches wird an entsprechender Stelle hingewiesen.

Zuerst werden die fünf Schlüsselfragen präsentiert und definiert. Darauf folgend wird die stufenweise Recherche und Aufarbeitung von Leitlinien, systematischen Reviews und Primärliteratur in jeweils einem Kapitel beschrieben. Auf Stufe der systematischen Reviews wird die Anfertigung eines DTA-Umbrella Review für die SF 1 erläutert. Schließlich wird kurz umrissen, wie die gewonnenen Ergebnisse Eingang in das Leitlinienupdate finden. Additional zur Leitlinienarbeit wurde eine Checkliste zur Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews entworfen, weil zurzeit (Stand: Februar 2019) keine systematisch entwickelte Checkliste existiert.

Für die Dissertationsschrift ist eine Trennung von Methoden und Ergebnissen üblich. Deshalb wurde auf die Einflechtung der Ergebnisse weitgehend verzichtet, wie es sonst im Evidenzbericht von Leitlinien auf Grund des Stufenprozesses der Recherche üblich ist. Um dennoch die Übersichtlichkeit zu gewähren, sind Methoden- und Ergebnisteil äquivalent aufgebaut.

2.1 Festlegung der Schlüsselfragen

Im Kick-off-Meeting (12.06.2017 in Berlin) wurde zuerst von den Experten der Fachgesellschaften eine Arbeitsdefinition für die Mundhöhle festgelegt (s. Box 1), da diese in der Literatur uneinheitlich definiert wird.

Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, die vorderen 2/3 der Zunge, Mundboden, Vestibulum, nicht keratinisiertes Lippenrot

Box 1: Definition der Mundhöhle für das Leitlinienupdate

¹³ Das Manual zur Literaturrecherche ist seit 2019 in neuer Auflage verfügbar ^[87].

Dann wurden über eine Abstimmung fünf Schlüsselfragen (SF) ausgewählt, die für das Leitlinienupdate neu recherchiert werden sollten. Für die Durchführung einer systematischen Recherche wurden PICO-Schemata (P: Population, I: Intervention; C: Comparator, O: Outcome) für alle Fragen festgelegt. Das PICO-Schema bringt die Forschungsfrage in eine systematische präzise Form und bildet den Ausgangspunkt für die Ein- und Ausschlusskriterien. Sowohl AMWF als auch Cochrane verweisen in ihren Handbüchern auf dieses Schema ^[57, 64]. Eine Ausnahme bildet die SF 1, welche die diagnostische Testgenauigkeit eines Verfahrens thematisiert ¹⁴. Es wurde das traditionelle PICO-Schema verlassen¹⁵ und durch das PIRO-Schema ersetzt. Hierbei wird „I“ zur Abkürzung des Index Tests, welcher evaluiert werden soll. Der Comparator ist in diesem Zusammenhang der Reference Standard Test. Die zugrunde liegenden Definitionen sind in Box 2 dargestellt.

Index Test: “A diagnostic test that is being evaluated against a reference standard test in a study of test accuracy.” ^[89]

Reference Standard Test: “The best available method of determining whether people have a condition.” ^[90]

Box 2: Definitionen zum PIRO-Schema

Die fünf Schlüsselfragen mit entsprechendem PICO- oder PIRO-Schema sind in Tabelle 8 bis Tabelle 12 dargestellt. Das von der Leitliniengruppe festgelegte und als für die Beantwortung der Schlüsselfrage besonders wichtig erachtete „primäre Outcome“ ist jeweils **fett** markiert. Es ist zu beachten, dass sich die TNM-Stadien auf die 7. Ausgabe der UICC-TNM-Klassifikation beziehen, die die Tiefeninvasion und das extrakapsuläre Wachstum von Lymphknotenmetastasen noch nicht berücksichtigt.

Die Autorin dieser Arbeit, Lydia König, war verantwortlich für die Aufarbeitung aller fünf Schlüsselfragen.

¹⁴ Für die Anfertigung der Doktorarbeit wurde die SF 1 leicht abgeändert, die ursprüngliche Version inkl. PICO befindet sich im Anhang 7.1

¹⁵ Da das PICO-Schema gut etabliert ist, wird die englische Schreibweise der Komponenten im weiteren Text beibehalten.

Tabelle 8: PIRO-Schema Schlüsselfrage 1

Wie ist die diagnostische Testgenauigkeit der Wächterlymphknotenbiopsie im Vergleich zur Neck Dissection bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus?

- P** Patienten mit invasivem Mundhöhlenkarzinom
- I** Wächterlymphknotenbiopsie
- R** Neck Dissection
- O** **Klassische Kriterien der Testgenauigkeit:**
- Sensitivität
 - Negativ Prädiktiver Wert (NPW)
 - Spezifität
 - Positiv Prädiktiver Wert (PPW)
-

Legende: I (Index Test), O (Outcome), P (Population), R (Reference Standard Test), **fett** (Primäroutcome)

Tabelle 9: PICO-Schema Schlüsselfrage 2

Ist die modifizierte radikale Neck Dissection plus adjuvanter Radiotherapie bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall in Level IIb oder III der selektiven Neck Dissection mit adjuvanter Radiotherapie überlegen?

- P** Patienten mit invasivem Mundhöhlenkarzinom bei denen prä-, intra- oder postoperativ eine singuläre Metastase/ ein singulär positiver Befall von Level IIB oder Level III vorliegt.
- I** Ausräumung Level I-III + adjuvante Radiotherapie
- C** Ausräumung Level I-V + adjuvante Radiotherapie
- O** Efficacy
- **Gesamtüberleben**
 - Krankheitsfreies Überleben/ Progressionsfreies Überleben
 - Lebensqualität
 - Tumorrezidiv/ locoregional recurrence rate
- Safety
- Therapieassoziierte Mortalität
 - Therapieassoziierte Morbidität / Adverse Events (mild/moderat/schwer)
-

Legende: C (Comparator), I (Intervention), O (Outcome), P (Population), **fett** (Primäroutcome)

Tabelle 10: PICO-Schema Schlüsselfrage 3

Besteht beim cT1 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur Neck Dissection, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt?

- P** Patienten mit invasivem Mundhöhlenkarzinom cT1 des Oberkiefers (harter Gaumen, oberer Alveolarfortsatz) mit cN0
- I** Selektive Neck Dissection / radikale Neck Dissection/ Wächterlymphknotenbiopsie
- C** Keine Operation, sondern "wait and see" bei jeglicher Art der Nachsorge
- O** Efficacy
- **Gesamtüberleben**
 - Krankheitsfreies Überleben/ Progressionsfreies Überleben
 - Lebensqualität
 - Tumorrezidiv/ locoregional recurrence rate
- Safety
- Therapieassoziierte Mortalität
 - Therapieassoziierte Morbidität / Adverse Events (mild/moderat/schwer)
-

Legende: C (Comparator), I (Intervention), O (Outcome), P (Population), **fett** (Primäroucome)

Tabelle 11: PICO-Schema Schlüsselfrage 4

Welche Indikationen bestehen für die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms? (Konkretisiert: Ist die neoadjuvante Radiochemotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie überlegen?)

- P** Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom: T3,4 N0 M0 (bei geringer Trefferzahl Erweiterung auf Nx)
- I** Zuerst Operation, dann adjuvante Radiochemotherapie
- C** Radiochemotherapie + Operation ODER
Radiochemotherapie + Operation + Radiotherapie
- O** Efficacy
- **Gesamtüberleben**
 - Krankheitsfreies Überleben/ Progressionsfreies Überleben
 - Lebensqualität
 - Tumorrezidiv/ locoregional recurrence rate
- Safety
- Therapieassoziierte Mortalität
 - Therapieassoziierte Morbidität / Adverse Events (mild/moderat/schwer)
-

Legende: C (Comparator), I (Intervention), O (Outcome), P (Population), **fett** (Primäroucome)

Tabelle 12: PICO-Schema Schlüsselfrage 5

Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie?

P	Patienten mit Mundhöhlenkarzinom definiert als: pT1/2 pN1 (in Level I-III), ECE negativ, R0, M0
I	Operation + Neck Dissection
C	Operation + Neck Dissection + adjuvante Radiotherapie
O	Efficacy <ul style="list-style-type: none">• Gesamtüberleben• Krankheitsfreies Überleben/ Progressionsfreies Überleben• Lebensqualität• Tumorrezidiv/ locoregional recurrence rate Safety <ul style="list-style-type: none">• Therapieassoziierte Mortalität• Therapieassoziierte Morbidität / Adverse Events (mild/moderat/schwer)

Legende: C (Comparator), ECE (extracapsular extension), I (Intervention), O (Outcome), R0 (kein Residualtumor), P (Population), **fett** (Primäroucome)

Für die systematische Aufarbeitung der fünf präsentierten SF wurde vorab ein Protokoll erstellt. Sofern davon abgewichen wurde, ist dies an entsprechender Stelle vermerkt. Die für die SF 1 relevanten klassischen Kriterien der Testgenauigkeit sind übersetzt nach *Simundic* und angepasst an die Fragestellung definiert als ^[91]:

Negativer prädiktiver Wert (NPW): Die Wahrscheinlichkeit keine Lymphknotenmetastase zu haben bei negativer WLKB bzw. die Anzahl von Erkrankten (N) ohne Lymphknotenmetastase in der ND (=richtig negativ) dividiert durch die Summe aus Erkrankten mit richtig negativer WLKB und Erkrankten mit falsch negativer WLKB (positive ND trotz negativer WLKB):

$$\text{NPW} = \frac{\text{N (richtig negative WLKB)}}{\text{(N(richtig negative WLKB) + N(falsch negative WLKB))}}$$

Sensitivität: Die Wahrscheinlichkeit eine positive WLKB zu haben bei Vorliegen einer Lymphknotenmetastase bzw. die Anzahl von Erkrankten mit positiver WLKB dividiert durch die Summe aus Erkrankten mit positivem WLKB und Erkrankten mit falsch negativer WLKB:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{N (positive WLKB)}}{\text{(N (positive WLKB) + N (falsch negative WLKB))}}$$

Positiver prädiktiver Wert (PPW): Die Wahrscheinlichkeit eine Lymphknotenmetastasierung zu haben bei positiver WLKB. (Anmerkung: *Per se* liegt bei einer positiven WLKB eine Lymphknotenmetastasierung vor, selbst wenn der Reference Test (ND) keine weiteren Metastasen zeigt. Eine falsch positive WLKB kann daher nicht über den Reference Test ND ermittelt werden, weshalb dieses Testgütekriterium vernachlässigt wird.)

Spezifität: Die Wahrscheinlichkeit eine negative WLKB zu haben, wenn keine Halslymphknotenmetastasierung vorliegt. (Anmerkung: Dieses Testgütekriterium wird aus dem oben genannten Grund ebenfalls vernachlässigt.)

2.2 Leitlinienrecherche (1. Stufe)

Als Erstes wurde nach bereits bestehenden Leitlinien gesucht. Als Grundlage diente eine Leitliniensuche der Deutschen Krebsgesellschaft nach Kopf-Hals-Tumoren im Oktober 2016 (Suche ab 2013). Die Informationen und Ergebnisse der Recherche wurden vom Leitlinienprogramm Onkologie zur Verfügung gestellt.

2.2.1 Informationsquellen und Suche

Es wurde am 25.06.2017 von LK und MZ auf den Webseiten der größten europäischen und nordamerikanischen Leitlinienherausgeber sowie auf den Seiten der American Society of Clinical Oncology (ASCO), der European Society of Medical Oncology (ESMO), der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und des Guideline International Network (GIN) gesucht (s. Anhang 7.2, Tabelle 28). Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: Lippen- /Larynx- /Pharynx- /Kopf-Hals- /-krebs /-tumor /-karzinom, head/ neck/ laryngeal/ pharyngeal/ oral cavity/ glottic/ lip /labial + cancer /carcinoma /neoplasm /malign*. Sofern eine Suche mit den Suchbegriffen nicht möglich war oder zu keinen Treffern geführt hat, wurde manuell über die Gliederung der Webseite gesucht (z. B. über die Rubrik Leitlinien).

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Sichtung der gefunden Leitlinien wurden die Definition der Mundhöhle (s. Box 1) sowie die fünf Schlüsselfragen inklusive PICO- bzw. PIRO-Schema herangezogen (s.

Tabelle 8 bis Tabelle 12). Vorab wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien für Leitlinienempfehlungen bzgl. Schlüsselfragen 1-5

Einschlusskriterien

- Mindestens eine der formulierten Schlüsselfragen wird in Teilen oder komplett in der Leitlinie beantwortet.
- Empfehlung basiert auf fragenspezifischen PICO-Schemata und die Evidenz stammt aus SRs bzw. MA, die auf Basis von RCT erstellt wurden.
- Die Qualität der SRs muss von der Leitlinienentwicklergruppe selbst, im Zuge der Erstellung der Leitlinie - unabhängig vom Instrument - als hoch eingestuft bzw. bewertet werden ODER Bei fehlender Angabe muss ein eigenes Assessment mit Hilfe des AMSTAR tools [89] mindestens einen Punktwert von 8 ergeben.
- Definition der Mundhöhle als: Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, die vorderen 2/3 der Zunge, Mundboden, Vestibulum, nicht keratinisiertes Lippenrot

Ausschlusskriterien

- Die Referenzangaben zu den Empfehlungen fehlen oder es ist nicht klar ersichtlich, auf welcher Literatur sie beruhen.
- Die SRs bzw. MA wurden vor 2000 publiziert.

Legende: MA (Meta-Analyse), RCT (Randomisiert Kontrollierte Studie), SR (Systematisches Review), PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome)

2.2.3 Auswahl der Leitlinien

Die gefundenen Leitlinien wurden getrennt und unabhängig jeweils von zwei Mitarbeiter/innen (LK/AN, MZ) anhand der oben genannten Einschlusskriterien geprüft. Die Ergebnisse wurden dokumentiert und bei Unstimmigkeiten diskutiert.

2.3 Systematische Evidenzsuche und -aufarbeitung (2. Stufe: Systematische Reviews)

An die Leitliniensuche schloss sich die Suche nach SRs an. Im Falle mehrerer vorhandener SRs wurde ein „Umbrella Review“ erstellt. Für die Durchführung von Interventions-Umbrella Reviews existiert ein Unterkapitel im Handbuch für SRs von Cochrane, nicht jedoch für (DTA)–Umbrella Reviews, wie im Kapitel 1.3.2 beschrieben. Daher wurden das ausführliche Handbuch des Joanna Briggs Instituts, das Kapitel 22 des Cochrane Handbooks sowie das Buch „Umbrella Reviews“ herangezogen [64, 66, 92]. Die Berichterstattung und Gliederung erfolgte anhand der etablierten PRISMA-Checkliste für SRs [88], da bisher¹⁶ keine Leitlinien zur Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews vorhanden sind.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien Schlüsselfragen 1-5

Es wurden *a priori* Ein- und Ausschlusskriterien formuliert (s. Tabelle 14). Zu den durch das PICO-Schema und die Schlüsselfragen bedingten Kriterien kamen nur wenige neue hinzu, da die SF bereits sehr spezifisch formuliert wurden.

Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien für das Screening der gefundenen systematischen Reviews

Alle SF	
Einschluss	P: $\geq 80\%$ MHK oder Subgruppenanalyse für MHK, Alter über 18 Jahre, jedes Geschlecht; - Definition der Mundhöhle als: Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, die vorderen 2/3 der Zunge, Mundboden, Vestibulum, nicht keratinisiertes Lippenrot - Erscheinungsdatum ab 2000 - systematisches Review mit oder ohne Meta-Analyse, alle Studientypen
Ausschluss	P: Tumorrezidiv, Merkelzellkarzinome, Maligne Melanome, Parotiskarzinome mit Durchbruch in die Mundhöhle, CUP-Manifestation in der Mundhöhle, unresektable Tumore bzw. palliative Versorgung - Volltexte in anderen Sprachen außer Englisch und Deutsch - Narrative Reviews

¹⁶ letzte Recherche im EQUATOR Network: 15. Februar 2019, 16:05 Uhr [72]

Fortsetzung (I) Tabelle 14

SF 1: Wie ist die diagnostische Testgenauigkeit der Wächterlymphknotenbiopsie im Vergleich zur Neck Dissection bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus?

Einschluss P: alle T-Stadien des MHK, sofern cN0M0-Stadium vorliegt
I: WLKB; Methode der WLK-Markierung vor Exstirpation beliebig
R: ND nach der WLKB bei mind. 50% der Teilnehmenden oder Subgruppenanalyse für die Gruppe mit ND
O: mind. eins der vier festgelegten Outcomes der WLKB muss genannt werden

Ausschluss P: Patienten mit Tumorrezidiv, antitumoröse Therapie innerhalb der letzten sechs Monate
R: ausschließlich Observation nach der WLKB

SF 2: Ist die modifizierte radikale Neck Dissection plus adjuvanter Radiotherapie bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall in Level IIB oder III der selektiven Neck Dissection mit adjuvanter Radiotherapie überlegen?

Einschluss P: MHK mit singulärer Metastase in Level IIB oder III (prä-, intra- oder postoperativ)
I: ND Level I-III ipsilateral zur Metastase und adjuvante Radiotherapie (Dosis/Schema beliebig)
C: ND Level I-IV ipsilateral zur Metastase und adjuvante Radiotherapie (Dosis/Schema beliebig)

Ausschluss P: Tumorstadium M1 (Fernmetastase)

SF 3: Besteht beim cT1 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur Neck Dissection, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt?

Einschluss P: MHK des Oberkiefers (harter Gaumen, oberer Alveolarfortsatz, obere Gingiva), Tumorstadium: cT1N0 bei allen Teilnehmern oder Subgruppenanalyse
I: OP des Primarius und eine Form der LK-Entfernung (selektive oder radikale ND oder WLKB)
C: OP des Primarius ohne LK-Entfernung, stattdessen „Wait and Watch“

Ausschluss P: Tumore der Kieferhöhle mit Durchbruch in die obere Mundhöhle, Knochentumore der Maxilla, Tumorstadium: M1

Fortsetzung (II) Tabelle 14

SF 4: Ist die neoadjuvante Radiochemotherapie oder andere neoadjuvante Therapie der adjuvanten Radiochemotherapie überlegen?

Einschluss P: MHK im Stadium T3 oder T4 für das eine Operation als Therapie angestrebt wird
I: OP und adjuvante Radiochemotherapie (alle Arten, d.h. Chemotherapeutika und Bestrahlungsform beliebig)
C: neoadjuvante Radiochemotherapie und OP und adjuvante Radiotherapie (alle Arten, d.h. Chemotherapeutika und Bestrahlungsform beliebig)

Ausschluss P: vorherige lokale oder systemische Therapie zur Tumorbehandlung außerhalb der Tumorresektion

SF 5: Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie?

Einschluss P: MHK im Stadium T1 oder T2 mit einer singulären Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten bis maximal 3 cm Durchmesser
I: alle Arten adjuvanter Radiochemotherapie, unabhängig von Strahlengesamtdosis oder verwendetem Zytostatikum

Ausschluss P: Fernmetastasen oder extrakapsuläre Ausdehnung der Lymphknotenmetastase, präoperative lokale oder systemische Therapie

Legende: C (Comparator), CUP (Cancer of Unknown Primary), I (Index Test bzw. Intervention), MHK (Mundhöhlenkarzinom), ND (Neck Dissection), P (Population), R (Reference Standard Test), SF (Schlüsselfrage), SR (systematisches Review), WLKB (Wächterlymphknotenbiopsie)

Nachträgliche Protokollerweiterung der Eignungskriterien bezüglich der Population

Da bei einigen Arbeiten keine oder ungenügende Informationen über den Anteil von Mundhöhlenkarzinomen vorlagen, wurde über Vergleich der Reviews untereinander und mittels Einsicht in einige Primärstudien versucht, den Anteil zu ermitteln. Im Zweifel, wenn beispielsweise die Lokalisation als allgemein „soft palate“ angegeben war, wurden die Teilnehmer nicht hinzugezählt, da nach der Definition der Mundhöhle durch die Expertengruppe (siehe Box 1) nur das erste Drittel des weichen Gaumens zur Mundhöhle gezählt wird. Dieses Problem wurde vorab nicht erkannt. In keinem SR wurde eine Definition der Mundhöhle geboten, weshalb dieses Einschlusskriterium vernachlässigt werden musste.

2.3.2 Datenbanken Schlüsselfragen 1-5

Die Suche nach SRs wurde zuletzt am 04.08.2017 in drei Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations [1946 to Present; Ovid]
- Embase [1974 to 2017 Week 31; Ovid]
- Cochrane Database of Systematic Reviews [Issue 8 of 12, August 2017; Cochrane Library]

Zusätzlich wurde am 25.10.2017 in PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews, <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) nach Protokollen für SRs und Umbrella Reviews gesucht.

2.3.3 Suchstrategie Schlüsselfragen 1-5

Es wurden zwei verschiedene Suchstrategien auf Grund der unterschiedlichen Schlagwortverzeichnisse in MEDLINE/Cochrane Library (MeSH® – Medical Subject Headings) gegenüber Embase (Emtree®) entwickelt (siehe Anhang 7.3, Tabelle 29 und Tabelle 30). Diese wurden mit den von SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) angebotenen Filtern¹⁷ für SRs kombiniert ^[94]. Es erfolgte eine Einschränkung auf Artikel ab 2000, da von der Expertengruppe keine relevanten SRs vor diesem Zeitpunkt erwartet werden. Für die Suche in PROSPERO wurden die Stichwörter: „sentinel lymph node“, „head and neck cancer“ und „oral cavity cancer“ verwendet.

2.3.4 Auswahlprozess Schlüsselfragen 1-5

Die gefundenen Treffer wurden mit Endnote (Version X8) verwaltet und damit automatisch nach Duplikaten durchsucht.

Das Screening der Titel und Abstracts auf weitere Duplikate und relevante Texte wurde doppelt und unabhängig (LK/MZ für die SF 1-3, LE/LK für die SF 4+5) an Hand der formulierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Artikel wurden als Duplikate identifiziert, wenn diese in Titel, Autor, Abstract, Zeitschriftenname und Seitenzahl

¹⁷ letzter Aufruf am 06.02.2019, 19:03 Uhr

übereinstimmten. Sofern die Artikel nicht sicher ausschließbar waren, wurden sie ins Volltext-Screening aufgenommen.

Ergebnisverweis: An dieser Stelle muss vorweggenommen werden, dass für die SF 1 mehrere SRs gefunden wurden, jedoch nicht für die SF 2-5. Daraus ergibt sich eine unterschiedliche weitere methodische Aufarbeitung und das gemeinsame Protokoll für alle SF endet an dieser Stelle. Die Aufarbeitung der SF 2-5 wird im nächsten Kapitel 2.4 mit der dritten Stufe der Literatursuche fortgesetzt und im vorliegenden Kapitel wird die weitere Methodik zur Aufarbeitung der SRs (Umbrella Review) für die SF 1 erläutert.

2.3.5 Datenextraktion Schlüsselfrage 1

Es wurde eine Datenextraktionstabelle entworfen. Die Datenextraktion erfolgte doppelt und unabhängig (LK, MZ) und wurde am Ende verglichen und bei Unstimmigkeiten wurde AN hinzugezogen. Folgende Daten wurden in Englisch extrahiert, um Übersetzungsfehler zu vermeiden:

Allgemein: Publikationsjahr, Erstautor, Finanzierung des Reviews, Interessenkonflikte, Forschungsziel

Methoden: Ressourcen der Literatursuche, Zeitrahmen der Suche, Ein- und Ausschlusskriterien

Ergebnisse: Anzahl der eingeschlossenen Studien, Studiendesign der Primärliteratur, Anzahl aller eingeschlossener Patientinnen und Patienten (Anteil Mundhöhlenkarzinome/Gesamt und Anteil ND/Gesamt), Tool und Ergebnis der methodischen Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, Untersuchung der Homo-/Heterogenität (Methode und Ergebnis), WLK-Identifizierungsrate, Sensitivität, Spezifität, Negativ Prädiktiver Wert (NPW), Positiv Prädiktiver Wert (PPW), weitere im Review untersuchte Outcomes mit Ergebnis, Reviewergebnis laut Reviewautoren

2.3.6 Kritische Literaturbewertung Schlüsselfrage 1

Die in das DTA-Umbrella Review eingeschlossenen SRs wurden mittels des ROBIS-Instruments bewertet ^[78].

Durchführung der Evaluation mit ROBIS

Das Instrument ROBIS beinhaltet drei Abschnitte. Zuerst wird überprüft, inwieweit die eigene Forschungsfrage mit der Frage des SRs übereinstimmt. Im zweiten Abschnitt erfolgt der Hauptteil der Bewertung, welcher in vier Domänen gegliedert ist:

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Jede Domäne enthält fünf bis sechs Signalfragen, welche mit einer aus fünf möglichen Antworten (yes, probably yes, probably no, no, no information) beantwortet werden. Die Autoren empfehlen hierbei keine Frage auszulassen.

In einem letzten Schritt wird die Gesamtheit des Reviews betrachtet und über drei abschließende Fragen der RoB bestimmt. Dieser wird in drei Kategorien eingeteilt (low, high, unclear). Die Beurteilung des RoB ist wichtig, um die Aussagekraft der gefundenen Ergebnisse beurteilen zu können. Bei einem hohen RoB ist das Ergebnis unter größerem Vorbehalt zu betrachten. Trotzdem kann das Ergebnis einer Arbeit mit hohem RoB durchaus richtig sein.^[78]

Details zum Bewertungsprozess via ROBIS

Da das ROBIS-Tool für ein breites Spektrum an SRs konstruiert wurde, ist es sinnvoll bei einigen Signalfragen vorab spezifische Kriterien zu formulieren, die erfüllt sein müssen, um die jeweilige Bestbewertung zu erhalten. Dies macht zum einen den Bewertungsprozess transparenter und sichert eine gleichbleibende Bewertung über alle SRs hinweg. Die betroffenen Signalfragen sind im Anhang 7.4 in Tabelle 31 definiert. Alle nicht genannten Signalfragen wurden gemäß dem ergänzenden Hilfsdokument bewertet ^[95].

