

DISSERTATION

Evaluation des *Neck Imaging Reporting and Data System*
(NI-RADS) in der radiologischen Rezidivdiagnostik des oralen Plattenepithelkarzinoms

Evaluation of Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS) for detecting postsurgical recurrence of oral squamous cell carcinoma on surveillance imaging

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Patrick H. Dinkelborg

Erstbetreuung: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Max Heiland

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
1. Einleitung.....	5
1.1 Das orale Plattenepithelkarzinom.....	5
1.2 Tumornachsorge und Rezidivdiagnostik des OSCC.....	6
1.3 Das <i>Neck Imaging Reporting and Data System</i>	7
1.4 Wissenschaftliche Fragestellung.....	10
2. Methodik.....	11
2.1 Ethikvotum.....	11
2.2 Studiendesign und Studienkollektiv.....	11
2.3 Institutionelle Tumornachsorge des OSCC.....	13
2.4 Radiologische Bildgebung.....	13
2.5 NI-RADS Kategorien.....	13
2.6 Befundung der radiologischen Bildgebungen nach NI-RADS Kriterien und <i>Interrater</i> -Reliabilität.....	14
2.7 Statistische Datenanalyse.....	15
2.8 NI-RADS Befundvalidierung anhand der klinischen Daten.....	15
2.9 Systematische Literaturrecherche.....	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Deskriptive Statistik des untersuchten Studienkollektivs in Bezug auf die radiologische Tumornachsorge.....	16
3.2 Rezidivraten des gesamten Studienkollektiv.....	16
3.3 Korrelation der Rezidivraten mit den ermittelten NI-RADS Kategorien.....	17
3.4 <i>Interrater</i> -Reliabilität.....	22
4. Diskussion.....	23
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation.....	23
4.2 Systematische Literaturrecherche.....	23

4.3 Einbettung der wissenschaftlichen Ergebnisse der Publikation in den bisherigen Forschungsstand.....	26
4.4 Stärken und Schwächen der Studie.....	27
4.5 Implikationen für den klinischen Einsatz von NI-RADS.....	28
4.6 Erfahrungen im klinischen Einsatz von NI-RADS in der Tumornachsorge des OSCC.....	30
5. Schlussfolgerungen	31
Literaturverzeichnis.....	32
Eidesstattliche Versicherung.....	38
Anteilerklärungen der veröffentlichten Publikationen.....	39
Druckexemplar der Publikation.....	40
Lebenslauf.....	49
Publikationen.....	50
Danksagung.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersichtstabelle des Studienkollektivs	12
Tabelle 2: Rezidivraten des Studienkollektivs.....	18

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersichtstabelle über das Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS).....	9
Abbildung 2: Fläche unter der <i>receiver operating curve</i> (ROC, <i>area under the roc-curve</i> , AUC) für die Primärregion	19
Abbildung 3: Fläche unter der <i>receiver operating curve</i> (ROC, <i>area under the roc-curve</i> , AUC) für die Halsregion	19
Abbildung 4 a, b, c: 62-jähriger Patient mit oralem Plattenepithelkarzinom im Bereich der anterioren Mandibula beidseits	20
Abbildung 5 a, b, c: 59-jähriger Patient mit oralem Plattenepithelkarzinom im Bereich des rechten Mundbodens.....	21
Abbildung 6 a, b: 61-jähriger Patient mit Plattenepithelkarzinom im Bereich des linken Zungengrundes	22

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	<i>American College of Radiology</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CECT	<i>contrast enhanced computed tomography</i>
CT	Computertomographie
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FDG	Fluorodesoxyglucose (18F)
HPV	Humanes Papillomavirus
KHT	Kopf-Hals-Tumoren
KM	Kontrastmittel
KM-CT	Kontrastmittel-unterstützte Computertomographie
KM-MRT	Kontrastmittel-unterstützte Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	<i>Neck-Dissection</i>
NI-RADS	<i>Neck Imaging Reporting and Data System</i>
OSCC	orales Mundhöhlenkarzinom
p	p-Wert
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie CT
PET/MRT	Positronen-Emissions-Tomographie MRT
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
TNM	<i>tumor (T), nodes (N), metastases (M)</i>
W	Kendallscher Konkordanzkoeffizient