2.3.7 Synthese Schlüsselfrage 1

Die eingeschlossenen SRs wurden narrativ hinsichtlich ihrer Gemeinsamkeiten und Unterschiede gegenübergestellt. Dabei floss das Ergebnis der Bewertung des RoB in die Wichtung der Ergebnisse der SRs ein. Des Weiteren wurde bedacht, dass einige Studien in mehreren Reviews eingeschlossen wurden. Hierfür wurden die

Überschneidungen mit einer Zitationsmatrix nach *Pieper et al.* dargestellt [96]. (Nachträgliche Protokollerweiterung: Als die Zitationsmatrix angefertigt wurde, fielen Unstimmigkeiten bezüglich des angegebenen Reference Standard Test (ND bzw. FU) je Primärartikel auf. Daraufhin wurden alle 96 eingeschlossenen Artikel auf den verwendeten Reference Standard Test überprüft, was *a priori* nicht geplant war.)

2.4 Systematische Evidenzsuche und -aufarbeitung (3. Stufe: Primärliteratur)

An die Suche nach SRs schloss sich die Suche nach Primärliteratur an. Bei dieser wurden die SF 1-3¹⁸, die sich mit der Halslymphknotenbehandlung befassen sowie die SF 4+5, die sich mit der Radio- und Chemotherapie auseinandersetzen auf Grund der thematischen Nähe jeweils gleichzeitig bearbeitet.

2.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien Schlüsselfragen 1-5

Die vorab für die Suche nach SRs definierten Kriterien in Tabelle 14 gelten gleichermaßen auch für die Suche nach Primärliteratur mit Ausnahme der zeitlichen Restriktion und des Studiendesigns. Für die ersten drei SF sollten alle Studientypen ab 1998 mit Ausnahme von Umfragen und Fallberichten eingeschlossen werden. Für die SF 4+5 sollten randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) ab 1994 eingeschlossen werden.

2.4.2 Datenbanken Schlüsselfragen 1-5

Für die SF 1-3 wurde am 03.08.2017, für die SF 4+5 wurde letztmalig am 27.09.2017 in drei Datenbanken gesucht:

- MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations [1946 to Present; Ovid]
- Embase [1974 to 2017 Week 31 bzw. Week 39; Ovid]
- Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials [Issue 8 of 12, August 2017; Cochrane Library bzw. Issue 9 of 12, September 2017]

¹⁸ Es wird auch SF1 abgedeckt, da sich die Abänderung der SF1, die zu Treffern auf Ebene der SR führte, mit der Suche nach Primärliteratur zeitlich überschneidet.

2.4.3 Suchstrategie Schlüsselfragen 1-5

Es wurde analog zur Suche nach SRs je eine gemeinsame Suchstrategie für die SF 1-3 (MZ) und die SF 4+5 (LK) entwickelt. Für die SF 4+5 wurden die RCT-Filter von SIGN verwendet, letzter Aufruf am 19.03.2019 ^[97]. Die Suchstrategien befinden sich im Anhang 7.5, Tabelle 32 bis Tabelle 35.

Für die SF 1-3 wurde wie von der Expertengruppe empfohlen ab 1998 und für die SF 4+5 ab 1994 gesucht. Beide Suchen wurden auf Menschen (Englisch: „humans“) beschränkt. Es gab keine Restriktion hinsichtlich der Sprache.

2.4.4 Auswahlprozess Schlüsselfragen 1-5

Das Screening der Titel und Abstracte wurde für die SF 2+3 von LK und MZ und für die SF 4+5 von LE und LK durchgeführt. Bei Unstimmigkeiten wurde AN hinzugezogen. Es wurden strikt die genannten Ein- und Ausschlusskriterien angewendet. Ein Screening der Primärliteratur für die SF 1 fand nicht statt, da sich zwischenzeitlich herausstellte, dass mehrere SRs vorhanden sind.

Ergebnisverweis (Vgl. 3.4.1): An dieser Stelle muss vorweggenommen werden, dass für die SF 2,4,5 keine Volltexte nach den definierten Kriterien gefunden werden konnten. Daher erfolgte eine weitere Aufarbeitung lediglich für die SF 3.

2.4.5 Datenextraktion Schlüsselfrage 3

Die Datenextraktion erfolgte doppelt und unabhängig (MZ, LK) in eine vorab vereinbarte festgelegte Tabelle, welche an einem SR von *Werner et al.* orientiert ist ^[98]. Bei Differenzen wurde zur Drittmeinung AN hinzugezogen, um schließlich eine abgestimmte Endversion zu erhalten.

Folgende Daten wurden für die SF 3 extrahiert:

Allgemein: Erstautor, Jahr, Land, Finanzierung, Interessenkonflikte

Studiencharakteristika: Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungsprotokoll, Follow-up in Monaten

Teilnehmer: Teilnehmeranzahl, Durchschnittsalter und Streubreite, Geschlechterverteilung, LK-Management, Anzahl T1cN0 Fälle, Anzahl der pN+ Fälle nach END

Outcomes: Gesamtüberleben, Rezidive, (Lebensqualität, Progressionsfreies Überleben, Morbidität und Mortalität wurden nicht berichtet)

2.4.6 Evidenzbewertung / Studienklassifikation Schlüsselfrage 3

Die qualitative Einordnung der eingeschlossenen Primärliteratur wurde wie im Kick-off-Meeting beschlossen nach dem alten Graduierungssystem (1999-2012) des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) durchgeführt ^[99], welches bereits in der 2012 erschienenen Leitlinie angewendet wurde ^[2 (S.12)]. So bleibt die Bewertung im Leitlinienupdate einheitlich, wenn neue Empfehlungen hinzukommen. Im SIGN-System werden je nach Studientyp und methodischer Qualität acht verschiedene Evidenzlevel vergeben (s. Tabelle 15). Während der Studientyp einfach ermittelt werden kann, sollen für das Assessment der methodischen Qualität für Studientypen, die unter Level 1 oder Level 2 fallen, Checklisten herangezogen werden.^[100]

Tabelle 15: Evidenzlevel nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN (1999-2012) ^[100]

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies or High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

2.5 Leitlinienupdate

Das erstellte DTA-Umbrella Review für die SF 1 sowie die gefundenen Studien für die SF 3 wurden inklusive der vergebenen Evidenzlevel der Expertengruppe übergeben. Diese entwickelte basierend darauf neue evidenzbasierte Statements und Empfehlungen über die im Rahmen der Konsensuskonferenz am 14.01.2019 in Berlin abgestimmt wurde. Der Ablauf des Verfahrens wurde in Kapitel 1.2.1.4 beschrieben. Die Veröffentlichung der überarbeiteten Leitlinie war ursprünglich für 2020 geplant und wurde im Verlauf auf 2021 verschoben wurde [3].

2.6 Entwicklung einer Checkliste zur Berichterstattung in Umbrella Reviews von systematischen Reviews zur diagnostischen Testgenauigkeit

Wie in der Einleitung (Kapitel 1.3.2) dargestellt, befindet sich die Methodik für Umbrella Reviews noch in der Entwicklung und es gibt keine etablierte Leitlinie zur Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews. Da jedoch im Rahmen dieser Arbeit ein DTA-Umbrella Review angefertigt wurde, erfolgte eine intensive Auseinandersetzung mit der Materie und es wurde zusätzlich zum Leitlinienupdate eine Checkliste zur Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews nach folgender Methodik entworfen:

Zuerst wurde auf den Seiten des EQUATOR Networks (<http://www.equator-network.org/>) nach inhaltlich verwandten Leitlinien und angemeldeten Leitlinien zur Berichterstattung in Umbrella Reviews von SRs von Interventionsstudien und zur Berichterstattung in DTA-SRs gesucht. Im Fall von angemeldeten Leitlinien wurden die Autoren kontaktiert, um den aktuellen Bearbeitungsstand und Zusatzinformationen und -material zu erfragen. Die Items der gefundenen Leitlinien wurden neu kombiniert, um gleichzeitig den Aspekten eines Umbrella Reviews sowie denen der diagnostischen Testgenauigkeit gerecht zu werden. Dabei flossen die eigenen Erfahrungen mit DTA-Umbrella Reviews in die Formulierung der Items ein.

3 Ergebnisse

3.1 Suche nach vorhandenen Leitlinien (1. Stufe)

Insgesamt wurden acht Leitlinien (s. Tabelle 16) bei der Suche auf zwölf verschiedenen Webseiten (Anhang 7.2, Tabelle 28) gefunden. Die SF 1-5 wurden in keiner der gefundenen Leitlinien entsprechend der im Kick-off Meeting festgelegten PICO-Schemata und Eignungskriterien bearbeitet. Keine der Leitlinien oder Empfehlungen konnte adaptiert werden.

Tabelle 16: Ergebnisse der Leitlinien-Recherche vom 25.06.2017 (sortiert nach Erscheinungsjahr)

	SF 1	SF 2	SF 3	SF 4	SF 5
Routine HPV Testing in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, CCO 2013 ^[101]	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
Oral Cavity Cancer, AHS 2014 ^[102]	1	⊖	⊖	⊖	1
Oral Cavity Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up, KCE 2014 ^[103]	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
Locoregional Therapy for Resectable Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas, ACR 2015 ^[104]	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
Oropharyngeal, Hypopharyngeal and Laryngeal Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up, KCE 2015 ^[105]	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
Systemic Therapy in the Curative Treatment of Head and Neck Squamous Cell Cancer, CCO 2016 ^[106]	⊖	⊖	⊖	⊖	1
Cancer of the Upper Aerodigestive Tract: Assessment and Management in People Aged 16 and Over, NICE 2016 ^[107]	2	⊖	⊖	⊖	⊖
Head and Neck Cancers, NCCN 2017 ^[32]	2	⊖	⊖	⊖	1

Legende:

- ⊖ SF nicht beantwortet
- 1 SF ganz, teilweise oder indirekt beantwortet. Empfehlung basiert nicht auf SR/MA, sondern auf Studien bzw. der Ursprung der Empfehlung ist nicht angegeben
- 2 SF auf Basis von SR beantwortet, jedoch handelt es sich bei den eingeschlossenen Studien nicht um randomisierte kontrollierte Studien

3.2 Systematische Evidenzsuche und -aufarbeitung (2. Stufe: Systematische Reviews)

Die Suche nach SRs erfolgte mit einer gemeinsamen Suchstrategie für alle fünf SF. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 3 als Fließdiagramm dargestellt. Für die SF 1 wurden final sieben SRs eingeschlossen, für die SF 2-5 konnten keine SRs gemäß den Eignungskriterien gefunden werden. Alle SRs, die im Volltext angeschaut und daraufhin ausgeschlossen wurden, sind im Anhang 7.6, Tabelle 36 bis Tabelle 40 mit einem Ausschlussgrund aufgelistet.

Für die SF 1 wurde ein Umbrella Review erstellt, dessen Ergebnisse folgend dargestellt sind. Für die SF 2-5 schloss sich die Suche und Aufarbeitung von Primärliteratur an. Die Ergebnisse hierfür finden sich ab Kapitel 3.4.

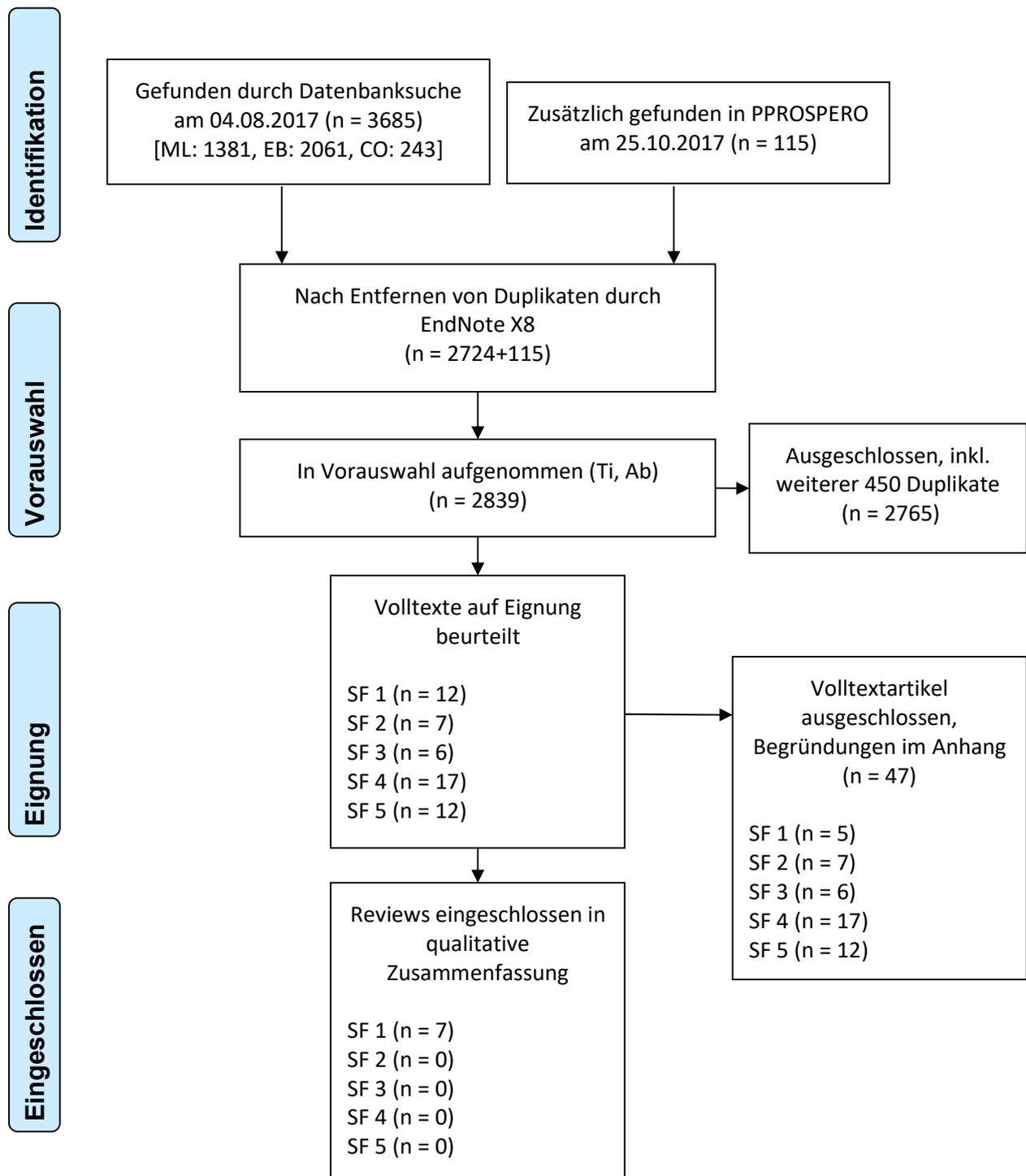


Abbildung 3: PRISMA-Flussdiagramm ^[88] für die Auswahl von systematischen Reviews für die Schlüsselfragen 1-5, deutsche Übersetzung ^[108] abgeändert

Legende: Ab (Abstract), CO (Cochrane), EB (Embase), ML (MEDLINE), n (Anzahl), Schlüsselfrage (SF), Ti (Titel)

3.3 Schlüsselfrage 1

Wie ist die diagnostische Testgenauigkeit der WLKB im Vergleich zur Neck Dissection bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus?

3.3.1 Suchergebnisse und Reviewauswahl

Wie in Abbildung 3 dargestellt, wurden für die SF 1 sieben SRs eingeschlossen [109-115]. Weitere fünf im Volltext gelesene SRs wurden auf Grund der Sprache (n = 1), einer falschen Population (n = 3) oder eines falschen Index/Reference Tests (n = 1) ausgeschlossen und sind im Anhang 7.6, Tabelle 36 referenziert.

3.3.2 Datenextraktion

Die sieben eingeschlossenen SRs wurden von 2005 bis 2017 publiziert und decken mit dem aktuellsten SR einen Suchzeitraum bis einschließlich September 2016 ab. Es wurden zwischen 11 und 66 Studien eingeschlossen. Die betrachtete Patientenzahl variierte zwischen 260 und 3566. Die in den sieben SRs gefundenen Ergebnisse der diagnostischen Testgenauigkeit der WLKB reichen von 86,3% (95% KI 80,6-90,5%) bis 94% (95% KI 89-98%) für die Sensitivität und von 94,2% (95% KI 91,6-96,0%) bis 100%¹⁹ für den NPW. Die Werte der einzelnen SRs sind in Tabelle 17 dargestellt. Bei einigen Ergebnissen handelt es sich um Subgruppenanalysen, wenn diese den Eignungskriterien (mind. 50% ND und mind. 80% Mundhöhlenkarzinome) näherkamen. In diesen Fällen wurde anstatt der Gesamtteilnehmerzahl die Teilnehmerzahl aus der Subgruppe angegeben. Die Spezifität wurde außer in zwei SRs (*Lin et al.* [110], *Alvarez et al.* [114]) nicht berechnet. In beiden Fällen lag sie bei 100%. Die Rate der WLK-Identifizierung lag zwischen 91,7% und 100%, sofern sie von den Autoren berechnet wurde. Die komplette Datenextraktionstabelle ist im Anhang 7.7, Tabelle 41 bis Tabelle 44.

¹⁹ Kein Konfidenzintervall verfügbar

Ergebnisse

Tabelle 17: Gefundene Testgütekriterien der Wächterlymphknotenbiopsie (geordnet nach dem Ergebnis für die Sensitivität)

Systematisches Review	Sensitivität WLKB [95% KI]	NPW WLKB [95% KI]	MHK [%]	ND [%]	WLK-Ident. Gesamt [95% KI]
[111] Yamauchi N=987, T1-2	0,863 (0,806 - 0,905)	0,942 (0,916 - 0,960)	≥ 84	≥ 50	0,952 (0,934 - 0,965)
[109] Liu N=1424 ‡, T1-2	0,90 (0,87 - 0,93) ‡	0,95 (0,94 - 0,96) ‡	100 ‡	100 * ‡	0,963 (0,953 - 0,970)
[110] Lin N=823, T1-4	0,91 (0,88 - 0,94)	k. A.	100	≥ 57	k. A.
[112] Govers N=508 ‡, T1-2	0,92 (0,86 - 0,95) ‡	nicht gepoolt: 0,8 - 1	100 ‡	80 ‡	nicht gepoolt: 0,917 - 1
[115] Paleri N=363 ‡, T1-4	0,926 (0,852 - 0,964) ‡	k. A.	81 ‡	100 ‡	0,977 (k. A.)
[114] Alvarez N=260, T1-2 *2	0,934 (0,853 - 0,978)	k. A.	89	85	0,965 (k. A.)
[113] Thompson N=631, T1-4	0,94 (0,89 - 0,98)	0,96 (0,93 - 0,99)	100	100	k. A.

Legende: * Korrektheit fraglich, da es im Review Fehler bei der Eintragung des Reference Tests gab, *2 (T-Stadium unklar. Laut den Eignungskriterien wurden MHK der Stadien T1-2 eingeschlossen, in den Ergebnissen findet jedoch ein Vergleich von T1-2 mit T1-4 statt), k. A. (keine Angabe), KI (Konfidenzintervall), MHK (Mundhöhlenkarzinom), N (Patientenanzahl), ‡ (Wert der relevanten Subgruppenanalyse), ND (Neck Dissection), NPW (negativer prädiktiver Wert), T (Tumorstadium), WLKB (Wächterlymphknotenbiopsie), WLK-Ident. (WLK-Identifizierungsrate)

3.3.1 Überschneidungen der Primärliteratur

Insgesamt wurden 96 *verschiedene* Artikel in die sieben SRs eingeschlossen. Davon wurden 37 doppelt oder mehrfach genannt, was mehr als ein Drittel ist. Die mehrseitige Zitationsmatrix ist im Anhang 7.8, Tabelle 45. Eine numerische Zusammenfassung der Überschneidungen zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Anzahl der Überschneidungen der eingeschlossenen Primärliteratur zwischen den systematischen Reviews

Review (Studien)	Liu [109]	Lin [110]	Yam [111]	Gov [112]	Tho [113]	Alv [114]	Pal [115]
Publikationsjahr	2017	2016	2015	2013	2013	2006	2005
Liu (66)	-						
Lin (20)	10	-					
Yamauchi (16)	11	7	-				
Govers (21)	15	16	8	-			
Thompson (26*)	16	8	8	10	-		
Alvarez (11)	7	7	1	5	5	-	
Paleri (19)	5	5	0	4	6	7	-

Legende: * (Eine eingeschlossene Studie kann - vermutlich auf Grund eines Zitierfehlers - potentiell zwei verschiedenen Artikeln zugeordnet werden. Diese Studie wurde nicht berücksichtigt.)

Im SR von *Liu et al.* [109] wurden 40 Studien eingeschlossen, die in keinem anderen SR auftauchen (=Einzelnennungen). Darunter fallen zwei Artikel, die Ergebnisse einer Studie zu zwei verschiedenen Zeitpunkten zeigen, weshalb nicht beide gezählt werden können. Von den übrigen 39 Studien haben 18 Studien eine ND oder eine Mischung aus ND und FU als Referenz. Es wurden *ausschließlich* Mundhöhlenkarzinome betrachtet.

In *Paleri et al.* [115] und *Thompson et al.* [113], welche ausschließlich die ND als Reference Standard Test betrachteten, finden sich neun bzw. sechs ²⁰ Einzelnennungen. In den SRs von *Yamauchi et al.* [111] und *Lin et al.* [110] sind es drei

²⁰ Zwei der sechs Studien beinhalten jedoch keine MHK

(1x ND, 1x unbekannter Reference Standard Test) bzw. eine Einzelnennung (unbekannter Reference Standard Test). Nicht alle dieser Studien betrachteten die Zielpopulation Mundhöhlenkarzinom.

Die von *Alvarez et al.* [114] in das SR eingeschlossenen Studien finden sich alle in den SRs von *Liu et al.* [109] und *Lin et al.* [110] wieder. Große Überschneidungen zeigen auch die SRs von *Govers et al.* [112] und *Lin et al.* [110], denen 16 Artikel gemeinsam sind. Sofern ein Artikel aus dem SR von *Govers et al.* [112] nicht im SR von *Lin et al.* [110] auffindbar ist, ist er mindestens im SR von *Liu et al.* [109] enthalten. Fazit: Würden die SRs von *Govers et al.* [112] und *Alvarez et al.* [114] nicht berücksichtigt, würden dennoch alle 96 *verschiedenen* Artikel genannt werden. Zusätzlich würde der Bias, der durch Doppel- und Mehrfachnennungen verursacht wird, reduziert werden.

3.3.2 Kritische Literaturbewertung

Die Bewertung mit dem Instrument ROBIS erbrachte ein hohes Biasrisiko für sechs der sieben SRs. Die Gründe variierten. Nur das SR von *Paleri et al.* [115] konnte wegen fehlender Informationen nicht abschließend bewertet werden. Die zusammengefassten Ergebnisse der drei ROBIS-Phasen sind in

Tabelle 20 (Phase 1) und Tabelle 19 (Phase 2 und 3) dargestellt. Neben dieser Übersicht ist in Tabelle 21 ein tabellarischer Vergleich der Ergebnisse von Phase 2 zu finden, welche gleichzeitig den Hauptteil der ROBIS-Bewertung ausmacht. Im Anhang 7.9, Tabelle 46 bis Tabelle 52 ist für jedes SR die vollständige ROBIS-Auswertung mit Begründungen für jede Signalfrage dargelegt. Unabhängig von der Bewertung mit dem ROBIS-Instrument wurden in Folge der Zitationsmatrix Fehler und weitere potentielle Biasrisiken aufgedeckt:

Acht der Autoren wurden in der Datenextraktionstabelle von *Liu et al.* [109] mit Vornamen anstatt mit Nachnamen zitiert. Außerdem wurden 13 der 66 ins SR eingeschlossenen Artikel falsch zugeordnet (FU statt ND oder umgekehrt). Es fielen zusätzlich drei Artikelpaare auf, die zwei identische Populationen zu verschiedenen Zeitpunkten zeigen. Die Ergebnisse flossen daher doppelt in die Analysen von *Liu et al.* [109] ein. Die anderen SRs gaben bis auf eine Ausnahme alle Reference Tests richtig an: *Thompson et al.* [113] schlossen eine Primärstudie mit FU ein, obwohl laut Eignungskriterien nur

eine ND als Reference Standard Test zugelassen war. Genauere Informationen sind in der Legende der Zitationsmatrix im Anhang 7.8 in Tabelle 45.

Tabelle 19: Ergebnisse der ROBIS-Bewertung Phase 2 und 3, Template der University of Bristol verwendet ^[95]

	Phase 2				Phase 3
	1. STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	2. IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	3. DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	4. SYNTHESIS AND FINDINGS	RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Liu ^[109] (2017)					
Lin ^[110] (2016)					
Yamauchi ^[111] (2015)					
Govers ^[112] (2013)					
Thompson ^[113] (2013)					
Alvarez ^[114] (2006)					
Paleri ^[115] (2005)					

Legende:  = niedriges Biasrisiko;  = hohes Biasrisiko;  = unklares Biasrisiko

Tabelle 20: Ergebnisse der ROBIS-Bewertung Phase 1: Assessing relevance, Template der University of Bristol verwendet ^[95]

	Fragestellung	Liu ^[109]	Lin ^[110]	Yamauchi ^[111]	Govers ^[112]	Thompson ^[113]	Alvarez ^[114]	Paleri ^[115]
	Umbrella Review	(2017)	(2016)	(2015)	(2013)	(2012)	(2006)	(2005)
Population	MHK	orales PEKA	MHK	HNSCC	orales und Oropharynx-PEKA	HNSCC	orales PEKA (und andere) ^{*1}	orales und Oropharynx-PEKA
	T1-4, Alter >18 J.	T1-2		T1-2	T1-2	T1-4	T1-2 ^{*2}	Alter >16 J.
Index test	WLKB	WLKB	WLKB	WLKB	WLKB	WLKB	WLKB	WLKB
Reference standard	ND	ND oder FU	ND oder FU	ND oder FU	ND oder FU	ND	ND (FU) ^{*3}	ND
Zielzustand	Metastase in den Hals-LK	Metastase in den Hals-LK	Metastase in den Hals-LK	Metastase in den Hals-LK	Metastase in den Hals-LK	Metastase in den Hals-LK	Metastase in den Hals-LK	Metastase in den Hals-LK
Übereinstimmung mit Fragestellung		PARTIELL	PARTIELL	PARTIELL	PARTIELL	PARTIELL	UNKLAR	PARTIELL

Legende: unklar wegen fehlender Informationen (blau), ja (grün), partiell (gelb), FU (Follow-Up), HNSCC (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma), ND (Neck Dissection), MHK (Mundhöhlenkarzinom), PEKA (Plattenepithelkarzinom), WLKB (Wächterlymphknotenbiopsie), T (Tumorgroße)

^{*1} Unklar. Ausgehend vom Reviewtitel wurde die WLKB für MHK untersucht. Die Tabelle der Studiencharakteristika zeigt jedoch, dass auch andere Lokalisationen eingeschlossen wurden. ^{*2} Unklar. Laut den Eignungskriterien wurden MHK der Stadien T1-2 eingeschlossen, in den Ergebnissen findet jedoch ein Vergleich von T1-2 mit T1-4 statt. ^{*3} Unklar. In der Tabelle der Studiencharakteristika ist eine Studie mit ND oder FU als Reference Test, jedoch wurde das FU als Reference Test zuvor nicht in den Eignungskriterien genannt.

Tabelle 21: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der wichtigsten ROBIS-Ergebnisse, Phase 2

DOMAIN 1 - STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

a priori entwickeltes Protokoll: nur von *Liu et al.* [109] erwähnt, allerdings nicht präsentiert. *Govers et al.* [112] und *Paleri et al.* [115] sprechen von vordefinierten Eignungskriterien.

Index-Test Wächterlymphknotenbiopsie: nur in zwei Reviews (*Liu et al.* [109], *Yamauchi et al.* [111]) definiert; *Paleri et al.* [115] verweisen auf etablierte Techniken ohne nähere Erläuterung.

Artikelsprache: in den SRs von *Lin et al.* [110] und *Liu et al.* [109] ein Eignungskriterium.

Insgesamt waren die Eignungskriterien in den SRs meist kurzgehalten und im Vergleich heterogen. *Paleri et al.* [115] und *Yamauchi et al.* [111] boten in der Gesamtschau das niedrigste Biasrisiko

DOMAIN 2 - IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Suchstrategie: nur von *Liu et al.* [109] angemessen und verfügbar

Datenbanken: Suche in ein (*Thompson et al.* [113]) bis vier (*Liu et al.* [109]) verschiedenen Datenbanken, MEDLINE wurde von allen durchsucht. Für drei SRs wurde zudem außerhalb der Datenbanken gesucht (*Liu et al.* [109], *Thompson et al.* [113], *Paleri et al.* [115]).

Literaturscreening: außer in *Liu et al.* [109] nicht genau beschrieben, sodass davon ausgegangen wird, dass für die anderen SRs kein doppeltes unabhängiges Screening durchgeführt wurde.

DOMAIN 3 - DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Datenextraktion: In vier SRs (*Liu et al.* [109], *Lin et al.* [110], *Paleri et al.* [115], *Yamauchi et al.* [111]) doppelt durchgeführt.

Darstellung der Studiencharakteristika: nur in den SRs von *Liu et al.* [109] und *Govers et al.* [112] ausreichend. Die wenigsten Informationen boten *Lin et al.* [110]. Im SR von *Alvarez et al.* [114] war die Tabellenlegende für Abkürzungen (S. 239) unvollständig und es fielen Rechtschreibfehler anatomischer Termini („hipopharynx“ [sic!], „oropharynx“ [sic!]) auf.

Risk of Bias: in drei der sieben SRs mittels QUADAS-2 (*Liu et al.* [109], *Govers et al.* [112]) bzw. eines selbst entwickelten Instruments (*Paleri et al.* [115]) untersucht. Unklar, ob doppelte und unabhängig Beurteilung.

DOMAIN 4 - SYNTHESIS AND FINDINGS

Robustheit der Ergebnisse: in fünf von sieben SRs nicht überprüft und kein kritisches Hinterfragen der Ergebnisse (*Lin et al.* [110], *Yamauchi et al.* [111], *Govers et al.* [112], *Thompson et al.* [113], *Alvarez et al.* [114]).

Keins der SRs bot eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte, um es für den Leser nachvollziehbar zu machen oder ihn selbst beurteilen zu lassen, ob der Ausschluss angemessen war. Dieser Punkt ist bisher kein Kriterium in ROBIS, würde jedoch am ehesten zu Phase 2, Domain 4, Frage 1 passen, weshalb er in diesem Abschnitt genannt wurde.

Legende: FU (Follow-Up), ND (Neck Dissection), QUADAS (Quality Assessment for Diagnostic Accuracy Studies), SR (Systematisches Review)

3.3.1 Synthese

Die Synthese erfolgte narrativ. Da die SRs zu heterogen für eine rechnerische Zusammenfassung sind, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Liu et al. (2017) ^[109]

Ziel war die Untersuchung der diagnostischen Wirksamkeit („diagnostic efficacy“) der WLKB bei Mundhöhlenkarzinomen (cT1-2N0M0). Es wurden 66 retrospektive und prospektive Studien bzw. 3566 Patienten eingeschlossen, die entweder eine ND oder einen Beobachtungszeitraum an die WLKB anschlossen. Die eingeschlossenen Studien wurden mittels QUADAS-2 bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet. Neben einem Gesamtergebnis wurden mehrere Subgruppen analysiert. Hierfür wurden beachtet: Anzahl WLK, pathologische Methode der WLK-Aufarbeitung, Reference Test, Tracer, Studiendesign, Publikationsjahr. Das Pooling fand auf Basis des Fixed-Effects-Modells statt. Für die Subgruppe mit ND als Referenz war die errechnete Sensitivität mit 0,90 (95% KI 0,87-0,93) die zweitschlechteste von allen sieben untersuchten SRs. Der NPW war 0,95 (95% KI 0,94-0,96). In die Subgruppenanalyse zur ND flossen wahrscheinlich fälschlich Daten von FU-Studien ein (Verwechslung FU und ND in der Datenextraktionstabelle). Das formal klar strukturierte und ausführlich dokumentierte SR von *Liu et al.* zeigte einige Mängel im ROBIS-Assessment, sodass es mit „High RoB“ eingestuft wurde. Zusätzlich wurden Fehler in der Datentabelle festgestellt, die nicht durch ROBIS erfasst werden.

Es ist das aktuellste aller Reviews und schließt 39 Studien (davon 18 mit ND oder ND und FU als Referenz) ein, die in keinem anderen SR genannt werden. *Liu et al.* und *Lin et al.* ^[110] decken zusammen alle Studien von *Govers et al.* ^[112] ab. Diese drei SRs liegen auch im Sensitivitätsergebnis eng beieinander.

Lin et al. (2016) ^[110]

Ziel war die Untersuchung des Vorhersagewerts („predictive value“) einer WLKB bezüglich vorhandener Lymphknotenmetastasen bei Mundhöhlenkarzinomen (cT1-4N0M0). Es wurden 20 prospektive Studien bzw. 823 Patienten eingeschlossen, bei denen entweder eine ND oder ein Beobachtungszeitraum an die WLKB angeschlossen wurde. Die eingeschlossenen Studien wurden nicht von den Reviewautoren bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet. Das Pooling fand auf Basis des Fixed-Effects-

Modells statt. Die errechnete Sensitivität lag mit 0,91 (95% KI 0,88–0,94) im Mittelfeld aller Ergebnisse. Der NPW war 0,95 (95% KI 0,94-0,96).

Das ROBIS-Assessment ergab einen „High RoB“. Nur eine einzige der eingeschlossenen Primärstudien konnte in keinem der anderen Reviews wiedergefunden werden. Die größten Überschneidungen bestehen mit *Govers et al.* [112] (16 Artikel).

Yamauchi et al. (2015) [111]

Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit („efficacy“) der WLKB in frühen Kopf-Hals-Tumoren (cT1-2N0M0). Es wurden 16 Studien (unbekanntes Design) bzw. 987 Patienten eingeschlossen, die entweder eine ND oder einen Beobachtungszeitraum an die WLKB anschlossen. Die eingeschlossenen Studien wurden nicht bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet. Das Pooling fand auf Basis des Random-Effects-Modells statt. Die errechnete Sensitivität war mit 0,863 (95% KI 0,806–0,905) im Vergleich der mit Abstand schlechteste Wert. Allerdings hatte diese Gruppe zugleich den größten Anteil an FU-Patienten (50%). Der NPW lag bei 0,942 (95% KI 0,916-0,960). Das ROBIS-Assessment ergab einen „High RoB“. Negativ fiel unter anderem ins Gewicht, dass die Suchstrategie ungenügend war und die eingeschlossenen Primärstudien nicht bewertet wurden. Der Zugewinn durch dieses SR lag bei drei Primärstudien, die in keinem anderen SR genannt werden.

Govers et al. (2013) [112]

Ziel war die Untersuchung der Richtigkeit („accuracy“) der WLKB in Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen (cT1-2N0M0). Es wurden 21 prospektive Studien bzw. 847 Patienten eingeschlossen, bei denen entweder eine ND oder ein Beobachtungszeitraum an die WLKB angeschlossen wurde. Die eingeschlossenen Studien wurden mittels QUADAS-2 bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet. Das Pooling-Modell wurde nicht genannt. Die errechnete Sensitivität für die Subgruppe Mundhöhlenkarzinom lag bei 0,92 (95% KI 0,86 – 0,95) und liegt damit im mittleren Feld. Ein gepoolter NPW existiert nicht.

Das ROBIS-Assessment ergab ein „High RoB“. Positiv fielen im RoB-Assessment *a priori* entwickelte Eignungskriterien und ausführliche Tabellen zu Studiencharakteristika

auf. *Govers et al.* liefert jedoch keinen Zugewinn von Studien. Alle Studien sind in *Lin et al.* ^[110] oder *Liu et al.* ^[109] enthalten.

Thompson et al. (2012) ^[113]

Ziel war die Untersuchung der Verlässlichkeit („reliability“) der WLKB in frühen Kopf-Hals-Tumoren (cT1-4N0M0). Es wurden 26 Studien (unbekanntes Design) bzw. 766 Patienten eingeschlossen, die entweder eine ND oder einen Beobachtungszeitraum an die WLKB anschlossen. Die eingeschlossenen Studien wurden nicht bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet. Das Pooling fand auf Basis des Random-Effects-Modells statt. Die errechnete Sensitivität für die Subgruppe Mundhöhlenkarzinom lag bei 0,94 (95% KI 0,89–0,98) und berichtet damit unter allen Reviews den höchsten Sensitivitätswert. Der NPW lag ebenfalls mit 0,96 (95% KI 0,93-0,99) im Vergleich am höchsten.

Das ROBIS-Assessment ergab ein „High RoB“. Durch die Suche in nur einer Datenbank ist es wahrscheinlich, dass relevante Studien in diesem SR fehlen.

Thompson et al. liefern einen Zugewinn von sechs Studien mit ND als Reference Standard Test, die in keinem anderen SR erwähnt wurden.

Alvarez et al. (2007) ^[114]

Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit („efficacy“) der WLKB in Mundhöhlenkarzinomen (cT1-2N0M0)²¹. Es wurden elf Studien (unbekanntes Design) inklusive einer eigenen Studie bzw. insgesamt 260 Patienten eingeschlossen, bei denen entweder eine ND oder ein Beobachtungszeitraum an die WLKB angeschlossen wurde. Die eingeschlossenen Studien wurden nicht bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet. Das Pooling-Modell wurde nicht genannt. Die errechnete Sensitivität lag bei 0,934 (95% KI 0,853-0,978), der NPW wurde nicht berichtet.

Das ROBIS-Assessment ergab ein „High RoB“. Generell lässt die Arbeit von *Alvarez et al.* eine systematische Durchführung obgleich des Titels stark anzweifeln. Es gibt keinen klar abgrenzbaren Methodenteil und die Angaben zur Durchführung sind stark

²¹ T-Stadium unklar. Laut den Eignungskriterien wurden MHK der Stadien T1-2 eingeschlossen, in den Ergebnissen findet jedoch ein Vergleich von T1-2 mit T1-4 statt.

lückenhaft und teilweise widersprüchlich. Wie oben beschrieben sind alle Primärstudien von *Alvarez et al.* in anderen SRs eingeschlossen, sodass das Ergebnis dieses SRs vernachlässigt werden könnte.

Paleri et al. (2005) ^[15]

Ziel war die Untersuchung der diagnostischen Wirksamkeit („diagnostic efficacy“) der WLKB in Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen (cT1-4N0M0). Es wurden 19 (18) Studien (unbekanntes Design) bzw. 367 (363) Patienten eingeschlossen, bei denen eine ND an die WLKB angeschlossen wurde. Die eingeschlossenen Studien wurden mittels eines selbst entwickelten Instruments und nach Cochrane-Empfehlungen bezüglich der methodischen Qualität bewertet. Das Pooling fand auf Basis des Random-Effects-Modells statt. Die errechnete Sensitivität für die Subgruppe Mundhöhlenkarzinom lag mit 0,926 (95% KI 0,852-0,964) im Mittelfeld. Der NPW wurde nicht berichtet.

Das SR von *Paleri et al.* ist das älteste der eingeschlossenen SRs. Die ROBIS-Domains 1 und 4 wurden mit einem „Low RoB“ bewertet wurden. Es gab jedoch einige Lücken in der Dokumentation des Studienselektionsprozesses und des Datenmanagements, weshalb der RoB am Ende nicht eingeschätzt werden konnte. Die Hälfte der eingeschlossenen Studien findet sich in keinem anderen SR.

3.4 Systematische Evidenzsuche und -aufarbeitung (3. Stufe: Primärliteratur)

3.4.1 Screeningergebnisse Primärliteratur

Die Suche nach Primärliteratur für die SF 2+3 und die SF 4+5 erfolgte jeweils mittels einer gemeinsamen Suchstrategie. Der Auswahlprozess ist für die SF 2+3 in Abbildung 4 und für die SF 4+5 in Abbildung 5 dargestellt. Lediglich für die SF 3 konnten zwei Studien eingeschlossen werden. Die nach dem Volltext-Screening ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 7.10, Tabelle 53 bis Tabelle 55 hinterlegt.

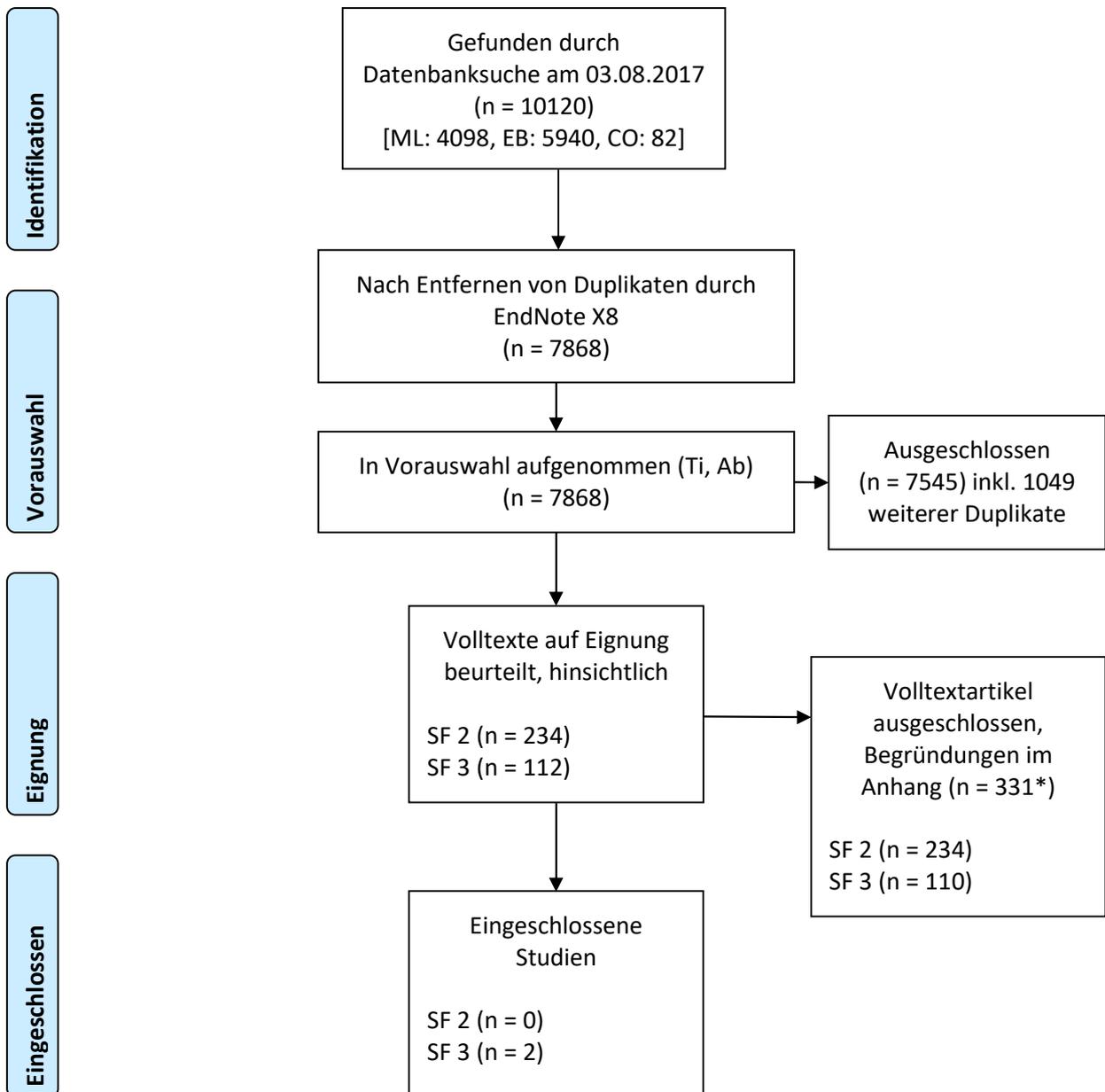


Abbildung 4: PRISMA-Flussdiagramm ^[88] für die Auswahl von Primärliteratur für die Schlüsselfragen 2+3, deutsche Übersetzung ^[108] abgeändert

Legende: Ab (Abstract), CO (Cochrane), EB (Embase), ML (MEDLINE), n (Anzahl), Schlüsselfrage (SF), Ti (Titel), * (geringere Summe, da einige Artikel hinsichtlich beider SF gescreent wurden)

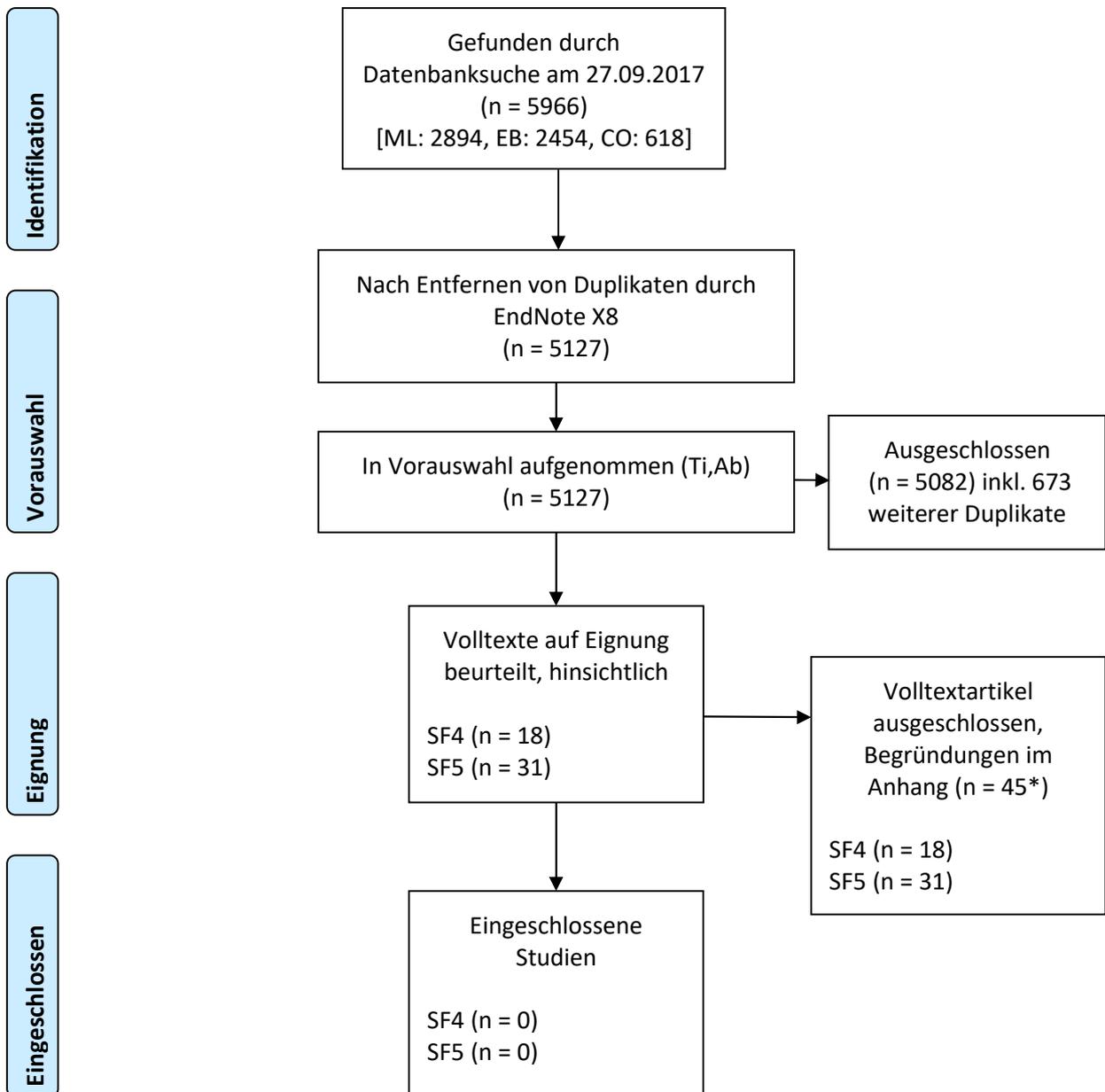


Abbildung 5: PRISMA-Flussdiagramm ^[88] für die Auswahl von Primärliteratur für die Schlüsselfragen 4+5, deutsche Übersetzung ^[108] abgeändert

Legende: Ab (Abstract), CO (Cochrane), EB (Embase), ML (MEDLINE), n (Anzahl), Schlüsselfrage (SF), Ti (Titel), * (geringere Summe, da einige Artikel hinsichtlich beider SF gescreent wurden)

3.4.2 Datenextraktion Schlüsselfrage 3

Besteht beim cT1 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur ND, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt?

Zwei Artikel erfüllten die Eignungskriterien und sind folgend zusammengefasst:

Feng et al. (2013) ^[116]

Die retrospektive Studie von *Feng et al.* schloss 129 Patientinnen und Patienten aller T-Stadien eines Plattenepithelkarzinoms der maxillären Gingiva oder des Alveolarfortsatzes ein. Davon gehörten 27 Patienten dem klinisch ermittelten T1-Stadium an. Verglichen wurde das Outcome (primär: nodal-related mortality rate, sekundär: 5-year disease-specific survival) nach END gegen eine reine Observation bei klinisch ermitteltem N0- und M0-Stadium. Es fand ein Matching der Gruppen statt hinsichtlich Alter, Geschlecht, T-Stadium, pathologischem Grad (grade), Wachstumsmuster, Tabak- und Alkoholkonsum. Das Follow-up-Programm beinhaltete Klinikbesuche und Telefoninterviews in festgelegten Zeitabständen.

Poeschl et al. (2012) ^[117]

Bei der Arbeit von *Poeschl et al.* handelt es sich um eine retrospektive Studie, die 74 Patientinnen und Patienten mit Mundhöhlenkarzinom des maxillären Plattenepithels einschloss, nachdem durch Bildgebung (MRT und/oder CT) ein klinisches N0-Stadium ermittelt wurde. Davon wurden zehn Teilnehmende dem T1-Stadium zugeordnet. Untersuchungsziel war die Auswirkung der END auf regionale Rezidive und das Überleben im Vergleich zur reinen Observation. Das Follow-up-Programm beinhaltete für alle Patienten klinische und radiologische Untersuchungen (CT oder MRT).

Auf den beiden folgenden Seiten folgt die tabellarische Datenextraktion für beide Studien (Tabelle 22 und Tabelle 23). Es ist anzumerken, dass das Überleben in zwei verschiedenen Formen berichtet wurde (Gesamtüberleben und Krankheitsspezifisches Gesamtüberleben), aber dennoch in der gleichen Spalte geführt wird. Alle im PICO-Schema festgelegten Outcomes, die nicht in den Studien berichtet wurden, wurden in der tabellarischen Darstellung vernachlässigt. Bei beiden Studien handelte es sich um Fallserien, weshalb eine weitere Qualitätsuntersuchung mit Checklisten entfiel und direkt ein Evidenzlevel 3 nach SIGN abgeleitet werden konnte.

Tabelle 22: Datenextraktion für Schlüsselfrage 3 – Basisinformationen und Studiencharakteristika

Study	Basic Information		Methods			
	funding/ Col	study design	inclusion criteria	exclusion criteria	treatment protocol	follow-up [month]
Feng 2003 China [116]	F: yes * Col: NI	retrospective, single center case series (1998- 2011)	(1) a primary tumor located in the maxillary gingiva and alveolar ridge (2) no evidence of distant metastasis (3) no previous treatment (4) complete medical information and follow-up data	(1) patients with tumors originating in the nasal cavity, paranasal sinuses, hard palate, and soft palate	(1) radical tumor resection (2) surgical procedure selected by surgeon according to tumor site and local practice (3) different types of END (unilateral SOND: L I, II, or III; ESOND: L I,II,III, or IV; unilateral or modified RND, bilateral SOND) (4) pN+ led to adjuvant radiotherapy (5) follow-up: visits and telephone interview	END group: median 62 (IQR 49 to 96) OBS group: median 61 (IQR 44.5 to 92.5)
Poeschl 2012 Austria [117]	F: none Col: none	retrospective, single center case series (1993- 2007)	(1) oral cavity maxillary alveolar, gingival or palatal SCC (2) radiologically (CT and/or MRI) and clinically staged N0 neck (cN0).	(1) clinically or radiologically positive lymph- nodes (2) primarily local recurrence	(1) radical tumor resection (2) adjuvant radiotherapy in R1 cases (3) decision about END (L I-III) subjected to surgeons preference; pN+ led to ND of L IV+V (4) follow-up: clinical and radiological (MRI or CT)	6 - 130

Legend: Col (conflict of interest), CT (computed tomography), END (elective neck dissection), ESOND (extended supraomohyoid neck dissection), F (funding), IQR (interquartile range), L (level), MRI (magnetic resonance imaging), N (node), OBS (observation), p (pathologic), RND (radical neck dissection), SCC (squamous cell carcinoma), SOND (supraomohyoid neck dissection), (*) Funding: National High Technology Research and Development Program of China (2009AA045201 and 2012AA011606), National Natural Science Foundation of China (81302350), China Postdoctoral Science Foundation (2013M530495)

Ergebnisse

Tabelle 23: Datenextraktion für Schlüsselfrage 3 – Patientencharakteristika, Ergebnisse, Evidenzlevel, Kommentare

Study	Patient Characteristics						Outcomes		LoE	Comments/ Risk of Bias
	no.	mean age (range) [years]	sex [% men]	LN mana geme nt	T1 cN0 cases/ all cases	pN+ after END	T1 survival [%]	recurrence *		* defined as regional (=nodal) recurrence of disease
Feng 2003 China [116]	129	64.2 (5-82)	50	END	5/50	2/5	5Y DSS: 100	0/5	3	no information if there was a radiological method (MRI or CT) involved to assess the LN status no precise information about treatment decision making: "surgical procedere was selected d by surgeons according to the tumor site and local practice" 5Y DSS includes 2 T1 cases of the END group and 16 T1 cases of the observation group T1-cases were clinically staged as T1
				OBS	22/79	n/a	5Y DSS: 87.5	2/22 (NI on cervical LN)		
Poeschl 2012 Austria [117]	74	61 (35–94)	66	END	2/36	0/2	5Y OS: 100	0/2	3	decision about END or observation due to surgeons preference; no precise information no information about the time for OS in the text or any highlighting in the Kaplan Meier curve, just the summary speaks about 5Y OS not clear if T1 cases were pT1 or cT1
				OBS	8/38	n/a	5Y OS: 100	0/8		

Legend: c (clinical), END (elective neck dissection), LN (lymph node), NI (no information), no (number), L (level), LN (lymph node), LoE (level of evidence), MRI (magnetic resonance imaging), OBS (observation), p (pathologic), T (tumor), 5Y OS (five-year overall survival), 5Y DSS (five-year disease specific survival: "calculated from the time of the first surgical procedure to the time of death or last follow-up.")

3.5 Ergebnisse Methodenentwicklung: Erstellung einer „Checkliste zur Berichterstattung in Umbrella Reviews von systematischen Reviews zur diagnostischen Testgenauigkeit“

Im Rahmen der Aufarbeitung der SF 1 wurde ein Umbrella Review erstellt, jedoch existiert bislang keine Hilfestellung für die Berichterstattung. Daher wurde ergänzend zur Arbeit am Leitlinienupdate eine Checkliste zur Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews entworfen.

Die Suche (zuletzt am 15.02.2019, 16:05 Uhr) auf den Seiten des EQUATOR Networks nach inhaltlich verwandten Leitlinien zur Berichterstattung in Umbrella Reviews und DTA-SRs ergab drei Leitlinien und ein Leitlinienprojekt. Zusätzlich war durch den Global Evidence Summit (Capetown, South Africa, 2017) ein weiteres Projekt zu diesem Thema bekannt. Um den Fortschritt der zwei Leitlinienprojekte zu ermitteln, wurden deren Ansprechpartner Lisa Hartling (hartling@ualberta.ca, Antwort: 04.02.2019) und Pawel Posadzki (Paul.posadzki@sg.edu.ntu, Antwort: 12.12.2017) kontaktiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Ergebnisse der Suche nach Leitlinien zur Berichterstattung für Umbrella Reviews (blau) und Systematische Reviews zur Diagnostischen Testgenauigkeit (grün), Stand: 15.02.2019, 16:05 Uhr

	Akronym	betrifft	Status
<i>Bougioukas et al. (2018)</i> Preferred Reporting Items for Overviews of Systematic Reviews including harms ^[71]			
	PRIO-harms	I-OoR	veröffentlicht
<i>Bougioukas et al. (2019)</i> Preferred Reporting Items for Abstracts of Overviews of Systematic Reviews ^[118]			
	PRIO für Abstracte	I-OoR	veröffentlicht
<i>Hartling et al. (2016)</i> Protokoll: Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews ^[119] auf Grundlage von: Pollock (2017) Dissertation: Advancing Methods for Overviews of Reviews of Healthcare Interventions ^[120]			
	PRIOR	I-OoR	In Bearbeitung*
<i>Posadzki (2017)</i> Standards for Reporting of Overviews of Reviews and Umbrella Reviews ^[121]			
	STROVI	I-OoR	abgebrochen*
<i>McInnes et al. (2018)</i> Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies ^[93]			
	PRISMA-DTA PRSIMA-DTA für Abstracte	DTA-SR	veröffentlicht

Legende: DTA (diagnostic test accuracy), I (Intervention), OoR (Overview of Reviews), SR (Systematic Review) , * Autor kontaktiert

Von den gefundenen Leitlinien sind drei fertig gestellt und verfügbar, wobei sich eine nur auf Abstracte bezieht und daher vernachlässigt wurde. Für die eigene Checkliste für DTA-Umbrella Reviews wurden die Checklisten PRISMA-DTA von *McInnes et al.* [84] und PRIO-harms von *Bougioukas et al.* [69] neu kombiniert. Beide Leitlinien basieren auf dem PRISMA Statement und wurden in systematischer Weise erstellt. Es wurde versucht, die Balance zu halten zwischen knapper Präzision wie in PRISMA-DTA [84] und zusätzlich ergänzenden Erläuterungen wie in PRIO-harms [69]. Dies soll die Anwendung der Checkliste ermöglichen, ohne eine umfangreiche

Anleitung lesen zu müssen. Die vorgeschlagene Checkliste zur Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews ist in Tabelle 25 zu sehen. Als Name wurde "Preferred Reporting Items for Umbrella Reviews of Diagnostic Test Accuracy (PRIU-DTA)" in Anlehnung an PRIO-harms und die inhaltlichen Gemeinsamkeiten gewählt. Als Sprache wurde Englisch beibehalten, da dies die Anwendung für ein breiteres Publikum ermöglicht und den Ursprung der Items leichter nachvollziehbar macht. Eine erklärende Gegenüberstellung der Items von PRIU-harms, PRISMA-DTA und der selbst entwickelten Checkliste PRIU-DTA im Anhang 7.11, Tabelle 56 macht nachvollziehbar wie die Items kombiniert und ergänzt wurden.

Tabelle 25: Preferred Reporting Items for Umbrella Reviews of Diagnostic Test Accuracy (PRIU-DTA)

Topic	Item	Text
Title		
1) Title	1)	Identify the report as an "umbrella review of systematic reviews" and mention diagnostic test accuracy (DTA) in the title (e.g. umbrella review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) systematic reviews).
Abstract		
2) Structured-like summary	2)	Provide a structured-like abstract, as applicable: objective, data sources, abbreviated selection criteria (basic information about population, index and reference standard test), tool and summarized result of review appraisal, data synthesis methods, results (number of included SRs, number of studies, main findings of DTA).
Introduction		
3) Rationale	3a)	Describe the rationale for the umbrella review in the context of an existing body of knowledge on the topic.
	3b)	Provide a balanced presentation of potential benefits, harms, and pitfalls of the index test in comparison to the reference standard and other diagnostic approaches (if available).
4) Objectives	4)	Provide an explicit statement of research question(s) in terms of PIROT: <input type="checkbox"/> participants <input type="checkbox"/> index test <input type="checkbox"/> reference standard <input type="checkbox"/> outcomes <input type="checkbox"/> target condition

Tabelle 25: Preferred Reporting Items for Umbrella Reviews of Diagnostic Test Accuracy (PRIU-DTA)

Topic	Item	Text
Methods		
5) Protocol and Registration	5a)	Indicate clearly if a predefined umbrella review protocol exists for the whole process or some of the steps or not. State somewhere in the umbrella review if the protocol was followed or why not.
	5b)	If registered, provide where it can be accessed and, if available, provide registration information including registration number (such as valid Web address, PROSPERO, registration number, date of registration).
6) Eligibility criteria and outcomes of interest	6a)	Specify inclusion and exclusion criteria for participants, index test, reference standard, target condition, study design (e.g. Define what is a SR and what kind of study types should be included in the SR), language restrictions, publication status, years considered.
	6b)	List and define the outcomes, which should be included in a SR. (at least "standard quartet of DTA": Sensitivity, Specificity, NPV, PPV. Adaptation when necessary)
7) Information sources	7a)	Provide information about all used electronic databases (name, approach (e.g. Ovid), dates of coverage, date of search and if done date of search update).
	7b)	Describe any other searched sources (e.g. related reviews and guidelines, protocol registries, contact with authors including date, web address/name, institution and contact information).
8) Search strategy	8a)	Provide full electronic search strategy (algorithm) for all databases including any limits (e.g. language and date restrictions) and filters (e.g. SIGN filter for systematic reviews) used such that it could be repeated.
	8b)	Present any additional search process (see item 7b) including date, Web address/name, institution and contact information.
9) Data management and selection process	9a)	Describe the software that was used to manage records and data throughout the umbrella reviews.
	9b)	Describe the process for selecting SRs (e.g. screening the title and abstract or full text by two reviewers, independently, disagreements management). Provide the background of the investigators (e.g. method expert or clinical expert). (see Item 23)
	9c)	Report any attempt to handle overlapping (include one review among multiple potential candidates by choosing for example the most updated SR, the most methodologically rigorous SR or the SR with larger number of primary studies).

Tabelle 25: Preferred Reporting Items for Umbrella Reviews of Diagnostic Test Accuracy (PRIU-DTA)

Topic	Item	Text
10) Additional search for primary studies	10)	If done, report additional search to identify eligible primary studies and its relevant details. (see Items 7,8,9)
11) Data collection process	11a)	Describe the method of data extraction from included SRs/primary studies (e.g. data collection form, extraction in duplicate and independently, disagreements management).
	11b)	Report any processes for obtaining, confirming or updating data from investigators (e.g. contact with authors of included reviews, obtain data from primary studies of included reviews).
12) Data items	12a)	List (and define whenever is necessary) the specific variables for which data were recorded (e.g. PIROT items, number of included studies and participants, funding sources) and any data assumptions and simplifications made.
	12b)	State the principal diagnostic accuracy measure(s) reported (e.g. sensitivity, specificity) and state the unit of assessment (e.g. per-patient, per-lesion).
13) Critical appraisal	13a)	Describe the methods (e.g. piloted forms, independently, in duplicate) and instruments (e.g. AMSTAR-2/ ROBIS) of assessing methodological quality and/or Risk of Bias of the included reviews.
	13b)	State the evaluation for individual studies that were included in the SRs and for additional primary studies. Inform which tools were used e.g. QUADAS-2. Provide a summary of the results in the data collection form. (see Item 11a)
	13c)	State the evaluation of quality of evidence (e.g. using GRADE approach).
14) Data synthesis	14a)	Specify clearly the method (narrative, meta-analysis or network meta-analysis) of handling or synthesizing data and their details (e.g. state the principal summary measures that were extracted or calculated, how heterogeneity was assessed, what statistical approaches were used if a quantitative synthesis has been conducted).
	14b)	Describe the software that was used to analyze the data if a quantitative synthesis has been conducted.
	14c)	Report if zero events are included in the studies and how they were handled in statistical analyses, if relevant.
	14d)	Describe methods of any pre-specified additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression).

Tabelle 25: Preferred Reporting Items for Umbrella Reviews of Diagnostic Test Accuracy (PRIU-DTA)

Topic	Item	Text
Results		
15) Review and primary study selection	15a)	Provide the details of review selection (e.g. numbers of reviews screened, retrieved, and included and excluded in the umbrella review) and the number of the additional eligible primary studies that were included, ideally with a flow diagram of the umbrella review process.
	15b)	List the studies (full citation) that were excluded after reading the full text and provide reasons.
16) Review and primary study characteristics	16a)	Describe characteristics of each included SR in tables (such as title or author, search date, PIROT/eligibility criteria, design and number of studies included, number and age range of participants, review limitations, instruments and results of any assessments done within the SRs, DTA results, conclusion, funding sources) and of each additional primary study). Give confidence intervals, and underlying statistical information (e.g. pooling model) for the results.
	16b)	For each included SR report language and publication status restrictions that have been used.
17) Overlapping	17)	Present overlapping of studies within SRs with one or more of the following methods (introduced by <i>Pieper et al.</i>): - citation matrix - number of index publications and absolute count of publications - measures of overlap (such as CCA)
18) Critical appraisal results	18)	Present results of any assessment of the included SRs and additional included primary studies (see also Item 13): (e.g. Methodological Quality, Risk of Bias, Quality of evidence).
19) Synthesis of results	19a)	Summarize and present the main findings of the umbrella review for diagnostic test accuracy. If a quantitative synthesis has been conducted, present each summary measure with a confidence interval, prediction interval or a credible interval and measures of heterogeneity or inconsistency.
	19b)	Give results of any additional analyses (such as sensitivity, subgroup analyses, or meta-regression).

Tabelle 25: Preferred Reporting Items for Umbrella Reviews of Diagnostic Test Accuracy (PRIU-DTA)

Topic	Item	Text
Discussion		
20) Summary of evidence	20)	Summarize the main findings including the strength and shortcomings of evidence.
21) Limitations	21a)	Discuss limitations of included reviews, and additional primary studies (e.g. different eligibility criteria, risk of bias).
	21b)	Discuss limitations of the umbrella review process.
22) Conclusions	22a)	Provide a general interpretation of the results in coherence with the review findings.
	22b)	Discuss implications for future research and clinical practice (e.g. the intended use and clinical role of the index test).
Authorship		
23) Contributions of authors	23)	Provide contributions of authors.
24) Dual (co-)authorship	24)	Report about dual (co-)authorship or report no dual (co-) authorship in the “declarations of interest” section.
Funding		
25) Funding or other support	25a)	Indicate sources of financial and other support for the umbrella review (direct funding) or for the authors (indirect funding), or report no funding.
	25b)	Provide name for the umbrella review funder and/or sponsor, or for the authors’ supporters.
	25c)	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s) for the umbrella review.

Legend: CCA (Corrected Covered Area), DTA (Diagnostic Test Accuracy), GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), NPV (Negative Predictive Value), PIROT (Population, Index test, Reference standard, Outcome, Target condition), PPV (Positive Predictive Value), PRIO-harms (Preferred Reporting Items for Overviews of systematic reviews including harms), PRISMA-DTA (Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy studies), ROBIS (Risk Of Bias In Systematic reviews), SR (Systematic Review)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Evidenzaufarbeitung für das Leitlinienupdate

Der Ausgangspunkt dieser Arbeit war das anstehende Update der „S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“. Die fünf im Kick-off Meeting (12.06.2017) bestimmten SF wurden mit den Methoden der Evidence-based Medicine aufgearbeitet. Die stufenweise Bearbeitung begann mit der Suche nach adaptierbaren Leitlinien. Da diese Suche ergebnislos war, schloss sich eine Suche nach SRs an. Für die SF 1 wurden sieben SRs gefunden, weshalb diese Frage mittels eines Umbrella Reviews über die gefundene Literatur bearbeitet wurde. Für die restlichen vier SF wurde final Primärliteratur gesucht, da die vorausgegangenen Schritte keine passende Literatur aufdecken konnten. Für die SF 3 wurden zwei Studien eingeschlossen. Für die SF 2,4,5 wurde im Rahmen dieser Arbeit keine Literatur gefunden.

Ausgehend von der aufgearbeiteten Literatur wurden von der Expertengruppe evidenzbasierte Statements und konsensbasierte Empfehlungen für das Leitlinienupdate entwickelt. Über diese wurde im Konsensustreffen im Januar 2019 in Berlin abgestimmt und seit der Veröffentlichung der Konsultationsfassung Ende 2019 sind sie für die Öffentlichkeit zugänglich ^[4].

4.2 Schlüsselfrage 1: Umbrella Review von systematischen Reviews

Wie ist die diagnostische Testgenauigkeit der WLKB im Vergleich zur Neck Dissection bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus?

4.2.1 Beurteilung der Ergebnisse des Umbrella Reviews (SF1)

Zur Beantwortung der SF 1 wurde ein Umbrella Review erstellt. Dieses umfasst sieben SRs mit 96 *verschiedenen* Studien und stellt damit die gegenwärtig größte Zusammenfassung von Studienergebnissen zur Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) dar.

Testgütekriterien

Die berichtete Sensitivität streut im Bereich von 0,863 (95% KI 0,806-0,905) bis 0,94 (95% KI 0,89-0,98). Bezieht man die Konfidenzintervalle mit ein und wendet dies auf eine Beispielpopulation an, so werden 80 bis 98 von 100 Personen mit einem positiven Lymphknoten tatsächlich durch die WLKB erkannt. Im Umkehrschluss werden zwei bis 20 Patienten von 100 Personen mit Lymphknotenmetastase nicht erkannt und würden keine ND erhalten, wenn die WLKB die END ersetzen soll. Sie wären damit unterversorgt, da bei einer Lymphknotenmetastase mindestens ein Stadium III nach UICC vorliegt, bei welchem eine ND durchgeführt wird.

Der gepoolte NPW reichte von 0,942 (95% KI 0,916-0,960) bis 0,96 (95% KI 0,93-0,99), wobei in drei SRs der Wert nicht berechnet wurde. Bezogen auf ein Patientenkollektiv von 100 Personen, die einen negativen WLK haben, wären 91 bis 99 tatsächlich frei von Lymphknotenmetastasen. Durch die WLKB bliebe ihnen eine weitaus umfangreichere END mit den angesprochenen Folgen erspart.

Für eine Beurteilung der gefundenen Ergebnisse zur diagnostischen Testgenauigkeit der WLKB müssen zum einen a) verfahrensspezifische Punkte betrachtet werden und zum anderen b) die Verlässlichkeit der gefundenen Daten.

a) Folgende Punkte sollten von klinischer Seite bei der Interpretation betrachtet werden:

1. Die Rate der **Identifizierung des WLK** ist von essentieller Bedeutung. Kann der WLK nicht gefunden werden, muss auf eine ND zurückgegriffen werden ^[122]. Sofern die eingeschlossenen SRs dies angeben, liegen die gepoolten Werte für die Identifizierungsrate bei über 95%. Das bedeutet, dass für die überwiegende Mehrheit der WLK aufgefunden werden kann, womit die Voraussetzung für eine WLKB gegeben ist.

Mögliche beeinflussbare Faktoren der WLK-Identifizierung sind:

- 1.1. Das erfolgreiche Auffinden des WLK könnte von der Erfahrung des Operateurs abhängig sein. Beispielsweise fanden *De Rosa et al.* in vergleichbaren Melanomstudien eine Verbesserung der Identifizierungsrate über die Jahre und bei zunehmender Studiengröße. Dies könnte durch verbessertes Equipment und/oder einen Trainingseffekt

des Operators bedingt sein. ^[123] *Schilling et al.* entwickelten ein nationales Trainingsprogramm für das Vereinigte Königreich ^[31].

1.2 Die Markierungsmethode der WLK könnte die Identifizierungsrate beeinflussen. *Agrawal et al.* fanden in ihrer Phase 3-Studie zur Zulassung des Radiodiagnostikums Technetium (99mTc) tilmanocept eine höhere Identifizierungsrate für den WLK verglichen mit Studien mit herkömmlichen größeren kolloid-gebundenen Radiodiagnostika ^[124].

1.3 Ein weiteres Problem kann bei Patienten mit Tätowierung in Tumornähe auftreten. Der zur Tätowierung verwendete Farbstoff kann in die lokalen LK wandern und dort einen WLK vortäuschen, wenn Farbstoffe zur WLK-Markierung verwendet werden ^[125].

Mögliche unbeeinflussbare Faktoren der WLK-Identifizierung sind:

1.4 Die korrekte Injektion des Tracers intramucosal/intraoral ist aus anatomischen Gründen generell schwieriger als intradermal/extraoral und die Hintergrundstrahlung des Primarius kann die Strahlung des WLK auf Grund der räumlichen Nähe (Shine-Through Effect) überdecken ^[126, 127]. Einige der Lokalisationen in der Mundhöhle könnten besser oder schlechter für eine WLKB geeignet sein ^[128]. *Alkureishi et al.* raten beispielsweise von Einsatz bei Mundbodenkarzinomen ab ^[129].

1.5 Größere Tumoren ($\geq T3$) können den ursprünglichen Lymphabfluss verlegen oder verändern, wodurch der ursprüngliche WLK nicht mehr gefunden werden kann ^[130].

2. Ebenso könnte die **Art der WLK-Aufarbeitung** durch den Pathologen wichtig sein. *Liu et al.* finden eine signifikant höhere Sensitivität im Vergleich von alleiniger Hämatoxylin-Eosin-Färbung 0,77 (95% KI 0,68-0,85) gegenüber Hämatoxylin-Eosin-Färbung kombiniert mit immunhistochemischer Färbung 0,88 (95% KI 0,86-0,90) ^[109]. In den anderen eingeschlossenen SRs wurde dies nicht betrachtet. Die Daten eines SRs von *Yang et al.*, welches nach der Literatursuche für das Leitlinienupdate veröffentlicht wurde, zeigen die gleiche Tendenz, jedoch keinen signifikanten Unterschied ^[128].

3. Das SR mit dem am Abstand niedrigsten Sensitivitätswert (*Yamauchi et al.*) hat den höchsten Anteil an Studien mit FU als **Reference Standard Test** eingeschlossen ^[111]. Der gewünschte Reference Standard Test war zwar die ND, jedoch entspricht das FU der realen klinischen Situation, wenn die WLKB zum Standard würde. In der Subgruppenanalyse von *Liu et al.* gibt es Hinweise, dass die ND 0,90 (95% KI 0,82-0,88) als Reference Standard Test im Vergleich zum FU 0,85 (95% KI 0,82-0,88) eine höhere Sensitivität der WLKB ergibt ^[109]. *Yamauchi et al.* ^[111] und *Govers et al.* ^[112] finden die gleichen Unterschiede in ihren Subgruppenanalysen (ND: 0,910 (95% KI 0,850-0,947) vs. FU: 0,842 (95% KI 0,753-0,903) bzw. ND: 0,94 (95% KI 0,90-0,97) vs. FU: 0,91 (95% KI 0,84-0,95). In allen drei Fällen überlappen die Konfidenzintervalle von ND und FU, sodass keine Signifikanz vorliegt. Dennoch wird über die Gründe der Differenz zwischen ND und FU spekuliert:

3.1 Es könnte technisch einfacher sein, den WLK zu finden, wenn der operative Zugang eine ND ist, wodurch sich das Gesamtergebnis verbessere ^[109, 111].

3.2 Da bei der END als Reference Standard Test typischerweise nur die Level I-III ipsilateral zum Tumor entfernt werden, könnten Lymphknotenmetastasen in Level IV und V oder auf der kontralateralen Seite unentdeckt bleiben. Die Sensitivität der WLKB den Lymphknotenstatus vorherzusagen, wird dadurch überschätzt ^[109]. Allerdings hätte für Metastasen in diesen eher untypischen Levels auch die alleinige END keinen Unterschied bewirkt.

b) Als nächstes wird nun auf die Verlässlichkeit der in den SRs gefundenen Werte eingegangen. Hierfür werden die ROBIS-Bewertung und die Überschneidungen betrachtet.

ROBIS-Bewertung

Die ROBIS-Bewertung ergab einen hohen (6 SRs) oder unklaren RoB (*Paleri et al.* ^[115]). Besonders hervorzuheben ist das SR von *Alvarez et al.* ^[114], welches eine systematische Durchführung anzweifeln lässt und dessen Ergebnisse daher vernachlässigt werden sollten. Die restlichen Ergebnisse sollten stets mit dem Wissen eines möglichen vorhandenen Bias betrachtet werden. Dies ist aber nicht gleichzusetzen mit einem zwingenden Fehler. Die Gründe für das hohe Biasrisiko lagen

in verschiedenen Bereichen, sodass wahrscheinlich kein Bias vorliegt, der die Ergebnisse in die gleiche Richtung verschiebt. Dennoch liegen die Ergebnisse der SRs nah beieinander, was als Hinweis betrachtet werden kann, dass sich Sensitivität und NPW der WLKB tatsächlich in diesem Bereich bewegen.

Überschneidungen

Weiterhin ist bei der Interpretation der Werte der Testgütekriterien wichtig, die zahlreichen Überschneidungen zu beachten. Betrachtet man die absolute Studienanzahl bieten die SRs von *Alvarez et al.* ^[114] und *Govers et al.* ^[112] keinen Zusatzgewinn. Es ist daher nicht nur möglich, sondern sogar empfehlenswert diese SRs zu vernachlässigen. Dies verändert nicht die Streubreite der Ergebnisse, aber reduziert die Überrepräsentation von einzelnen Studien, was mehr Evidenz vortäuscht als vorhanden ist. Trotzdem bestehen in den fünf übrigen SRs weiterhin Doppelnennungen. Einzelne Studien fallen damit stärker ins Gewicht und könnten den Gesamteindruck verzerren. Dies ist ein möglicher Grund für die generelle Nähe der verbleibenden Reviewergebnisse.

Für die weitere Interpretation der Ergebnisse muss auch die angewandte Methodik kritisch hinterfragt werden.

4.2.2 Stärken und Limitationen der angewandten Methodik (SF 1)

Ein Umbrella Review ist eine schnelle und kostengünstige Methode, um Überblick über ein Thema zu gewinnen zu dem bereits einige SRs veröffentlicht wurden, anstatt ein eigenes neues SR anzufertigen ^[131]. Dennoch hat ein Umbrella Review auch Schwachstellen. Diese liegen zum einen in der Methodik eines Umbrella Reviews als auch in Aspekten der jeweiligen Forschungsfrage. Stärken und Limitationen des angefertigten Umbrella Reviews sowie Folgerungen daraus sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Stärken und Limitationen des Umbrella Reviews für Schlüsselfrage 1

Eignungskriterien

- Die Arbeit von *Alvarez et al.* ^[114] lässt eine systematische Durchführung obgleich des Titels anzweifeln. Für zukünftige Umbrella Reviews sollte daher das Literaturformat „SR“ als Einschlusskriterium genauer definiert werden.
- Die eingangs festgelegte anatomische Definition der Mundhöhle konnte nicht berücksichtigt werden, da sie in keinem der SRs geboten wurde. Ein Einfluss auf die gefundenen Ergebnisse scheint gering, da ohnehin ein Anteil von bis zu 20% von Tumoren außerhalb der Mundhöhle akzeptiert wurde.
- Bei Wahl des Suchzeitraums für SRs muss bedacht werden, dass eingeschlossene Primärliteratur noch älter sein kann. Die älteste Studie im Umbrella Review für die SF 1 war von 1998. Dies kann einen Einfluss auf die Ergebnisse in Umbrella Reviews haben wie *Pieper et al.* zeigten ^[132]. Die Testumstände können sich mit der Zeit verändern. Eine Suche nach Primärliteratur, die den Suchzeitraum im Anschluss an das aktuellste eingeschlossene SR abdeckt, kann die Aktualität von Umbrella Reviews gewährleisten, wurde aber nicht für die SF 1 durchgeführt, da neuere Studien eher das Follow-up als Reference Standard Test verwenden.

Suchstrategie

- Der verwendete SIGN-Filter für SRs könnte ein bereits existierendes Umbrella Review ausgeschlossen haben. Bisher ist in diesem Filter nur das Wort „overview“ enthalten.
- Zusätzlich sollten andere verwendete Synonyme (z. B. umbrella, summary, synthesis) eingeschlossen werden wie *Ballard et al.* in einer neu entwickelten Suchstrategie vorschlagen ^[131].

Literaturressourcen

- Durch die Suche in den drei Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane Library wurde ein breites Spektrum medizinischer Literatur abgedeckt. Dennoch könnten SRs unentdeckt geblieben sein. Ergänzend wurde nach Protokollen in PROSPERO gesucht, jedoch nicht nach grauer Literatur (ohne peer-review).

Fortsetzung (I) Tabelle 26

Kritische Literaturbewertung

- Im SR von *Liu et al.* ^[109] zeigte sich außerhalb des ausführlichen ROBIS-Assessments, dass Primärstudien falsch zitiert wurden und es für die SF 1 relevante Fehler in der Zuordnung der jeweiligen Reference Standard Tests gab (13 von 66 Studien betroffen). Die Subgruppenanalysen für ND und FU sind daher womöglich falsch.
- Um weitere Schwachpunkte eines SRs aufzudecken, könnte ein weiteres Bewertungstool wie AMSTAR 2 hinzugezogen werden ^[79], wenn genügend Zeit und Ressourcen zur Verfügung stehen. Ob ein bzw. welches Tool besser geeignet ist, wird momentan noch untersucht ^[133]. *Bühn et al.* halten AMSTAR (Vorgänger von AMSTAR 2) für besser geeignet für unerfahrene Reviewer ^[79]. *Pieper et al.* sahen einen geringen zeitlichen Vorteil von ROBIS. *Banzi et al.* beschreiben einen höheren Zeitaufwand für das ROBIS-Assessment. Beide Autoren sehen einen größeren Bewertungsspielraum für ROBIS. ^[79, 134]

Doppelung von Studien

- Doppelt eingeschlossene Studienpopulationen *innerhalb eines SRs* können nicht systematisch überprüft werden, weil dies den Rahmen eines Umbrella Reviews sprengt, obwohl es durchaus auftreten kann, wie zufällig für das SR von *Liu et al.* ^[109] festgestellt wurde.
- *Innerhalb eines Umbrella Reviews* sind doppelte Studien kaum vermeidbar. Die Darstellung durch eine Zitations-Matrix nach *Pieper et al.* (s. Anhang 7.8, Tabelle 45) adressiert dies. Zwei SRs ohne Mehrgewinn an Primärliteratur konnten dadurch ausgeklammert werden. Ausgehend von der Matrix schlagen *Pieper et al.* eine rechnerische Herangehensweise vor: „Corrected Covered Area (CCO)–Method“, wodurch sich das Ausmaß von Doppelungen kategorisieren lässt. ^[96] Trotzdem ändert dies nichts an der Mehrfachpräsentation von Studien ^[131], weshalb diese deskriptive Methode nicht angewandt wurde. Abgesehen von der CCO-Methode wäre es eine andere Option ab einem festgelegten Prozentsatz an Überlappung zwischen zwei Reviews, das ältere oder das SR mit dem höheren RoB auszuschließen. Um keinen Verlust von eventuell dennoch hochwertigen Studien zu haben, könnten die fehlenden Studien notiert werden. Am Ende der Auswertung der eingeschlossenen SRs sollte überprüft werden, ob diese Studien konform sind mit dem Umbrella Review-Ergebnis. Ist dies der Fall bräuchten diese Studien nicht weiter aufgearbeitet werden. Letztlich kann dieses Problem mit keiner der Varianten gelöst werden und sollte einem Umbrella Review-Leser immer präsent sein bei der Interpretation der Ergebnisse.

Interessenkonflikte

- In einem aktuellen Paper von 2018 wird das Problem der doppelten Ko(auto)renschaft) (Englisch: „dual (co)authorship“) aufgeworfen. Dieser Terminus wird für Umbrella Reviewautoren verwendet, die gleichzeitig Autoren eines eingeschlossenen SRs sind. Es wurde eine bessere Bewertung des eigenen SRs beobachtet. ^[135] Bei der Erstellung eines Umbrella Reviews durch fachfremde Methodiker wie im Fall der SF 1 entfällt dieses Verzerrungsrisiko.

Legende: AMSTAR (Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews), RoB (Risk of Bias), ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews), SF (Schlüsselfrage), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), SR (systematisches Review)

4.2.3 Einordnung der Ergebnisse (SF 1)

Um die Umbrella Review-Ergebnisse im Rahmen des Leitlinienupdates einzuordnen, bietet sich ein Vergleich an mit Tumoren, deren Leitlinien eine WLKB vorsehen. Dennoch muss bedacht werden, dass es sich um verschiedene Tumorentitäten handelt.

Für *maligne Melanome* ist die WLKB etabliert und aktuell Bestandteil der deutschen Leitlinie ^[136]. Außerdem gibt es Arbeiten, die sich speziell auf Melanome im Kopf-Hals-Bereich beziehen und somit ein ähnlich komplexer Lymphabfluss vorliegt wie beim Mundhöhlenkarzinom. In einer der größten Studien (N=353) zu Melanomen im Kopf-Hals-Bereich von *Erman et al.* betrug der NPW 95,8% und die Sensitivität 85%²² für die WLKB mit FU ^[137]. Auch ein SR für die gleiche Patientengruppe kommt zu einem ähnlichen NPW: *De Rosa et al.* berechneten aus 23 Studien, dass 5% (Spannbreite 0,7% bis 10,5%) der Teilnehmer mit negativem WLKB im FU eine LK-Metastase entwickelten ^[123].

Diese Ergebnisse ähneln denen des Umbrella Reviews (NPW: 94,2-96%, Sensitivität 86-94%). Allerdings wurde im Umbrella Review die ND als Reference Standard Test betrachtet, welche im Vergleich zum FU aus den unter 4.2.1 diskutierten Gründen eher etwas bessere Werte produziert. Das Ausmaß der Differenzen lässt sich am SR von *Yamauchi et al.* ^[111] darstellen, welches gleichzeitig die schlechtesten Werte für die

²² selbst berechnet, da nicht berichtet

diagnostische Testgenauigkeit der WLKB fand (NPW: FU 93,6% vs. ND 95,2%, Sensitivität: FU 84,2% vs. ND 91,0%).

Die WLKB beim *Mammakarzinom*, dem zweiten etablierten Feld der WLKB, wurde 2005 in den USA als Standard eingeführt. Dies beruhte auf einer randomisiert kontrollierten Studie, die die WLKB mit der axillaren Lymphadenektomie verglich sowie vier SRs und mehreren Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit. Daten zum Langzeitüberleben waren damals nicht vorhanden ^[138]. Auch das Vereinigte Königreich führte 2009 die WLKB beim Mammakarzinom ohne Kenntnisse von einem Vorteil für das Überleben in die Leitlinie ein. Erst retrospektiv zeigte sich der Nutzen und das Verfahren ist heutzutage nicht mehr wegzudenken.^[31] Ausgehend von den Umbrella Review-Ergebnissen und den Voraussetzungen zur Aufnahme der WLKB für das maligne Melanom und das Mammakarzinom wäre die Einführung der WLKB in der deutschen Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom grundsätzlich denkbar.

4.2.4 Implikationen für die Praxis (SF 1)

Die Expertengruppe erneuerte (8.14) die Gültigkeit bzw. formulierte (8.15, 8.16) auf Basis der Umbrella Review-Ergebnisse und weiterer Studien folgende Statements und Empfehlungen neu ^[4]:

Evidenzbasiertes Statement 8.14:

„Es besteht keine belastbare Evidenz aus klinisch kontrollierten Studien für die Eignung der SLN Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung.“ (LoE 3, starker Konsens)

Konsensbasierte Empfehlung 8.15:

„Die SLN Biopsie kann bei frühen, transoral resektablen Mundhöhlenkarzinomen, die keinen transzervikalen Zugang im gleichen Eingriff erforderlich machen, angeboten werden.“ (Konsens)

Konsensbasierte Empfehlung 8.16:

„Bei positivem Sentinel-Lymphknoten und bei nicht sicherer Detektion soll eine komplettierende Neck Dissection durchgeführt werden.“ (Starker Konsens)

Die WLKB (SLN Biopsie) wurde mit Empfehlung 8.15 erstmals als Möglichkeit in die deutsche Leitlinie aufgenommen. Die END wurde nicht von der WLKB als Standardprozedur abgelöst, da keine prognostischen Faktoren untersucht wurden. Das Umbrella Review beschäftigte sich ausschließlich mit der diagnostischen Testgenauigkeit der WLKB im Vergleich zur END. **Nebenwirkungen** (Englisch: „adverse events“), **Lebensqualität** (Englisch: „quality of life“) und **Gesamtüberleben** (Englisch: „overall survival“) oder **krankheitsfreies Überleben** (Englisch: „disease-free survival“) nach WLKB bzw. END wurden im Umbrella Review nicht betrachtet.

Hinsichtlich prognostischer Faktoren gibt es bereits erste Studien, die keinen Unterschied zwischen WLKB und END finden konnten. *Cramer et al. (2019)* beispielsweise verglichen das Gesamtüberleben (overall survival) von WLKB und END bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom im Stadium I-II und fanden keinen Unterschied ^[139]. Zum gleichen Ergebnis kommen *Moya-Plana et al. (2018)*. Zusätzlich fanden sie weniger Komplikationen bei der WLKB (8% vs. 28%, $p < 0.0001$).^[140] Jedoch kann die ND als Zweitoperation im Intervall nach einem positiven histologischen Ergebnis in der WLKB die vaskuläre Versorgung eines Flaps gefährden ^[31].

Mit Hilfe der WLKB können kontralaterale oder bilaterale Lymphabflüsse gefunden werden, die bei einer END nicht berücksichtigt werden, wie *Mølstrøm et al.* schreiben ^[141].

Die Leitlinienempfehlung zur WLKB (8.15) wurde auf frühe Mundhöhlenkarzinome eingeschränkt. Dies ist nachvollziehbar, insofern Lymphknotenmetastasen seltener sind als in fortgeschrittenen Stadien. Die Implementierung der WLKB in der deutschen Leitlinie ermöglicht den behandelnden Ärzten nun auch außerhalb von Studien, eine WLKB durchzuführen. Es kann gemeinsam mit dem Patienten und in Hinblick auf individuelle Faktoren entschieden werden, ob eine klassische END oder eine WLKB durchgeführt werden soll. Es gibt weitere Faktoren wie Patientenalter ^[142] und Alkoholkonsum ^[143], welche die Metastasierungsrate beeinflussen. Diese Punkte könnten bei der individuellen Patientenberatung hilfreich sein.

Auf Grund der direkten Vorteile eines kleineren Eingriffs ist zu erwarten, dass die WLKB nicht nur eine theoretische Option bleibt, sondern tatsächlich angewendet wird. Dabei sollten die Operateure die eigenen Fähigkeiten und krankenhausinternen Strukturen in die Entscheidung mit einbeziehen. Es ist wichtig, dass Patienten mit WLKB weiterhin

vergleichend zur END nachverfolgt werden. So können Daten zu prognostischen Faktoren gesammelt werden und zeitnah Konsequenzen zu Gunsten eines der Verfahren gezogen werden. Es ist zu erwarten, dass spätestens zum nächsten Update der Leitlinie eines der Verfahren auf Grund der Datenlage präferiert werden wird.

4.3 Schlüsselfrage 2

Ist die modifizierte radikale Neck Dissection plus adjuvanter Radiotherapie bei nachgewiesenem LK-Befall in Level IIb oder III der selektiven Neck Dissection mit adjuvanter Radiotherapie überlegen?

Es konnte keine auf die SF 2 zutreffende Literatur nach den definierten Kriterien gefunden werden. Dies ist mit der sehr spezifischen Fragestellung bzw. Population erklärbar. Metastasen in Level IIb beispielsweise sind so selten, dass debatiert wird, ob dieses Level überhaupt entfernt werden soll ^[144]. Eine künftige Studie, die sich dieser Frage annimmt, sollte die Lokalisation des Primarius in der Mundhöhle erfassen, sodass eine Subgruppenanalyse nach Lokalisation möglich ist unter der Hypothese, dass Metastasierungswege und -potential unterschiedlich sein könnten. Davon ausgehend könnte das Vorhandensein einer singulären Metastase mit unterschiedlichem Risiko behaftet sein, dass eine weitere Metastase vorliegt. Weitere Einflussfaktoren sollten in Erwägung gezogen werden. Bei Alkoholkonsumenten wurden z. B. häufiger Metastasen gefunden ^[143].

Überlegenswert ist die Aufnahme der Level der Metastasierung für Mundhöhlenkarzinome bei Eintragungen ins Krebsregister. Hierfür müssten standardmäßig bei allen ND die entnommenen Lymphknoten nach Levels getrennt in die Pathologie gesandt werden.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die SF 2 von der Expertengruppe verändert und erneut aufgearbeitet, was nicht mehr Gegenstand dieser Arbeit war.

4.4 Schlüsselfrage 3

Besteht beim cT1 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur ND, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt?

Für die SF 3 konnten keine SRs, aber zwei Studien gefunden werden. Diese fanden keinen oder einen geringen Nachteil für das Überleben in der noEND-Gruppe. *Poeschl et al.* finden für beide Gruppen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 100% [117]. *Feng et al.* beobachten einen Unterschied von 12,5% im 5-Jahres-Krankheitsspezifischen Überleben (100% END vs. 87,5% noEND) [116]. Jedoch ist die Aussagekraft gering, da zusammengenommen die Zahl der eingeschlossenen Personen 7:30 (END:noEND) betrug. *Feng et al.* schreiben in ihrer Diskussion, dass die Metastasierungsrate im T1-Stadium überraschenderweise am höchsten war und dies am ehesten durch die nicht repräsentative geringe Patientenzahl bedingt ist [116].

Ein in *Feng et al.* nicht erwähnter Kritikpunkt ist die Verwendung verschiedener Ausmaße der END. Obgleich von den Autoren bezüglich dieser Variablen keine Unterschiede gesehen wurden, kann dies nicht verallgemeinert werden. Es könnten einzelne Tumorzellen vorliegen, die mikroskopisch nicht zu sehen sind. Deren Entfernung könnte Auswirkungen auf das Outcome haben, die erst nach dem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren sichtbar werden. In beiden Studien lag die Entscheidung zur Durchführung einer END beim Chirurgen und es gab keine Information über angewandte Kriterien, was ein großes Biasrisiko mit sich bringt. Möglicherweise gab es trotz eines klinisch festgehaltenen cN0-Stadiums Gründe, die den Chirurgen veranlassten, die Metastasierungs Wahrscheinlichkeit in bestimmten Konstellationen als höher einzustufen.

Feng et al. verwendeten für die Subgruppenanalyse die klinischen T1-Fälle (cT1). Die Anzahl der T1-Fälle nach pathologischer Untersuchung lag jedoch mindestens doppelt so hoch. Daher wäre es sinnvoller die SF 3 auf pT1-Fälle zu ändern oder auf cT2-Fälle auszuweiten. Dies könnte zu weiteren Treffern bei der Wiederholung des Literaturscreenings führen. Tatsächlich wurde später durch die Expertengruppe auf T2-Stadien erweitert, um weitere Studien zu finden, was nicht mehr Gegenstand dieser Arbeit war. Es wurden dadurch beim erneuten Screening der Literatur zwei weitere Fallserien identifiziert [145, 146].

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte mittels der Level of Evidence nach dem SIGN Grading System (1999-2012) ^[99], da dies schon zur Leitlinienerstellung 2012 verwendet wurde. In der aktuellen SIGN-Leitlinie von 2019 wird nun allerdings zur Evidenzbewertung das GRADE-System (Englisch: „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“) vorgeschlagen, welches Outcome-bezogen und nicht mehr Einzelstudien-bezogen die Evidence untersucht ^[147]. Für eine Umstellung auf das neue System hätten alle Statements und Empfehlungen überprüft werden müssen, was zeitlich und finanziell sehr aufwendig gewesen wäre.

In die Leitlinie wurden auf Grund der insgesamt vier systematisch gefundenen Fallserien ein Statement und eine Empfehlung neu aufgenommen ^[4]:

Evidenzbasiertes Statement 8.12:

„Für das Oberkieferkarzinom ist die Evidenz nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung gegen eine Neck Dissection Level I-III (SOHND) und für ein „wait and see“ abzuleiten.“

Konsensbasierte Empfehlung 8.13:

„Beim cT1cN0–Karzinom des Oberkiefers kann auf eine Neck Dissection Level I-III verzichtet werden, sofern die Lokalisation auf Alveolarfortsatz und harten Gaumen beschränkt ist, die Invasionstiefe weniger als 3 mm beträgt, eine dauerhafte engmaschige Nachsorge gewährleistet ist und die T Kategorie nach histologischer Aufarbeitung bestätigt wurde.“

Das Kriterium der Invasionstiefe von weniger als 3 mm in Empfehlung 8.13 wird in der Konsultationsfassung der Leitlinie durch zwei Studien begründet, die nicht aus der systematischen Literaturlaufarbeitung für die SF 3 stammen ^[22, 148]. Eine generelle Empfehlung gegen die ND kann laut den Hintergrundinformationen in der Konsultationsfassung nicht ausgesprochen werden, da die Invasionstiefe präoperativ schwer vorhersagbar ist. Außerdem wurde insgesamt wenig Evidenz gefunden, welche zudem ein hohes Verzerrungsrisiko (LoE 3 nach SIGN) ausweist. ^[4 (S.48)]

Erschwerend kommt hinzu, dass nach der neuen 8. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation, die Definition des T-Stadiums durch die prognostisch bedeutende Invasionstiefe ergänzt wird, wodurch ehemals als T1 klassifizierte Tumore teilweise zu T2-Tumoren hochgestuft werden, sobald die Invasionstiefe 5 mm übersteigt (siehe

Tabelle 3). Dies erschwert es, Studien zu interpretieren und zu verwenden, in denen nach der 7. Auflage klassifiziert wurde. Möglicherweise würden die in diesen Studien als T1-klassifizierten Tumoren mit okkulten Metastasen nach der 8. Auflage zu T2-Tumoren hochgestuft. Eine „Verbesserung“ des T-Stadiums durch die neue Auflage ist umgekehrt nicht möglich. Folglich kann sich die Datenlage durch die 8. Auflage potentiell nur zu Gunsten des beobachtenden Abwartens für cT1-Tumore verbessern, aber nicht verschlechtern.

Angesichts der neuen UICC-TNM-Klassifikation könnte es hilfreich sein, den Wortlaut der Empfehlung 8.13 weiter zu spezifizieren, um Missverständnissen vorzubeugen. Aus der aktuellen Version geht nicht eindeutig hervor, ob sich die angegebenen 3 mm Invasionstiefe auf die klinische und/oder histologische Evaluation beziehen.

4.5 Schlüsselfrage 4

Welche Indikationen bestehen für die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms (T3/4 Nx M0)? (Konkretisiert: Ist die neoadjuvante Radiochemotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie überlegen?)

Es konnte weder ein SR auf RCT-Basis noch Primärliteratur in Form von RCTs gefunden werden, die eine adjuvante mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie verglichen.

Es gab jedoch Studien, die eine der beiden Therapien untersuchten. Hier ist als eine der ältesten Studien die von *Mohr et al. (1994)* zu nennen. Es wird eine neoadjuvante Therapie durchgeführt und in der Diskussion mit Studien zur adjuvanten Therapie verglichen.^[149] Analog gibt es auch ein SR von *Klug et al. (2008)* zur neoadjuvanten Therapie, dass in der Diskussion mit Ergebnissen aus großen Versuchen zur adjuvanten Therapie vergleicht ^[150].

Daher bleibt die evidenzbasierte Empfehlung 53 von 2012, die sich auf die adjuvante Radiochemotherapie bezieht, unverändert bestehen und ist in der Konsultationsfassung unter 8.35 zu finden ^[4]:

„Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall erfolgen.“
(Empfehlungsgrad A, LoE 1++, Konsens)

Als Alternative zur durchgeführten Recherche könnte auf Evidenz außerhalb von RCTs erweitert werden. Daten aus non-RCT haben zwar ein größeres Risiko für Bias, was jedoch nicht bedeutet, dass sie zwingend fehlerhaft sind.

4.6 Schlüsselfrage 5

Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie?

Für die SF 5 konnte zwar kein SR auf Basis von RCTs gefunden werden, jedoch gab es ein SR von 2011, welches exakt die SF 5 thematisierte. Dieses entstand unter Beteiligung eines Mitglieds aus der Expertengruppe und konnte ebenfalls keine passenden RCTs zum Thema identifizieren. Daher folgerten die Autoren, dass es Bedarf für RCTs zu dieser Fragestellung gäbe.^[44] Bereits im Jahre 2009 wurde von ihnen ein Protokoll für ein RCT mit der genannten Thematik veröffentlicht ^[151]. Die Fertigstellung war laut Registrierung²³ (ClinicalTrials.gov: NCT00964977) für Ende 2018 geplant, steht jedoch noch aus.

In der Suche nach Primärliteratur wurden keine RCTs für die SF 5 gefunden. Ebenso wie bereits für die SF 4 gilt für die SF 5, dass alternativ zur durgeführten Recherche der RCT-Filter entfernt werden könnte, um andere Studiendesigns einzuschließen.

Die Expertengruppe entwickelte in einem strukturierten Verfahren die konsensbasierte Empfehlung 8.34 basierend auf den aktuellen Kenntnissen und Expertenmeinung:

„Bei Vorliegen einer pN1 Kategorie eines pT1 oder pT2 Plattenepithelkarzinoms kann die Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie angeboten werden.“
(Expertenkonsens, starker Konsens)

In den Hintergrundinformationen zur Empfehlung wird auf die noch ausstehenden Ergebnisse des oben genannten angemeldeten RCTs von *Moergel et al.* verwiesen ^[4 (S.54)]. Wenn dieses veröffentlicht wird, kann die Leitlinie laut AWMF-Regelwerk ggf. mit einem Addendum aktualisiert werden ^[57 (S.57)].

²³ Der Eintrag wurde am 20. April 2020 14:19 Uhr letztmalig überprüft.

4.7 Diskussion Methodenentwicklung: Erstellung einer „Checkliste zur Berichterstattung in Umbrella Reviews von systematischen Reviews zur diagnostischen Testgenauigkeit“

Die neu entworfene Checkliste „PRIU-DTA“ soll die Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews unterstützen. In der Entwicklung war bisher nur eine Person involviert, weshalb die Liste nicht den Anspruch hat, alle Spezifika eines DTA-Umbrella Reviews ausreichend zu adressieren.

Die Checkliste soll einen Ausgangspunkt bieten und dazu anregen, das Thema „DTA“ neben „Healthcare Interventions“ nicht zu vernachlässigen: Im Fall von PRISMA zur Berichterstattung in SRs kam die Erweiterung für das Thema DTA erst knapp zehn Jahren später hinzu [88, 93].

4.7.1 Ausblick Methodenentwicklung Checkliste Berichterstattung

Wie von *Moher et al.* empfohlen, wäre es sinnvoll in einem nächsten Schritt mit den Autoren der zu Grunde liegenden Checklisten (PRISMA-DTA [93] und PRIO-harms [71]) Kontakt aufzunehmen. Mit einer systematischen Suche in mehreren Datenbanken sollten bisher nicht erfasste Artikel zur Berichterstattung in Umbrella Reviews identifiziert werden. Als Ausgangspunkt bietet sich die Evidence Map von *Lunny et al.* an, die die verfügbare Methodik von 2000 bis 2015 abdeckt und eigene Vorschläge zur Berichterstattung mit Literaturverweisen enthält [152, 153]. Dies kann weitere Schwachstellen in der Berichterstattung aufzeigen, die bisher nicht bedacht wurden. Außerdem sollte die Qualität von Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews systematisch untersucht werden, um eventuelle weitere Schlüsselpunkte zu identifizieren.[70] Als Orientierung kann das Protokoll von *Pieper et al.* für die Situation in Umbrella Reviews von Healthcare Interventions dienen [154]. Dieses wurde im Rahmen des Projektes PRIOR (Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews) erstellt [119, 120]. Außerdem sollte früh die weitere Finanzierung geklärt werden, da durch Gruppentreffen wie beim Delphi-Verfahren erhebliche Kosten entstehen [70].

4.7.2 Ausblick Umbrella Review/DTA-SR-Methodik

Neben der Berichterstattung fehlt es auch in anderen Bereichen von DTA-SRs und Umbrella Reviews an Hilfestellung. Durch die Arbeit am Umbrella Review konnte folgender Bedarf ermittelt werden:

Für DTA-SRs:

- 1) Fertigstellung Cochrane Handbuch für DTA-SRs durch die Cochrane Gruppe für einheitliche Maßstäbe zur Anfertigung
- 2) Erprobung der PRISMA-DTA Checkliste (Erstpublikation 2018) zur Verbesserung der Dokumentation und damit einhergehend erleichterter Bewertung des RoB in DTA-SRs ^[93]

Für Umbrella Reviews:

- 1) Erprobung der PRIO-harms Checkliste für Umbrella Reviews von SRs zu Health Care Interventions (Erstpublikation 2018) ^[71]
- 2) Entwurf eines Handbuchs zur Anfertigung von DTA-Umbrella Reviews
- 3) Entwurf eines Bewertungstool für Umbrella Reviews in Anlehnung an AMSTAR-2/ROBIS zur Einschätzung der methodischen Qualität und des Risk of Bias eines Umbrella Reviews

5 Fazit

An Hand dieser Dissertation kann der Ablauf eines S3-Leitlinienupdates schrittweise nachvollzogen werden. Methodisch hat sich das gestaffelte Vorgehen als sinnvoll erwiesen, da für die SF 1 bereits umfangreich Evidenz auf Stufe der SRs vorhanden war, welche in einem Umbrella Review zusammengefasst wurde. Es wurde außerdem mit der Checkliste zur Berichterstattung in DTA-Umbrella Reviews („Checkliste PRIU-DTA“) ein neues Tool entworfen.

Für die SF 1 zur diagnostischen Testgenauigkeit der WLKB im Vergleich zur END beim Mundhöhlenkarzinom lag die Sensitivität in den sieben eingeschlossenen SRs im Bereich von 0,863 (95% KI 0,806-0,905) bis 0,94 (95% KI 0,89-0,98). Der gepoolte NPW wurde in drei SRs angegeben und reichte von 0,942 (95% KI 0,916-0,960) bis 0,96 (95% KI 0,93-0,99). Erstmals wurde die WLKB als Option in die deutsche Leitlinie eingeführt (Konsultationsfassung, Empfehlungen 8.15 und 8.16). Die Testgenauigkeit allein reicht nicht, um die END als Standard bei cN0 zu verlassen (Konsultationsfassung, Statement 8.14).^[4] Um die WLKB beim Mundhöhlenkarzinom weiter zu untersuchen, sind randomisierte klinisch kontrollierte Studien wichtig, die Patienten nach END und Patienten nach WLKB hinsichtlich Überlebenszeit und Lebensqualität vergleichen.

Die SF 2 beschäftigte sich mit dem notwendigen Ausmaß der ND bei singulärer Lymphknotenmetastase in Level IIB oder III. Im Rahmen der Recherche zu dieser Arbeit konnte auf Grund der sehr eng gewählten Einschlusskriterien keine Literatur gefunden werden. Im weiteren Verlauf der Leitlinienentwicklung wurde die SF 2 durch die Experten umformuliert und außerhalb dieser Arbeit neu recherchiert.

Für die SF 3 wurden im Rahmen dieser Arbeit zwei Fallserien gefunden. Wie im Fall der SF 2 wurde zu einem späteren Zeitpunkt außerhalb dieser Arbeit die SF 3 abgeändert, wodurch zwei weitere Fallserien eingeschlossen werden konnten. Basierend auf den insgesamt vier Fallserien wurden ein evidenzbasiertes Statement (8.12) und eine konsensusbasierte Empfehlung (8.13) neu formuliert^[4]. Für eine definierte Subpopulation der Patienten mit cT1cN0–Karzinom des Oberkiefers besteht nun die Option die END durch eine Nachbeobachtung zu ersetzen.

Für die SF 4, welche für Mundhöhlenkarzinome der Stadien T3/4NxM0 die neoadjuvante der adjuvanten Radiochemotherapie gegenüberstellte, konnten keine

RCTs identifiziert werden. Es wurde die Empfehlung Nr. 53 zur adjuvanten Radiochemotherapie von 2012 beibehalten^[2] und ist nun als Empfehlung Nr. 8.35 in der Konsultationsfassung zu finden) ^[4].

Die Recherche für die SF 5 erbrachte ebenso keine RCTs. Im Gegensatz zur SF 4 wurde dennoch eine neue Empfehlung (Nr. 8.34, Konsultationsfassung) entwickelt. Es bestand starker Expertenkonsens, dass für kleine Mundhöhlenkarzinome (pT1/2) mit pN1 eine adjuvante Radio(chemo)therapie angeboten werden kann („offene Empfehlung“).^[4] Damit wird die vorherige „starke Empfehlung“ Nr. 53 von 2012, dass bei Lymphknotenmetastasierung generell eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden soll^[2] nun für eine definierte Subpopulation abgeschwächt, bleibt aber weiterhin bestehen (Nr. 8.35, Konsultationsfassung)^[4].

Den SF war gemeinsam, dass die Möglichkeiten weniger radikaler Maßnahmen in der Versorgung des Mundhöhlenkarzinoms eruiert werden sollten. Die Evidenzlage reichte zwar in keinem Fall, um weniger invasive Verfahren eindeutig zu favorisieren, doch es konnten Expertenempfehlungen für definierte Subpopulation konsentiert werden. Wichtig wäre es nun die identifizierten Lücken durch große, qualitativ hochwertige RCTs anzugehen. Internationale Kooperationen können helfen, die notwendige Teilnehmeranzahl zu erreichen, um aussagekräftige Ergebnisse zu produzieren. Die Studien sollten vorab auf ClinicalTrials.gov registriert werden, um doppelte Arbeit zu vermeiden. Für die korrekte Berichterstattung empfehlen sich die CONSORT-Kriterien für RCTs ^[155].

Um die Forschung in die benötigte Richtung zu leiten, könnten zusammen mit dem Leitlinienupdate Forschungsempfehlungen veröffentlicht werden, wie es für die NICE-Leitlinien gemacht wird ^[156].

6 Literaturverzeichnis

1. Robbins, K.T., A.R. Shaha, J.E. Medina, J.A. Califano, G.T. Wolf, A. Ferlito, P.M. Som, and T.A. Day, *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **134**(5): p. 536-8.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, (Langversion 2.0, 2012)* Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Mundhoehlenkarzinom.66.0.html>. (letzter Zugriff: 22.11.2017, 20:13 Uhr).
3. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG), *Angemeldetes Leitlinienvorhaben*. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-100OL.html>. (letzter Zugriff: 09.08.2020, 12:49 Uhr).
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.01 (Konsultationsfassung)*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>. (letzter Zugriff: 07.08.2020, 14:51 Uhr).
5. Robert Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), *Krebs in Deutschland für 2015/2016 (12. Ausgabe)*. Berlin 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. (letzter Zugriff: 09.08.2020, 13:59 Uhr).
6. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, *Datenbankabfrage Krebsregisterdaten*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=EAC9BB12B31FFDA6B695BFF514599A5E.2_cid290. (letzter Zugriff: 03.09.2020, 22:17 Uhr).
7. Bray, F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, and A. Jemal, *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
8. Jethwa, A.R. and S.S. Khariwala, *Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer*. Cancer metastasis reviews, 2017. **36**(3): p. 411-423.
9. Radoi, L., S. Paget-Bailly, D. Cyr, A. Papadopoulos, F. Guida, A. Schmaus, S. Cenee, G. Menvielle, M. Carton, B. Lapotre-Ledoux, P. Delafosse, I. Stucker, and D. Luce, *Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French population-based case-control study, the ICARE study*. Eur J Cancer Prev, 2013. **22**(3): p. 268-76.
10. Hu, Y.J., J. Chen, W.S. Zhong, T.Y. Ling, X.C. Jian, R.H. Lu, Z.G. Tang, and L. Tao, *Trend Analysis of Betel Nut-associated Oral Cancer and Health Burden in China*. Chin J Dent Res, 2017. **20**(2): p. 69-78.
11. Castellsague, X., L. Alemany, M. Quer, G. Halc, B. Quiros, S. Tous, O. Clavero, L. Alos, T. Biegner, T. Szafarowski, M. Alejo, D. Holzinger, E. Cadena, E. Claros, G. Hall, J. Laco, M. Poljak, M. Benevolo, E. Kasamatsu, H. Mehanna, C. Ndiaye, N. Guimera, B. Lloveras, X. Leon, J.C. Ruiz-Cabezas, I. Alvarado-Cabrero, C.S. Kang, J.K. Oh, M. Garcia-Rojo, E. Iljazovic, O.F. Ajayi, F. Duarte, A. Nessa, L. Tinoco, M.A. Duran-Padilla, E.C. Pirog, H. Viarheichyk, H. Morales, V. Costes, A. Felix, M.J. Germar, M. Mena, A. Ruacan, A. Jain, R. Mehrotra, M.T. Goodman, L.E. Lombardi, A. Ferrera, S. Malami, E.I. Albanesi, P. Dabed, C. Molina, R. Lopez-Revilla, V. Mandys, M.E. Gonzalez, J. Velasco, I.G. Bravo, W. Quint, M. Pawlita, N. Munoz, S. de Sanjose, and F. Xavier Bosch, *HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(6): p. djv403.
12. Kumar, M., R. Nanavati, T.G. Modi, and C. Dobariya, *Oral cancer: Etiology and risk factors: A review*. J Cancer Res Ther, 2016. **12**(2): p. 458-63.
13. Gospodarowicz, M.K., J.D. Brierley, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2017: John Wiley & Sons.
14. UICC, *UICC 8th Edition Errata 6th of October 2020*. Verfügbar unter: <https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/UICC%20TNM%20Classification%208%20ed.%20Errata%206%20October%202020.pdf>. (letzter Zugriff: 30.10.2020, 21:32 Uhr).
15. Gospodarowicz, M.K., L.H. Sobin, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2011: John Wiley & Sons.
16. Bertero, L., F. Massa, J. Metovic, R. Zanetti, I. Castellano, U. Ricardi, M. Papotti, and P. Cassoni, *Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why?* Virchows Arch, 2018. **472**(4): p. 519-531.

17. Matos, L.L., R.A. Dedivitis, M.A.V. Kulcsar, E.S. de Mello, V.A.F. Alves, and C.R. Cernea, *External validation of the AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, in an independent cohort of oral cancer patients*. Oral Oncol, 2017. **71**: p. 47-53.
18. Silverman, S., Jr., M. Gorsky, and F. Lozada, *Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients*. Cancer, 1984. **53**(3): p. 563-8.
19. Cuffari, L., J.T. Tesseroli de Siqueira, K. Nemr, and A. Rapaport, *Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. **102**(1): p. 56-61.
20. Mashberg, A. and A. Samit, *Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers*. CA Cancer J Clin, 1995. **45**(6): p. 328-51.
21. Chow, L.Q.M., R. Haddad, S. Gupta, A. Mahipal, R. Mehra, M. Tahara, R. Berger, J.P. Eder, B. Burtness, S.H. Lee, B. Keam, H. Kang, K. Muro, J. Weiss, R. Geva, C.C. Lin, H.C. Chung, A. Meister, M. Dolled-Filhart, K. Pathiraja, J.D. Cheng, and T.Y. Seiwert, *Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort*. J Clin Oncol, 2016. **34**(32): p. 3838-3845.
22. D'Cruz, A.K., R. Vaish, N. Kapre, M. Dandekar, S. Gupta, R. Hawaldar, J.P. Agarwal, G. Pantvaidya, D. Chaukar, A. Deshmukh, S. Kane, S. Arya, S. Ghosh-Laskar, P. Chaturvedi, P. Pai, S. Nair, D. Nair, and R. Badwe, *Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(6): p. 521-9.
23. Luan, X.W., C. Mao, G.Y. Yu, C.B. Guo, M.X. Huang, and D.Q. Ma, *[The impacts of various types of neck dissection on postoperative shoulder function for patients with oral squamous cell carcinoma]*. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2006. **41**(5): p. 287-90.
24. Heidenreich, P., H. Vogt, D. Bachter, H. Büchels, D. Steinfeld, F. Wawroschek, H. Wengenmair, and T. Wagner, *Das Konzept des Wächterlymphknotens: Stand und klinische Bedeutung*. Dtsch Arztebl International, 2001. **98**(9): p. 534-40.
25. Cabanas, R.M., *An approach for the treatment of penile carcinoma*. Cancer, 1977. **39**(2): p. 456-66.
26. Morton, D.L., D.R. Wen, J.H. Wong, J.S. Economou, L.A. Cagle, F.K. Storm, L.J. Foshag, and A.J. Cochran, *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127**(4): p. 392-9.
27. Krag, D.N., D.L. Weaver, J.C. Alex, and J.T. Fairbank, *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe*. Surg Oncol, 1993. **2**(6): p. 335-9; discussion 340.
28. Alex, J.C., C.T. Sasaki, D.N. Krag, B. Wenig, and P.B. Pyle, *Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma*. Laryngoscope, 2000. **110**(2 Pt 1): p. 198-203.
29. Shoab, T., D.S. Soutar, J.E. Prosser, D.J. Dunaway, H.W. Gray, G.M. McCurrach, R.G. Bessent, A.G. Robertson, R. Oliver, and D.G. MacDonald, *A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Head Neck, 1999. **21**(8): p. 728-33.
30. Schilling, C. and M. McGurk, *Sentinel node biopsy-update of sentinel european node trial (SENT) and future direction for snb in the head and neck*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2013. **(1)**(9): p. e6-e7.
31. Schilling, C., R. Shaw, A. Schache, J. McMahon, S. Chegini, C. Kerawala, and M. McGurk, *Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now?* Br J Oral Maxillofac Surg, 2017. **55**(8): p. 757-762.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), *Clinical Practice Guidelines - Head and Neck Cancers (Version 2.2017)*. Verfügbar unter: nicht mehr online verfügbar.
33. Weiss, M.H., L.B. Harrison, and R.S. Isaacs, *Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **120**(7): p. 699-702.
34. Pitman, K.T., *Rationale for elective neck dissection*. Am J Otolaryngol, 2000. **21**(1): p. 31-7.
35. Kane, S.V., M. Gupta, A.C. Kakade, and D.C. A, *Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(7): p. 795-803.
36. Dalal, A.J. and A.S. McLennan, *Cervical metastases from maxillary squamous cell carcinoma: retrospective analysis and review of the literature*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013. **51**(8): p. 702-6.
37. Joosten, M., R. de Bree, and E.M. Van Cann, *Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla*. Oral Oncol, 2017. **66**: p. 87-92.

-
38. Grandi, C., M. Alloisio, D. Moglia, S. Podrecca, L. Sala, P. Salvatori, and R. Molinari, *Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications*. *Head Neck Surg*, 1985. **8**(2): p. 67-73.
 39. Marchiano, E., T.D. Patel, J.A. Eloy, S. Baredes, and R.C. Park, *Impact of Nodal Level Distribution on Survival in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. **155**(1): p. 99-105.
 40. Siriwardena, B., I.K. Rambukewela, T.N. Pitakotuwege, M. Udagama, P.V.R. Kumarasiri, and W.M. Tilakaratne, *A Predictive Model to Determine the Pattern of Nodal Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma*. *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: p. 8925818.
 41. Li, C. and C. Guo, *[The risk factor for metastasis in Level IV in tongue cancer patients]*. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2015. **50**(6): p. 366-8.
 42. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, (Langversion 2.1, 2019)*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>. (letzter Zugriff: 25.08.2020, 13:14 Uhr).
 43. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, (Langversion 2.0, 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>. (letzter Zugriff: 25.08.2020, 13:15 Uhr).
 44. Moergel, M., P. Meurer, K. Ingel, T.G. Wendt, and B. Al-Nawas, *Effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with small oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and concomitant ipsilateral singular cervical lymph node metastasis (pN1) : A meta-analysis*. *Strahlenther Onkol*, 2011. **187**(6): p. 337-43.
 45. Cochrane Deutschland, *Leitlinien - Definition und Hintergrund*. Verfügbar unter: <http://www.cochrane.de/de/leitlinien>. (letzter Zugriff: 01.11.2017, 22:45 Uhr).
 46. World Health Organization, *About WHO guidelines*. Verfügbar unter: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/guidelines/about-guidelines/en/. (letzter Zugriff: 08.09.2020, 22:10 Uhr).
 47. AWMF, *Kurzer Abriss der Geschichte der AWMF*. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/die-awmf/geschichte-der-awmf.html>. (letzter Zugriff: 01.11.2017, 19:42 Uhr).
 48. AWMF, *Satzung der AWMF*. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/die-awmf/satzung.html>. (letzter Zugriff: 05.08.2018, 20:24 Uhr).
 49. AWMF, *Resolution: Leitlinienarbeit als Forschungsleistung anerkennen!* 2013. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Forschung_und_Lehre/AWMF-Resolution_Wiss-Anerkennung-LL-Arbeit.pdf. (letzter Zugriff: 10.10.2017, 12:32 Uhr).
 50. Leitlinienprogramm Onkologie, *Leitlinienprogramm Onkologie Übersicht*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/programm/informationen-zum-leitlinienprogramm/>. (letzter Zugriff: 01.11.2017, 21:09 Uhr).
 51. AWMF, *Die Fachgesellschaften*. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/fachgesellschaften.html>. (letzter Zugriff: 10.08.2020, 17:51 Uhr).
 52. AWMF, *Aktuelle Leitlinien*. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>. (letzter Zugriff: 10.08.2020, 17:51 Uhr).
 53. „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (Hrsg.), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (Hrsg.) und der Deutschen Krebshilfe e. V. (Hrsg), *Mundhöhlenkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten*. 1. Auflage Februar 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100p_S3_Mundhoehlenkarzinom_2020-08.pdf. (letzter Zugriff: 08.09.2020, 16:40 Uhr).
 54. AWMF, *Startseite Leitlinien*. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien.html>. (letzter Zugriff: 31.10.2017, 11:57 Uhr).
 55. Bundesärztekammer, *Verbindlichkeit von Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen*. Verfügbar unter: <http://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/>. (letzter Zugriff: 11.07.2017, 09:05 Uhr).
 56. Ärztekammer Nordrhein, *Leitlinien, Richtlinien, Empfehlungen und ärztlicher Standard (letzte Änderung am: 29.07.2014)*. Verfügbar unter: <https://www.aekno.de/page.asp?pagelId=11406&noredir=True>. (letzter Zugriff: 06.08.2018, 12:48 Uhr).
 57. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien, *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. 1. Auflage 2012. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-

- Regelwerk/20180608_Druckversion_AWMF-Regelwerk_2013_f_Vermerke_Links.pdf. (letzter Zugriff: 28.05.2019, 15:03 Uhr).
58. World Health Organization, *WHO Handbook for Guideline Development (2nd edition)*. 2014. Verfügbar unter: https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1. (letzter Zugriff: 13.11.2017, 15:16 Uhr).
59. Harbour, R. and J. Miller, *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. *Bmj*, 2001. **323**(7308): p. 334-6.
60. Weberschock, T., A. Dreher, M. Follmann, M. Nothacker, I. Kopp, S. Rosumek, and A. Nast, *Verbindlichkeit von Empfehlungformulierungen in Leitlinien: Survey zur Wahrnehmung unter Leitlinienentwicklern*. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 2016. **113**(Supplement C): p. 1-8.
61. Bastian, H., P. Glasziou, and I. Chalmers, *Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up?* *PLoS Med*, 2010. **7**(9): p. e1000326.
62. Chen, Q., A. Allot, and Z. Lu, *Keep up with the latest coronavirus research*. *Nature*, 2020. **579**(7798): p. 193.
63. Cochrane, *Über uns - Wer ist Cochrane?* Verfügbar unter: <http://www.cochrane.de/de/cochrane>. (letzter Zugriff: 05.11.2017, 14:34 Uhr).
64. Higgins, JPT (ed.) and Green, S (ed.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011. Verfügbar unter: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. (letzter Zugriff: 16.05.2018, 20:37 Uhr).
65. Cochrane, *Handbook for DTA Reviews*. Verfügbar unter: <http://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>. (letzter Zugriff: 11.08.2020, 15:42 Uhr).
66. Aromataris, E., R. Fernandez, C.M. Godfrey, C. Holly, H. Khalil, and P. Tungpunkom, *Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach*. *Int J Evid Based Healthc*, 2015. **13**(3): p. 132-40.
67. Pollock, A., P. Campbell, G. Brunton, H. Hunt, and L. Estcourt, *Selecting and implementing overview methods: implications from five exemplar overviews*. *Syst Rev*, 2017. **6**(1): p. 145.
68. Lunny, C., S.E. Brennan, S. McDonald, and J.E. McKenzie, *Evidence map of studies evaluating methods for conducting, interpreting and reporting overviews of systematic reviews of interventions: rationale and design*. *Syst Rev*, 2016. **5**: p. 4.
69. Pollock, M., R.M. Fernandes, L.A. Becker, R. Featherstone, and L. Hartling, *What guidance is available for researchers conducting overviews of reviews of healthcare interventions? A scoping review and qualitative metasummary*. 2016(2046-4053 (Electronic)).
70. Moher, D., K.F. Schulz, I. Simera, and D.G. Altman, *Guidance for developers of health research reporting guidelines*. *PLoS Med*, 2010. **7**(2): p. e1000217.
71. Bougioukas, K.I., A. Liakos, A. Tsapas, E. Ntzani, and A.B. Haidich, *Preferred reporting items for overviews of systematic reviews including harms checklist: a pilot tool to be used for balanced reporting of benefits and harms*. *J Clin Epidemiol*, 2018. **93**: p. 9-24.
72. Equator Network, *Reporting guidelines for main study types*. Verfügbar unter: <http://www.equator-network.org/>. (letzter Zugriff: 08.03.2019, 14:33 Uhr).
73. Ioannidis, J.P., *The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses*. 2016(1468-0009 (Electronic)).
74. Page, M.J., L. Shamseer, D.G. Altman, J. Tetzlaff, M. Sampson, A.C. Tricco, F. Catala-Lopez, L. Li, E.K. Reid, R. Sarkis-Onofre, and D. Moher, *Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study*. *PLoS Med*, 2016. **13**(5): p. e1002028.
75. Hutton, B., D. Wolfe, D. Moher, and L. Shamseer, *Reporting guidance considerations from a statistical perspective: overview of tools to enhance the rigour of reporting of randomised trials and systematic reviews*. *Evid Based Ment Health*, 2017. **20**(2): p. 46-52.
76. Shea, B.J., J.M. Grimshaw, G.A. Wells, M. Boers, N. Andersson, C. Hamel, A.C. Porter, P. Tugwell, D. Moher, and L.M. Bouter, *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. *BMC Med Res Methodol*, 2007. **7**: p. 10.
77. Shea, B.J., B.C. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, D. Moher, P. Tugwell, V. Welch, E. Kristjansson, and D.A. Henry, *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. *BMJ*, 2017. **358**.
78. Whiting, P., J. Savović, J.P.T. Higgins, D.M. Caldwell, B.C. Reeves, B. Shea, P. Davies, J. Kleijnen, and R. Churchill, *ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed*. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2016. **69**: p. 225-234.

-
79. Bühn, S., T. Mathes, P. Prengel, U. Wegewitz, T. Ostermann, S. Robens, and D. Pieper, *The risk of bias in systematic reviews tool showed fair reliability and good construct validity*. Journal of Clinical Epidemiology, 2017. **91**: p. 121-128.
80. Moro, J.D.S., M.C. Maroneze, T.M. Ardenghi, L.M. Barin, and C.C. Danesi, *Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis*. Einstein (Sao Paulo), 2018. **16**(2): p. eAO4248.
81. Iriya, P.M.O., L.W. Romaniszen, T.M.F. Fernandes, and M.L. Poleti, *Health-related quality of life of patients with squamous cell carcinoma: a comparison according to tumor location*. Braz Oral Res, 2017. **31**: p. e105.
82. Vissink, A., J. Jansma, F.K. Spijkervet, F.R. Burlage, and R.P. Coppes, *Oral sequelae of head and neck radiotherapy*. Crit Rev Oral Biol Med, 2003. **14**(3): p. 199-212.
83. Statistisches Bundesamt (Destatis), *Statistisches Jahrbuch 2017*. Zwickau. p. 25, 40.
84. Deutsches Cochrane Zentrum, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, *Manual: Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien*. 1. Auflage 2013. Verfügbar unter: URL nach Veröffentlichung der 2. Auflage (2019) nicht mehr verfügbar.
85. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20170515_Manual_Bewertung_von_SR_fuer_LL.pdf. (letzter Zugriff: 08.09.2017, 15:20 Uhr).
86. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160428_Bewertung_von_klinischen_Studien_f%C3%BCr_LL.pdf. (letzter Zugriff: 08.09.2017, 15:24 Uhr).
87. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20190403_Manual_Researcher.pdf. (letzter Zugriff: 28.05.2019, 12:17 Uhr).
88. Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, and D.G. Altman, *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1006-12.
89. *GET-IT Glossary "index test"*. Verfügbar unter: <http://getitglossary.org/term/index+test>. (letzter Zugriff: 25.05.2018, 17:40 Uhr).
90. *GET-IT Glossary "reference standard test"*. Verfügbar unter: <http://getitglossary.org/term/reference+standard+test>. (letzter Zugriff: 27.08.2018, 19:15 Uhr).
91. Šimundić, A.-M., *Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions*. EJIFCC, 2009. **19**(4): p. 203-211.
92. *Umbrella Reviews - Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*, ed. G. Biondi-Zoccai. Schweiz 2016.
93. McInnes, M.F., D. Moher, B.D. Thombbs, T.A. McGrath, P.M. Bossuyt, and P.-D.T.A.G. and the, *Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: The prisma-dta statement*. JAMA, 2018. **319**(4): p. 388-396.
94. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), *Search Filters SR*. Verfügbar unter: <https://www.sign.ac.uk/assets/search-filters-systematic-reviews.docx>. (letzter Zugriff: 06.02.2019, 19:03 Uhr).
95. <http://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/robis/robisguidancedocument.pdf>. (letzter Zugriff: 22.03.2018).
96. Pieper, D., S.L. Antoine, T. Mathes, E.A. Neugebauer, and M. Eikermann, *Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview*. J Clin Epidemiol, 2014. **67**(4): p. 368-75.
97. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), *Search Filters RCT*. Verfügbar unter: <https://www.sign.ac.uk/assets/search-filters-randomised-controlled-trials.docx>. (letzter Zugriff: 19.03.2019, 20:17 Uhr).
98. Werner, R.N., A. Sammain, R. Erdmann, V. Hartmann, E. Stockfleth, and A. Nast, *The natural history of actinic keratosis: a systematic review*. Br J Dermatol, 2013. **169**(3): p. 502-18.
99. http://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf. (letzter Zugriff: 12.06.2018, 18:45 Uhr).
100. Harbour, R. and J. Miller, *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. BMJ : British Medical Journal, 2001. **323**(7308): p. 334-336.
101. Lacchetti, C., Waldron J, Perez-Ordenez, B, Kamel-Reid S, Cripps C, Gilbert R, *Routine HPV Testing in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Evidence-Based Series 5-9)*. Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2013 May 13.

102. Alberta Health Service, *Oral Cavity Cancer (version 1, 2014)*. Verfügbar unter: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-hn002-oral-cavity.pdf>. (letzter Zugriff: 31.08.2017, 12:20 Uhr).
103. Grégoire V, L.R., Heus P, van de Wetering F, Hooft L, Scholten R, Verleye L, Carp L, Clement P, Deron P., H.M. Goffin K, Hauben E, Hendrickx K, Hermans R, Kunz S, Lenssen O, Nuyts S, Van Laer C, Vermorken, and A.E. J, De Prins A, Hebbelinc E, Hommeez G, Vandebrauene C, Vanhalewyck E, Vlayen J, *Oral cavity cancer: diagnosis, treatment and follow-up (KCE Reports 227)*. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2013.
104. Harry Quon, M., MS; Jonathan J. Beitler, MD, MBA; Christopher U. Jones, MD; Joseph K. Salama, MD; Paul M. Busse, MD, PhD; Jay S. Cooper, MD; Shlomo A. Koyfman, MD; John A. Ridge, MD, PhD; Nabil F. Saba, MD; Farzan Siddiqui, MD, PhD; Richard V. Smith, MD; Francis Worden, MD; Min Yao, MD, PhD; and M. Sue S. Yom, PhD, *Locoregional Therapy for Resectable Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma*. American College of Radiology (ACR) 2015.
105. Grégoire V, L.R., Heus P, Hooft L, van de Wetering F, Spijker R, JPM Scholten R, Abeloos J, Carp L, and C.P. Casselman J, Deron P, Hamoir M, Lenssen O, Nuyts S, Van Laer C, Vermorken J, Vlayen J, *Oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal cancer: diagnosis, treatment and follow-up (KCE Reports 256)*. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2015.
106. Winquist E, A.C., Meyers B, Yoo J, Chan K, the Head and Neck Cancer Disease Site Group, *Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer (Guideline No.: 5-11)*. Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2016 Aug 10.
107. National Collaborating Centre for Cancer, *Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over NICE Guideline 36*. 2016. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/head-and-neck-cancers#in-development>. (letzter Zugriff: 31.08.2017 13:52).
108. <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20flow%20diagram.pdf>. (letzter Zugriff: 30.03.2018, 17:49 Uhr).
109. Liu, M., S.J. Wang, X. Yang, and H. Peng, *Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies*. PLoS ONE [Electronic Resource], 2017. **12**(1): p. e0170322.
110. Lin, R., J. Yan, W. Liu, T. Fan, and L. Tang, *The predictive value of cervical lymph node metastasis through sentinel lymph node biopsy in patients with oral cancer: A meta-analysis*. Journal of Cancer Research & Therapeutics, 2016. **12**(Supplement): p. C256-C259.
111. Yamauchi, K., Y. Kogashiwa, T. Nakamura, Y. Moro, H. Nagafuji, and N. Kohno, *Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis*. Head and Neck, 2015. **37**(1): p. 127-133.
112. Govers, T.M., G. Hannink, M.A. Merckx, R.P. Takes, and M.M. Rovers, *Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis*. Oral Oncology, 2013. **49**(8): p. 726-32.
113. Thompson, C.F., M.A. St John, G. Lawson, T. Grogan, D. Elashoff, and A.H. Mendelsohn, *Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2013. **270**(7): p. 2115-22.
114. Alvarez Amezaga, J., L. Barbier Herrero, J.I. Pijoan Del Barrio, J.C. Martin Rodriguez, L. Romo Simon, J. Genolla Subirats, G. Rios Altolaquirre, A. De Los Rios, I. Arteagoitia Calvo, S. Landa Llona, J.A. Arruti Gonzalez, J. Lopez Cedrun, and J. Santamaria Zuazua, *Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis. [Spanish]*. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal, 2007. **12**(3): p. 201-209.
115. Paleri, V., G. Rees, P. Arullendran, T. Shoab, and S. Krishnan, *Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: A diagnostic meta-analysis*. Head and Neck, 2005. **27**(9): p. 739-747.
116. Feng, Z., J.N. Li, C.Z. Li, and C.B. Guo, *Elective neck dissection versus observation for cN0 neck of squamous cell carcinoma primarily located in the maxillary gingiva and alveolar ridge: a retrospective study of 129 cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013. **116**(5): p. 556-61.
117. Poeschl, P.W., R. Seemann, C. Czemberek, G. Russmueller, I. Sulzbacher, E. Selzer, D. Nuhic, and R. Ewers, *Impact of elective neck dissection on regional recurrence and survival in cN0 staged oral maxillary squamous cell carcinoma*. Oral Oncol, 2012. **48**(2): p. 173-8.

-
118. Bougioukas, K.I., E. Bouras, F. Apostolidou-Kiouti, S. Kokkali, M. Arvanitidou, and A.B. Haidich, *Reporting guidelines on how to write a complete and transparent abstract for overviews of systematic reviews of health care interventions*. J Clin Epidemiol, 2019. **106**: p. 70-79.
 119. Hartling, L. and M. Pollock, *Protocol: Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews (PRIOR)*. 2016. Verfügbar unter: http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2009/02/PRIOR_Development_Statement.pdf. (letzter Zugriff: 08.03.2019, 14:43 Uhr).
 120. Pollock, M., *Advancing Methods for Overviews of Reviews of Healthcare Interventions*, in *Medical Sciences - Pediatrics*. 2017, University of Alberta.
 121. Posadzki, P., *Standards for Reporting of Overviews of Reviews and Umbrella Reviews (STROVI) statement. Abstracts of the Global Evidence Summit, Cape Town, South Africa*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017(9 (Suppl1)).
 122. Nieweg, O.E., P.J. Tanis, J.D. de Vries, and B.B. Kroon, *Sensitivity of sentinel node biopsy in melanoma*. J Surg Oncol, 2001. **78**(4): p. 223-4.
 123. de Rosa, N., G.H. Lyman, D. Silbermins, M.E. Valsecchi, S.K. Pruitt, D.M. Tyler, and W.T. Lee, *Sentinel node biopsy for head and neck melanoma: a systematic review*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **145**(3): p. 375-82.
 124. Agrawal, A., F.J. Civantos, K.T. Brumund, D.B. Chepeha, N.C. Hall, W.R. Carroll, R.B. Smith, R.P. Zitsch, W.T. Lee, Y. Shnayder, D.M. Cagnetti, K.T. Pitman, D.W. King, L.A. Christman, and S.Y. Lai, *[99mTc]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial*. Annals of Surgical Oncology, 2015. **22**(11): p. 3708-3715.
 125. Pinto, A., H. Wiesmann, A. Triantafyllou, and R. Shaw, *Tattoo-pigmented cervical lymph node that masqueraded as the sentinel lymph node in oral squamous cell carcinoma*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2015. **53**(9): p. 886-7.
 126. Koch, W.M., M.A. Choti, A.C. Civelek, D.W. Eisele, and J.R. Saunders, *Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(4): p. 455-9.
 127. Wallace, A.M., C.K. Hoh, K.K. Limmer, D.D. Darrah, G. Schulteis, and D.R. Vera, *Sentinel lymph node accumulation of Lymphoseek and Tc-99m-sulfur colloid using a "2-day" protocol*. Nucl Med Biol, 2009. **36**(6): p. 687-92.
 128. Yang, Y., J. Zhou, and H. Wu, *Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017. **274**(11): p. 3843-3852.
 129. Alkureishi, L.W., G.L. Ross, T. Shoaib, D.S. Soutar, A.G. Robertson, R. Thompson, K.D. Hunter, J.A. Sorensen, J. Thomsen, A. Krogdahl, J. Alvarez, L. Barbier, J. Santamaria, T. Poli, E. Sesenna, A.F. Kovacs, F. Grunwald, L. Barzan, S. Sulfaro, and F. Alberti, *Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(9): p. 2459-64.
 130. Civantos, F.J., C. Gomez, C. Duque, F. Pedroso, W.J. Goodwin, D.T. Weed, D. Arnold, and F. Moffat, *Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry*. Head Neck, 2003. **25**(1): p. 1-9.
 131. Ballard, M. and P. Montgomery, *Risk of bias in overviews of reviews: a scoping review of methodological guidance and four-item checklist*. Res Synth Methods, 2017. **8**(1): p. 92-108.
 132. Pieper, D., S.L. Antoine, E.A. Neugebauer, and M. Eikermann, *Up-to-dateness of reviews is often neglected in overviews: a systematic review*. J Clin Epidemiol, 2014. **67**(12): p. 1302-8.
 133. Gates, A., M. Gates, G. Duarte, M. Cary, M. Becker, B. Prediger, B. Vandermeer, R.M. Fernandes, D. Pieper, and L. Hartling, *Evaluation of the reliability, usability, and applicability of AMSTAR, AMSTAR 2, and ROBIS: protocol for a descriptive analytic study*. Syst Rev, 2018. **7**(1): p. 85.
 134. Banzi, R., M. Cinquini, M. Gonzalez-Lorenzo, V. Pecoraro, M. Capobussi, and S. Minozzi, *Quality assessment versus risk of bias in systematic reviews: AMSTAR and ROBIS had similar reliability but differed in their construct and applicability*. Journal of Clinical Epidemiology, 2018. **99**: p. 24-32.
 135. Pieper, D., A. Waltering, J. Holstiege, and R.B. Buchter, *Quality ratings of reviews in overviews: a comparison of reviews with and without dual (co-)authorship*. Syst Rev, 2018. **7**(1): p. 63.
 136. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: 25.08.2018). (letzter Zugriff: 21.08.2018 19:43).

137. Erman, A.B., R.M. Collar, K.A. Griffith, L. Lowe, M.S. Sabel, C.K. Bichakjian, S.L. Wong, S.A. McLean, R.S. Rees, T.M. Johnson, and C.R. Bradford, *Sentinel lymph node biopsy is accurate and prognostic in head and neck melanoma*. *Cancer*, 2012. **118**(4): p. 1040-7.
138. Lyman, G.H., A.E. Giuliano, M.R. Somerfield, A.B. Benson, 3rd, D.C. Bodurka, H.J. Burstein, A.J. Cochran, H.S. Cody, 3rd, S.B. Edge, S. Galper, J.A. Hayman, T.Y. Kim, C.L. Perkins, D.A. Podoloff, V.H. Sivasubramaniam, R.R. Turner, R. Wahl, D.L. Weaver, A.C. Wolff, and E.P. Winer, *American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(30): p. 7703-20.
139. Cramer, J.D., S. Sridharan, R.L. Ferris, U. Duvvuri, and S. Samant, *Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer*. *Laryngoscope*, 2019. **129**(1): p. 162-169.
140. Moya-Plana, A., A. Auperin, J. Guerlain, P. Gorphe, O. Casiraghi, G. Mamelle, A. Melkane, J. Lumbroso, F. Janot, and S. Temam, *Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis*. *Oral Oncol*, 2018. **82**: p. 187-194.
141. Molstrom, J., M. Gronne, A. Green, V. Bakholdt, and J.A. Sorensen, *Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas*. *Eur J Cancer*, 2019. **107**: p. 86-92.
142. Bojovic, B. and D.L. Crowe, *Chronologic aging decreases tumor angiogenesis and metastasis in a mouse model of head and neck cancer*. *Int J Oncol*, 2010. **36**(3): p. 715-23.
143. Moyses, R.A., R.V. Lopez, P.M. Cury, S.A. Siqueira, O.A. Curioni, J.F. Gois Filho, D.L. Figueiredo, E.H. Tajara, and P. Michaluart, Jr., *Significant differences in demographic, clinical, and pathological features in relation to smoking and alcohol consumption among 1,633 head and neck cancer patients*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013. **68**(6): p. 738-44.
144. Agarwal, S.K., N.R. Akali, and D. Sarin, *Prospective analysis of 231 elective neck dissections in oral squamous cell carcinoma with node negative neck-To decide the extent of neck dissection*. *Auris Nasus Larynx*, 2018. **45**(1): p. 156-161.
145. Beltramini, G.A., O. Massarelli, M. Demarchi, C. Copelli, A. Cassoni, V. Valentini, A. Tullio, A.B. Gianni, E. Sesenna, and A. Baj, *Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review*. *Oral Oncol*, 2012. **48**(2): p. 97-101.
146. Givi, B., A. Eskander, M.I. Awad, Q. Kong, P.H. Montero, F.L. Palmer, W. Xu, J.R. De Almeida, N. Lee, B. O'Sullivan, J.C. Irish, R. Gilbert, I. Ganly, S.G. Patel, D.P. Goldstein, and L.G. Morris, *Impact of elective neck dissection on the outcome of oral squamous cell carcinomas arising in the maxillary alveolus and hard palate*. *Head Neck*, 2016. **38 Suppl 1**: p. E1688-94.
147. https://www.sign.ac.uk/media/1050/sign50_2019.pdf. (letzter Zugriff: 08.09.2020, 21:57 Uhr).
148. De Silva, R.K., B. Siriwardena, A. Samaranyaka, W. Abeyasinghe, and W.M. Tilakaratne, *A model to predict nodal metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma*. *PLoS One*, 2018. **13**(8): p. e0201755.
149. Mohr, C., W. Bohndorf, H. Gremmel, F. Harle, J.E. Hausamen, H. Hirche, M. Molls, K.H. Renner, J. Reuther, H. Sack, and et al., *Preoperative radiochemotherapy and radical surgery of advanced head and neck cancers--results of a prospective, multicenter DOSAK study*. *Recent Results Cancer Res*, 1994. **134**: p. 155-63.
150. Klug, C., D. Berzaczy, M. Voracek, and W. Millesi, *Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2008. **36**(2): p. 75-88.
151. Moergel, M., A. Jahn-Eimermacher, F. Krummenauer, T.E. Reichert, W. Wagner, T.G. Wendt, J.A. Werner, and B. Al-Nawas, *Effectiveness of adjuvant radiotherapy in patients with oropharyngeal and floor of mouth squamous cell carcinoma and concomitant histological verification of singular ipsilateral cervical lymph node metastasis (pN1-state)--a prospective multicenter randomized controlled clinical trial using a comprehensive cohort design*. *Trials*, 2009. **10**: p. 118.
152. Lunny, C., S.E. Brennan, S. McDonald, and J.E. McKenzie, *Toward a comprehensive evidence map of overview of systematic review methods: paper 1-purpose, eligibility, search and data extraction*. *Syst Rev*, 2017. **6**(1): p. 231.
153. Lunny, C., S.E. Brennan, S. McDonald, and J.E. McKenzie, *Toward a comprehensive evidence map of overview of systematic review methods: paper 2-risk of bias assessment; synthesis, presentation and summary of the findings; and assessment of the certainty of the evidence*. *Syst Rev*, 2018. **7**(1): p. 159.
154. Pieper, D., M. Pollock, R.M. Fernandes, R.B. Buchter, and L. Hartling, *Epidemiology and reporting characteristics of overviews of reviews of healthcare interventions published 2012-2016: protocol for a systematic review*. *Syst Rev*, 2017. **6**(1): p. 73.

-
155. Schulz, K.F., D.G. Altman, and D. Moher, *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *Int J Surg*, 2011. **9**(8): p. 672-7.
156. NICE, *Recommendations for research*. 2018. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng36/chapter/Recommendations-for-research>. (letzter Zugriff: 20.04.2020, 20:32 Uhr).
157. Whiting, P.F., A.W. Rutjes, M.E. Westwood, S. Mallett, J.J. Deeks, J.B. Reitsma, M.M. Leeflang, J.A. Sterne, and P.M. Bossuyt, *QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies*. *Ann Intern Med*, 2011. **155**(8): p. 529-36.
158. Whiting, P., A.W. Rutjes, J.B. Reitsma, P.M. Bossuyt, and J. Kleijnen, *The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews*. *BMC Med Res Methodol*, 2003. **3**: p. 25.
159. Stoeckli, S.J., *Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Laryngoscope*, 2007. **117**(9): p. 1539-51.
160. Kovacs, A.F., U. Stefanelli, O. Seitz, M. Middendorp, J. Diener, R. Sader, and F. Grunwald, *Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer-a long-term study on 103 patients*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(2): p. 233-9.
161. Agrawal, A., F.J. Civantos, K.T. Brumund, D.B. Chepeha, N.C. Hall, W.R. Carroll, R.B. Smith, R.P. Zitsch, W.T. Lee, Y. Shnayder, D.M. Cagnetti, K.T. Pitman, D.W. King, L.A. Christman, and S.Y. Lai, *[(99m)Tc]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(11): p. 3708-15.
162. Altinyollar, H., U. Berberoglu, and O. Celen, *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the lower lip*. *Eur J Surg Oncol*, 2002. **28**(1): p. 72-4.
163. Alvarez Amezaga, J., L. Barbier Herrero, J.I. Pijoan del Barrio, J.C. Martin Rodriguez, L. Romo Simon, J. Genolla Subirats, G. Rios Altolaquirre, A. de los Rios, I. Arteagoitia Calvo, S. Landa Llon, J.A. Arruti Gonzalez, J. Lopez Cedrun, and J. Santamaria Zuazua, *Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2007. **12**(3): p. E235-43.
164. Alvarez, J., A. Bidaguren, M. McGurk, G. Diaz-Basterra, J. Brunso, B. Andikoetxea, J.C. Martin, L. Barbier, I. Arteagoitia, and J.A. Santamaria, *Sentinel node biopsy in relation to survival in floor of the mouth carcinoma*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2014. **43**(3): p. 269-73.
165. Asthana, S., S.V. Deo, N.K. Shukla, P. Jain, M. Anand, and R. Kumar, *Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer*. *Head Neck*, 2003. **25**(5): p. 368-72.
166. Barzan, L., S. Sulfaro, F. Alberti, D. Politi, W. Marus, M. Pin, and M.G. Savignano, *Gamma probe accuracy in detecting the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002. **111**(9): p. 794-8.
167. Bell, R.B., M.R. Markiewicz, E.J. Dierks, C.E. Gregoire, and A. Rader, *Thin serial step sectioning of sentinel lymph node biopsy specimen may not be necessary to accurately stage the neck in oral squamous cell carcinoma*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013. **71**(7): p. 1268-77.
168. Bilde, A., C. Von Buchwald, J. Mortensen, J. Marving, M. Hamilton Therkildsen, J. Kirkegaard, B. Charabi, and L. Specht, *The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer*. *Acta Otolaryngol*, 2006. **126**(10): p. 1096-103.
169. Bilde, A., C. von Buchwald, M.H. Therkildsen, J. Mortensen, J. Kirkegaard, B. Charabi, and L. Specht, *Need for Intensive Histopathologic Analysis to Determine Lymph Node Metastases When Using Sentinel Node Biopsy in Oral Cancer*. 2008. **118**(3): p. 408-414.
170. Bluemel, C., K. Herrmann, A. Kubler, A.K. Buck, E. Geissinger, V. Wild, S. Hartmann, C. Lapa, C. Linz, and U. Muller-Richter, *Intraoperative 3-D imaging improves sentinel lymph node biopsy in oral cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. **41**(12): p. 2257-64.
171. Broglie, M.A., S.R. Haile, and S.J. Stoeckli, *Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(10): p. 2732-8.
172. Broglie, M.A., S.K. Haerle, G.F. Huber, S.R. Haile, and S.J. Stoeckli, *Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival*. *Head Neck*, 2013. **35**(5): p. 660-6.
173. Burcia, V., V. Costes, J.L. Faillie, Q. Gardiner, D. de Verbizier, C. Cartier, E. Jouzdani, L. Crampette, B. Guerrier, and R. Garrel, *Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer: Why and how?* *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010. **142**(4): p. 592-7.e1.

174. Burns, P., A. Foster, P. Walshe, and T. O'Dwyer, *Sentinel lymph node biopsy in node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx*. J Laryngol Otol, 2009. **123**(4): p. 439-43.
175. Cammilleri, S., D. Lussato, B. Guelfucci, F. Lief, V. Bellot, M. Chrestian, M. Zanaret, J.L. Blanc, and O. Mundler, *Ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically NO check for patients with head and neck squamous cell carcinoma; a prospective study (preliminary results)*. Bull Cancer, 2004. **91**(4): p. E1-4.
176. Chaturvedi, P., S. Datta, S. Arya, V. Rangarajan, S.V. Kane, D. Nair, S. Nair, D.A. Chaukar, P.S. Pai, G. Pantvaitya, A.D. Deshmukh, A. Agrawal, and A.K. D'Cruz, *Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1 and T2 oral cancer*. 2015. **37**(10): p. 1504-1508.
177. Chiesa, F., S. Mauri, C. Grana, N. Tradati, L. Calabrese, M. Ansarin, G. Mazzarol, and G. Paganelli, *Is there a role for sentinel node biopsy in early NO tongue tumors?* Surgery, 2000. **128**(1): p. 16-21.
178. Chikamatsu, K., H. Kamada, H. Ninomiya, K. Takahashi, T. Sakurai, N. Oriuchi, and N. Furuya, *A preliminary study on sentinel lymph node biopsy: feasibility and predictive ability in oral cavity cancer*. Ann Nucl Med, 2004. **18**(3): p. 257-62.
179. Chung, M.K., G.J. Lee, N. Choi, J.K. Cho, H.S. Jeong, and C.H. Baek, *Comparative study of sentinel lymph node biopsy in clinically NO oral tongue squamous cell carcinoma: Long-term oncologic outcomes between validation and application phases*. Oral Oncol, 2015. **51**(10): p. 914-20.
180. Civantos, F.J., C. Gomez, C. Duque, F. Pedroso, W.J. Goodwin, D.T. Weed, D. Arnold, and F. Moffat, *Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: Correlation with PET scan and immunohistochemistry*. 2003. **25**(1): p. 1-9.
181. Civantos, F.J., R.P. Zitsch, D.E. Schuller, A. Agrawal, R.B. Smith, R. Nason, G. Petruzelli, C.G. Gourin, R.J. Wong, R.L. Ferris, A. El Naggar, J.A. Ridge, R.C. Paniello, K. Owzar, L. McCall, D.B. Chepeha, W.G. Yarbrough, and J.N. Myers, *Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(8): p. 1395-400.
182. Den Toom, I.J., D.A. Heuveling, G.B. Flach, S. van Weert, K.H. Karagozoglu, A. van Schie, E. Bloemena, C.R. Leemans, and R. de Bree, *Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience*. 2015. **37**(4): p. 573-578.
183. Dequanter, D., M. Shahla, P. Paulus, and P. Lothaire, *Long term results of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma*. Onco Targets Ther, 2013. **6**: p. 799-802.
184. Fan, S.F., Z.Y. Zeng, H.W. Peng, Z.M. Guo, S.L. Wang, and Q. Zhang, *Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in patients with cT1-2N0 oral tongue squamous cell carcinoma*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014. **117**(2): p. 186-90.
185. Flach, G.B., E. Bloemena, W.M. Klop, R.J. van Es, K.P. Schepman, O.S. Hoekstra, J.A. Castelijns, C.R. Leemans, and R. de Bree, *Sentinel lymph node biopsy in clinically NO T1-T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial*. Oral Oncol, 2014. **50**(10): p. 1020-4.
186. Frerich, B., M. Forster, F. Schiefke, C. Wittekind, A. Hemprich, and O. Sabri, *Sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinomas of the lips and the oral cavity - a single center experience*. J Surg Oncol, 2007. **95**(2): p. 97-105.
187. Gallegos-Hernandez, J.F., D.M. Hernandez-Hernandez, R. Flores-Diaz, I. Sierra-Santiesteban, P. Pichardo-Romero, H. Arias-Ceballos, G. Minauro-Munoz, and I. Alvarado-Cabrero, *The number of sentinel nodes identified as prognostic factor in oral epidermoid cancer*. Oral Oncol, 2005. **41**(9): p. 947-52.
188. Hart, R.D., J.G. Nasser, J.R. Trites, S.M. Taylor, M. Bullock, and D. Barnes, *Sentinel lymph node biopsy in NO squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **131**(1): p. 34-8.
189. Hasegawa, Y., A. Terada, Y. Yatabe, N. Hanai, T. Ozawa, and H. Hirakawa, *S6. Sentinel lymph node biopsy in early tongue cancer patients*. Oral Oncology, 2011. **47**: p. S16.
190. Hernando, J., P. Villarreal, F. Álvarez-Marcos, L. García-Consuegra, L. Gallego, and L. Junquera, *Sentinel node biopsy versus elective neck dissection. Which is more cost-effective? A prospective observational study*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2016. **44**(5): p. 550-556.
191. Heuveling, D.A., G.B. Flach, A. van Schie, S. van Weert, K.H. Karagozoglu, E. Bloemena, C.R. Leemans, and R. de Bree, *Visualization of the sentinel node in early-stage oral cancer: limited value of late static lymphoscintigraphy*. Nucl Med Commun, 2012. **33**(10): p. 1065-9.

-
192. Heuveling, D.A., S. van Weert, K.H. Karagozolu, and R. de Bree, *Evaluation of the use of freehand SPECT for sentinel node biopsy in early stage oral carcinoma*. *Oral Oncol*, 2015. **51**(3): p. 287-90.
 193. Hiraki, A., D. Fukuma, M. Nagata, S. Shiraishi, K. Kawahara, Y. Matsuoka, Y. Nakagawa, R. Yoshida, T. Tanaka, Y. Yoshitake, M. Shinohara, Y. Yamashita, and H. Nakayama, *Sentinel lymph node biopsy reduces the incidence of secondary neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma*. *Mol Clin Oncol*, 2016. **5**(1): p. 57-60.
 194. Hoft, S., S. Maune, C. Muhle, W. Brenner, N. Czech, W.U. Kampen, U. Janig, M. Laudien, S. Gottschlich, and P. Ambrosch, *Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer*. *Br J Cancer*, 2004. **91**(1): p. 124-8.
 195. Honda, K., K. Ishiyama, S. Suzuki, E. Oumi, T. Sato, Y. Kawasaki, H. Saito, and K. Ishikawa, *Sentinel lymph node biopsy using computed tomographic lymphography in patients with early tongue cancer*. *Acta Otolaryngol*, 2015. **135**(5): p. 507-12.
 196. Hyde, N.C., E. Prvulovich, L. Newman, W.A. Waddington, D. Visvikis, and P. Ell, *A new approach to pre-treatment assessment of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma: the role of sentinel node biopsy and positron emission tomography*. *Oral Oncol*, 2003. **39**(4): p. 350-60.
 197. Ikram, M., S. Akhtar, M. Junais, T. Dhari, M. Zaman, R. Hussain, and Z. Ahmad, *Sentinel node localisation using pre-operative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe in early oral cavity cancer*. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 2013. **63**(8): p. 976-979.
 198. Ionna, F., F. Chiesa, F. Longo, M. Manola, S. Villano, L. Calabrese, S. Lastoria, and N. Mozzillo, *Prognostic Value of Sentinel Node in Oral Cancer*. *Tumori Journal*, 2002. **88**(3): p. S18-S19.
 199. Jeong, H.S., C.H. Baek, Y.I. Son, D.Y. Cho, M.K. Chung, J.Y. Min, Y.H. Ko, and B.T. Kim, *Sentinel lymph node radiolocalization with 99mTc filtered tin colloid in clinically node-negative squamous cell carcinomas of the oral cavity*. *J Korean Med Sci*, 2006. **21**(5): p. 865-70.
 200. Kaya, I., S. Gode, K. Ozturk, G. Turhal, A. Aliyev, S. Akyildiz, U.Y. Duygun, U. Uluoz, and A. Yavuzer, *The Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Oral Cavity Cancers*. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2015. **53**(2): p. 62-66.
 201. Keski-Santti, H., R. Kontio, I. Leivo, J. Tornwall, S. Matzke, A.A. Makitie, and T. Atula, *Sentinel lymph node biopsy as an alternative to wait and see policy in patients with small T1 oral cavity squamous cell carcinoma*. *Acta Otolaryngol*, 2008. **128**(1): p. 98-102.
 202. Kohno, N., Y. Ohno, K. Kihara, S. Kitahara, E. Tamura, T. Tanabe, and S. Kosuda, *Feasibility of sentinel lymph node radiolocalization in neck node-negative oral squamous cell carcinoma patients*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2003. **65**(1): p. 66-70.
 203. Kontio, R., I. Leivo, E. Leppänen, and T. Atula, *Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis*. 2004. **26**(1): p. 16-21.
 204. Lawson, G., N. Matar, M.C. Nollevaux, J. Jamart, B. Krug, M. Delos, M. Remacle, and T.V. Borghet, *Reliability of sentinel node technique in the treatment of N0 supraglottic laryngeal cancer*. *Laryngoscope*, 2010. **120**(11): p. 2213-7.
 205. Li, J. and G.Q. Liao, *Clinical application of sentinel lymph node biopsy in patients with oral squamous cell carcinoma*. *Guangdong Med J*, 2008. **29**: p. 1884-6.
 206. Lopez Molla, C., L.I. Amoros Sebastia, M.J. Ferrer Ramirez, A. Pla Mocholi, M. Ourena, A. Villanueva, and R. Lopez Martinez, *[Preliminary results of the relevance the sentinel node in head and neck tumors]*. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2003. **54**(3): p. 185-90.
 207. Matsuzuka, T., M. Suzuki, S. Saijo, T. Matsui, Y. Nomoto, M. Ikeda, Y. Tada, M. Nomoto, and K. Omori, *Usefulness of sentinel node navigation surgery in the management of early tongue cancer*. *Auris Nasus Larynx*, 2014. **41**(5): p. 475-8.
 208. Melkane, A.E., G. Mamelle, G. Wycisk, S. Temam, F. Janot, O. Casiraghi, and J. Lumbroso, *Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience*. *Laryngoscope*, 2012. **122**(8): p. 1782-8.
 209. Minamikawa, T., M. Umeda, and T. Komori, *Reliability of sentinel lymph node biopsy with squamous cell carcinoma of the oral cavity*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2005. **99**(5): p. 532-538.
 210. Mozzillo, N., F. Chiesa, G. Botti, C. Caracò, S. Lastoria, G. Giugliano, G. Mazzarol, G. Paganelli, and F. Ionna, *Sentinel node biopsy in head and neck cancer*. *Annals of surgical oncology*, 2001. **8**(9 Suppl): p. 103S-105S.
 211. Mozzillo, N., F. Chiesa, C. Caraco, G. Botti, S. Lastoria, F. Longo, and F. Ionna, *Therapeutic implications of sentinel lymph node biopsy in the staging of oral cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2004. **11**(3 Suppl): p. 263s-6s.

212. Nakamura, T., Y. Kogashiwa, H. Nagafuji, K. Yamauchi, and N. Kohno, *Validity of sentinel lymph node biopsy by ICG fluorescence for early head and neck cancer*. *Anticancer Res*, 2015. **35**(3): p. 1669-74.
213. Pastore, A., G.D. Turetta, A. Tarabini, D. Turetta, L. Feggi, and S. Pelucchi, *Sentinel lymph node analysis in squamous carcinoma of the oral cavity and oropharynx*. *Tumori*, 2002. **88**(3): p. S58-60.
214. Pedersen, N.J., D.H. Jensen, N. Hedbäck, M. Friendø, K. Kiss, G. Lelkaitis, J. Mortensen, A. Christensen, L. Specht, and C. von Buchwald, *Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study*. 2016. **38**(S1): p. E1033-E1040.
215. Peng, H., S.J. Wang, X. Niu, X. Yang, C. Chi, and G.J.W.J.o.S.O. Zhang, *Sentinel node biopsy using indocyanine green in oral/oropharyngeal cancer*. 2015. **13**(1): p. 278.
216. Pezier, T., I.J. Nixon, B. Gurney, C. Schilling, K. Hussain, A.J. Lyons, R. Oakley, R. Simo, J.P. Jeannon, and M. McGurk, *Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma--a prospective case series*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(11): p. 3528-33.
217. Pitman, K.T., J.T. Johnson, M.L. Brown, and E.N. Myers, *Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma*. *Laryngoscope*, 2002. **112**(12): p. 2101-13.
218. Ramamurthy, R., R. Kottayasamy Seenivasagam, S. Shanmugam, and K. Palanivelu, *A prospective study on sentinel lymph node biopsy in early oral cancers using methylene blue dye alone*. *Indian J Surg Oncol*, 2014. **5**(3): p. 178-83.
219. Rigual, N., W. Douglas, D. Lamonica, S. Wiseman, R. Cheney, W. Hicks, Jr., and T. Loree, *Sentinel lymph node biopsy: a rational approach for staging T2N0 oral cancer*. *Laryngoscope*, 2005. **115**(12): p. 2217-20.
220. Rigual, N., T. Loree, J. Frustino, V. Jayaprakash, D. Cohan, M. Sullivan, and M.A. Kuriakose, *Sentinel node biopsy in lieu of neck dissection for staging oral cancer*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013. **139**(8): p. 779-82.
221. Ross, G.L., D.S. Soutar, D.G. MacDonald, T. Shoaib, I.G. Camilleri, and A.G. Robertson, *Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2004. **11**(2): p. 213-8.
222. Ross, G.L., D.S. Soutar, D. Gordon MacDonald, T. Shoaib, I. Camilleri, A.G. Robertson, J.A. Sorensen, J. Thomsen, P. Grupe, J. Alvarez, L. Barbier, J. Santamaria, T. Poli, O. Massarelli, E. Sesenna, A.F. Kovacs, F. Grunwald, L. Barzan, S. Sulfaro, and F. Alberti, *Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial*. *Ann Surg Oncol*, 2004. **11**(7): p. 690-6.
223. Sabate-Llobera, A., A. Benitez-Segura, A. Mari, C. Arranz, M.T. Bajen, S. Maymo-Garrido, and J. Martin-Comin, *Lymphoscintigraphy in oral squamous cell carcinoma sentinel node biopsy and its role in the surgical planning*. *Clin Nucl Med*, 2014. **39**(2): p. e142-5.
224. Sagheb, K., K. Sagheb, R. Rahimi-Nedjat, K. Taylor, B. Al-Nawas, and C. Walter, *Sentinel lymph node biopsy in T1/T2 squamous cell carcinomas of the tongue: A prospective study*. *Oncol Lett*, 2016. **11**(1): p. 600-604.
225. Samant, S., *Sentinel node biopsy as an alternative to elective neck dissection for staging of early oral carcinoma*. 2014. **36**(2): p. 241-246.
226. Shoaib, T., D.S. Soutar, D.G. MacDonald, I.G. Camilleri, D.J. Dunaway, H.W. Gray, G.M. McCurrach, R.G. Bessent, T.I. MacLeod, and A.G. Robertson, *The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck*. *Cancer*, 2001. **91**(11): p. 2077-83.
227. Sieira-Gil, R., P. Paredes, C. Martí-Pagès, A. Ferrer-Fuertes, E. García-Díez, G.Y. Cho-Lee, A. Tapias, M. Mayoral, and S. Vidal-Sicart, *SPECT-CT and intraoperative portable gamma-camera detection protocol for sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma*. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2015. **43**(10): p. 2205-2213.
228. Stefanicka, P., M. Profant, B. Duchaj, M. Valach, V. Gal, P. Dolezal, and T. Barta, *Sentinel lymph node radiolocalization and biopsy in oral cavity and oropharynx mucosal squamous cell carcinoma*. *Bratisl Lek Listy*, 2010. **111**(11): p. 590-4.
229. Stoeckli, S.J., H. Steinert, M. Pfaltz, and S. Schmid, *Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001. **125**(3): p. 221-6.
230. Tartaglione, G., M.G. Vigili, S. Rahimi, A. Celebrini, M. Pagan, L. Lauro, A. Al-Nahas, and D. Rubello, *The impact of superficial injections of radiocolloids and dynamic lymphoscintigraphy on sentinel node identification in oral cavity cancer: a same-day protocol*. *Nucl Med Commun*, 2008. **29**(4): p. 318-22.

-
231. Tartaglione, G., S.J. Stoeckli, R. de Bree, C. Schilling, G.B. Flach, V. Bakholdt, J.A. Sorensen, A. Bilde, C. von Buchwald, G. Lawson, D. Dequanter, P.M. Villarreal, M.F. Forcelledo, J.A. Amezaga, A. Moreira, T. Poli, C. Grandi, M.G. Vigili, M. O'Doherty, D. Donner, E. Bloemena, S. Rahimi, B. Gurney, S.K. Haerle, M.A. Broglie, G.F. Huber, A.L. Krogdah, L.R. Sebbesen, E. Odell, L.M. Junquera Gutierrez, L. Barbier, J. Santamaria-Zuazua, M. Jacome, M.C. Nollevaux, E. Bragantini, P. Lothaire, E.M. Silini, E. Sesenna, G. Dolivet, R. Mastronicola, A. Leroux, I. Sassoon, P. Sloan, P.M. Colletti, D. Rubello, and M. McGurk, *Sentinel Node in Oral Cancer: The Nuclear Medicine Aspects. A Survey from the Sentinel European Node Trial*. Clin Nucl Med, 2016. **41**(7): p. 534-42.
232. Stoeckli, S.J., H. Steinert, M. Pfaltz, and S. Schmid, *Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2001. **125**(3): p. 221-226.
233. Terada, A., Y. Hasegawa, M. Goto, E. Sato, I. Hyodo, T. Ogawa, T. Nakashima, and Y. Yatabe, *Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer*. Head Neck, 2006. **28**(2): p. 114-20.
234. Terada, A., Y. Hasegawa, Y. Yatabe, I. Hyodo, T. Ogawa, N. Hanai, A. Ikeda, Y. Nagashima, T. Masui, H. Hirakawa, and T. Nakashima, *Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients*. Oral Oncol, 2008. **44**(9): p. 838-43.
235. Terada, A., Y. Hasegawa, Y. Yatabe, N. Hanai, T. Ozawa, H. Hirakawa, T. Maruo, D. Kawakita, S. Mikami, A. Suzuki, T. Miyazaki, and T.J.E.A.o.O.-R.-L. Nakashima, *Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients*. 2011. **268**(3): p. 429-435.
236. Thomsen, J.B., J.A. Sorensen, P. Grupe, J. Karstoft, and A. Krogdahl, *Staging N0 oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging*. Acta Radiol, 2005. **46**(5): p. 492-6.
237. Thomsen, J.B., R.K. Christensen, J.A. Sorensen, and A. Krogdahl, *Sentinel lymph nodes in cancer of the oral cavity: is central step-sectioning enough?* J Oral Pathol Med, 2007. **36**(7): p. 425-9.
238. Tomifuji, M., A. Shiotani, H. Fujii, K. Araki, K. Saito, K. Inagaki, M. Mukai, Y. Kitagawa, and K. Ogawa, *Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(9): p. 2568-75.
239. Trivedi, N.P., H.K. Ravindran, S. Sundram, S. Iyer, V. Kekatpure, S. Durah, and M.A. Kuriakose, *Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in oral squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2010. **32**(11): p. 1437-43.
240. van der Vorst, J.R., B.E. Schaafsma, F.P. Verbeek, S. Keereweer, J.C. Jansen, L.A. van der Velden, A.P. Langeveld, M. Hutteman, C.W. Lowik, C.J. van de Velde, J.V. Frangioni, and A.L. Vahrmeijer, *Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping of the oral cavity in head and neck cancer patients*. Oral Oncol, 2013. **49**(1): p. 15-9.
241. Vigili, M.G., G. Tartaglione, S. Rahimi, B. Mafera, and M.J.E.A.o.O.-R.-L. Pagan, *Lymphoscintigraphy and radioguided sentinel node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma: same day protocol*. 2007. **264**(2): p. 163-167.
242. Vishnoi, J.R., V. Kumar, S. Gupta, P. Agrawal, N. Jamal, S. Misra, C. Kori, P.K. Dontula, and S. Rajan, *2849 Sentinel lymph node biopsy in early oral cancer using methylene blue dye alone: A tertiary care cancer centre experience from india*. European Journal of Cancer, 2015. **51**: p. S573-S574.
243. Vorburger, M.S., M.A. Broglie, A. Soltermann, S.K. Haerle, S.R. Haile, G.F. Huber, and S.J. Stoeckli, *Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma*. J Surg Oncol, 2012. **106**(7): p. 816-9.
244. Wang, G., W. Fan, W. Zhang, and H. Peng, *Sentinel lymph node detection by combined dye-isotope technique and its predictive value for cervical lymph node metastasis in patients with lingual carcinoma*. Chin Med J (Engl), 2003. **116**(8): p. 1213-5.
245. Werner, J.A., A.A. Dunne, A. Ramaswamy, B.J. Folz, B.M. Lippert, R. Moll, and T. Behr, *Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx*. Br J Cancer, 2002. **87**(7): p. 711-5.
246. Yamauchi, K., Y. Fujioka, and N. Kohno, *Sentinel node navigation surgery versus observation as a management strategy for early tongue carcinoma*. 2012. **34**(4): p. 568-572.
247. Yen, C.Y., S.Y. Lee, J.F. Hsieh, D.Z. Wang, G.N. Lin, C.M. Tsai, and S.Y. Liu, *Radiolocalized sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity and analysis of various parameters*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(8): p. 1130-5.
248. Yoshimoto, S., Y. Hasegawa, T. Matsuzuka, A. Shiotani, K. Takahashi, N. Kohno, T. Yoshida, and H. Kitano, *Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study of 177 patients in Japan*. Auris Nasus Larynx, 2012. **39**(1): p. 65-70.

249. Zitsch, R.P., 3rd, D.W. Todd, G.J. Renner, and A. Singh, *Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000. **122**(5): p. 662-6.
250. Terada, A., Y. Hasegawa, Y. Yatabe, N. Hanai, T. Ozawa, H. Hirakawa, T. Maruo, D. Kawakita, S. Mikami, A. Suzuki, T. Miyazaki, and T. Nakashima, *Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of NO neck oral cancer patients*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011. **268**(3): p. 429-35.
251. Lunny, C., J.E. McKenzie, and S. McDonald, *Retrieval of overviews of systematic reviews in MEDLINE was improved by the development of an objectively derived and validated search strategy*. *J Clin Epidemiol*, 2016. **74**: p. 107-18.
252. Onishi, A. and T. Furukawa, *State-of-the-Art Reporting*. In: *Biondi-Zoccai G., editor. Umbrella Rev. Evid. Synth. with Overviews Rev. Meta-Epidemiology Stud*. Springer, 2016: London, UK. p. p. 189-202.
253. Becker LA, O.A., *Chapter 22: overviews of reviews*. In *Higgins JPT, Green S editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration*. 2011.
254. Pieper, D., L. Puljak, M. Gonzalez-Lorenzo, and S. Minozzi, *Minor differences were found between AMSTAR 2 and ROBIS in the assessment of systematic reviews including both randomized and non-randomized studies*. *J Clin Epidemiol*, 2018.

7 Anhang

Elektronisch wurden zusätzlich folgende Dokumente eingereicht:

7.1	Ursprüngliches PICO-Schema für Schlüsselfrage 1	2
7.2	Ergebnisse der Leitlinienrecherche	3
7.3	Suchstrategien für systematische Reviews	4
7.4	Spezifizierung ausgewählter Signalfragen des ROBIS-Instruments.....	7
7.5	Suchstrategien für Primärliteratur.....	9
7.6	Ausgeschlossene systematische Reviews Schlüsselfragen 1-5.....	13
7.7	Datenextraktion Umbrella Review Schlüsselfrage 1	15
7.8	Zitationsmatrix	24
7.9	ROBIS - Instrument: Ausgefüllte Checklisten	28
7.9.1	Systematisches Review von Liu et al. (2017) ^[109]	28
7.9.2	Systematisches Review von Lin et al. (2016) ^[110]	31
7.9.3	Systematisches Review von Yamauchi et al. (2015) ^[111]	35
7.9.4	Systematisches Review von Govers et al. (2013) ^[112]	38
7.9.5	Systematisches Review von Thompson et al. (2012) ^[113]	42
7.9.6	Systematisches Review von Alvarez et al. (2006) ^[114]	45
7.9.7	Systematisches Review von Paleri et al. (2005) ^[115]	48
7.10	Ausgeschlossene Primärstudien Schlüsselfragen 2-5.....	53
7.10.1	Ausgeschlossene Primärstudien Schlüsselfrage 2 (N=234)	53
7.10.2	Ausgeschlossene Primärstudien Schlüsselfrage 3 (N=110)	59
7.10.3	Ausgeschlossene Primärstudien Schlüsselfragen 4+5 (N=45)	61
7.11	Gegenüberstellung der Checklisten.....	63

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lydia König, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Systematische Evidenzaufarbeitung für das Update der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (s. „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Ich, Lydia König, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Nast, A., Zidane, M., Eisert, L., **König, L.** Dressler, C., Evidenzbericht zum Update der Leitlinie Mundhöhlenkarzinom 2018. Berlin, 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=66&type=0> (letzter Zugriff: 07.08.2020, 14:44 Uhr)

Für das Update der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ habe ich einen substantiellen Teil der Evidenzaufarbeitung durchgeführt. Ich bin daher Ko-Autorin des oben genannten Evidenzberichtes, welcher zusammen mit der Konsultationsfassung des Leitlinienupdates veröffentlicht wurde. Mein Beitrag umfasst im Einzelnen:

1. Protokollerstellung für die systematische Aufarbeitung der Schlüsselfragen 1-5
2. Entwicklung der Suchstrategien für die Schlüsselfragen 4+5 und Überprüfung der Suchstrategien für die Schlüsselfragen 1-3 für drei verschiedene Datenbanken (MEDLINE, Embase, Cochrane Library)
3. Definition von Ein- und Ausschlusskriterien und Screening von 19 886 Artikel im Titel/Abstract, davon 449 Artikel zusätzlich im Volltext für die Schlüsselfragen 1-5 mit Hilfe der vorab formulierten Kriterien
4. detaillierte Bearbeitung der sieben eingeschlossenen systematischen Reviews inklusive:
 - standardisierte Datenextraktion
 - Darstellung der Überschneidungen der eingeschlossenen Primärliteratur
 - kritische Literaturbewertung der systematischen Reviews mittels ROBIS-Instruments
 - narrative Synthese der Ergebnisse
5. detaillierte Bearbeitung der zwei eingeschlossenen Studien inklusive:
 - standardisierte Datenextraktion
 - Vergabe von Evidenzleveln nach dem SIGN Grading System (1999-2012)
 - narrative Synthese der Ergebnisse

6. Mein Protokoll wurde als Textgrundlage des Evidenzberichtes verwendet und durch die anderen Autoren ergänzt oder gekürzt. Auf dem Protokoll und den oben beschriebenen Schritten der Evidenzaufarbeitung basieren die folgenden Abschnitte des Evidenzberichtes:

- Kapitel 2: Evidenzaufarbeitung und Methodik (S. 16-23)
- Kapitel 6: Schlüsselfrage 1 (S. 24-26)
- Kapitel 7: Schlüsselfrage 2 (S. 30-32)
- Kapitel 8: Schlüsselfrage 3 (S. 38-40)
- Kapitel 9: Schlüsselfrage 4 (S. 44-46)
- Kapitel 10: Schlüsselfrage 5 (S. 47-48)
- Suchstrategien (S. 54-57)
- Ausschlussgründe (S. 58-80)
- Datenextraktionstabellen für die Schlüsselfragen 1a und 3 (S. 82-83, 90)

Die Punkte 3,4 und 5 wurden gemäß dem Regelwerk der AWMF durch eine zweite Person unabhängig durchgeführt mit anschließendem Vergleich der Ergebnisse. Bei Unterschieden wurde diskutiert, bei Dissens eine dritte Person hinzugezogen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Autorenschaften

Nast, A., Zidane, M., Eisert, L., **König, L.**, Dressler, C., *Evidenzbericht zum Update der Leitlinie Mundhöhlenkarzinom 2018*. Berlin, 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=66&type=0> (letzter Zugriff: 07.08.2020, 14:44 Uhr)

Eifler, M., Uecker, R., Weisbach, H., Bogdanow, B., Richter, E., **König, L.**, Vetter, B., Lenac-Rovis, T., Jonjic, S., Neitzel, H., Hagemeyer, C., Wiebusch, L., *PUL21a-Cyclin A2 interaction is required to protect human cytomegalovirus-infected cells from the deleterious consequences of mitotic entry*. PLoS Pathog, 2014. 10(10): p. e1004514.

Kontribution

Responding to non-communicable diseases during and beyond the COVID-19 pandemic. Geneva: World Health Organization and the United Nations Development Programme, 2020 (WHO/2019-nCoV/Non-communicable_diseases/Policy_brief/2020.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Verfügbar unter: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Non-communicable_diseases-Policy_brief-2020.1 (letzter Zugriff 07.09.2020, 12:25 Uhr)

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die mich auf dem Weg dieser Arbeit begleitet, unterstützt und motiviert haben.

An erster Stelle gebührt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Nast für die Überlassung dieses Themas und die Chance die Leitlinienarbeit durch meine Teilnahme an den Expertentreffen direkt mitzerleben.

Besonders möchte ich mich auch bei Frau Dr. Dressler bedanken, die den Großteil der direkten Betreuung übernommen hat und stets am Fortschritt der Arbeit interessiert war. Ihr verdanke ich zahlreiche konstruktive Anmerkungen, die nicht nur diese wissenschaftliche Arbeit, sondern auch kommende positiv beeinflusst haben.

Die ersten Monate der Arbeit wurden durch Frau Dr. med. Zidane betreut, die trotz der zahlreichen eigenen Projekte stets ein offenes Ohr hatte und mir den Einstieg in die Leitlinienarbeit vereinfachte und damit den Grundstein für die weitere Arbeit legte. Die Betreuung als auch die Zusammenarbeit innerhalb des Projektes verliefen so angenehm, dass auch bei später Stunde am Computer die Motivation noch erhalten blieb. Vielen Dank für die Ratschläge auch über die offizielle Betreuungszeit hinaus!

Neben der direkten Betreuung möchte ich mich auch bei den Menschen bedanken, die in anderer Weise Einfluss auf die Entstehung dieser Arbeit hatten.

Meine Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit gekürzt veröffentlicht.