Zusammenfassung

Hintergrund: Die im Anschluss einer kurativen Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms (OSCC) durchgeführten radiologischen Verlaufskontrollen spielen eine wichtige Rolle in der prognoseentscheidenden Tumorrezidivdiagnostik. Das *Neck Imaging Reporting and Data System* (NI-RADS) wurde neu entwickelt, um die Befundung radiologischer Nachsorgeuntersuchungen von Kopf-Hals-Tumoren anhand definierter bildmorphologischer Kriterien zu standardisieren. Durch die radiologische Stratifizierung der Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs für die Primär- und Halsregion (1: kein Hinweis eines Tumorrezidivs, 2: geringer Verdacht, 3: hoher Verdacht, 4: definitives Rezidiv) können dezidierte Maßnahmenempfehlungen für die weitere Tumornachsorge abgeleitet werden.

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Validität und Reliabilität von NI-RADS in der radiologischen Detektion von Tumorrezidiven im Bereich der Primär- und Halsregion nach operativer Resektion eines OSCC. Neben der Überprüfung dieser wissenschaftlichen Grundlage für den klinischen Einsatz von NI-RADS, werden Herausforderung sowie der klinische Nutzen durch die Anwendung von NI-RADS in der Tumornachsorge des OSCC analysiert.

Methoden: In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden 158 Patient:innen, welche sich nach operativer Resektion und Rekonstruktion eines OSCC in der Tumornachsorge befanden, eingeschlossen. 503 im Rahmen der Nachsorge durchgeführte Kontrastmittelgestützte CT- oder MRT-Untersuchungen wurden von 4 spezialisierten Kopf-Hals Radiolog:innen nach NI-RADS Kriterien reevaluiert. Die 1006 NI-RADS Kategorien für die Primär- und Halsregion wurde anschließend mit der Rezidivrate verglichen und die Validität sowie die *Interrater*-Reliabilität von NI-RADS bei der Erkennung von Tumorrezidiven statistisch ermittelt. Darüber hinaus wurde eine systematische Literaturrecherche zum OSCC und NI-RADS durchgeführt und klinische Erfahrungen nach der Implementierung von NI-RADS in die routinemäßige Patientenversorgung zusammengefasst.

Ergebnisse: Für die Primärregion wurde eine Tumorrezidivrate von 7,6% (38/503) ermittelt (1,0% für die NI-RADS Kategorie 1, 7,1% für die Kategorie 2a, 5,6% für die Kategorie 2b, 66,7% für die Kategorie 3 und 100% für die Kategorie 4), während für die Halsregion eine Rezidivrate von 6,2% (31/503) bestimmt wurde (0,5% für die NI-RADS Kategorie 1, 7,0% für die Kategorie 2, 80,0% für die Kategorie 3 und 100,0% Kategorie 4). Die Fläche unter der *Receiver Operating Curve* (ROC) für NI-RADS betrug 0,934 für die Primärregion

und 0,959 für die Halsregion. Die *Interrater*-Reliabilität war moderat für die Primärregion und hoch für die Halsregion.

Fazit und klinische Implikation: NI-RADS weist eine hohe Validität bei der radiologischen Rezidivdiagnostik des OSCC für die Primär- und Halsregion auf. Die exzellente Trennschärfe spricht für den klinischen Einsatz von NI-RADS in der Tumornachsorge des OSCC. Klinische Erfahrungen nach der Implementation von NI-RADS zeigen eine verbesserte Interdisziplinarität mit einer effizienten und standardisierteren Tumornachsorge.

Abstract

Background: After definitive therapy of oral squamous cell carcinoma (OSCC) imaging surveillance is important for the outcome determining early detection of tumor recurrence. The newly developed Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS) provides a standardized reporting template for surveillance imaging of head and neck cancer. Based on defined morphological criteria, NI-RADS categorizes the probability of recurrence (1: no evidence of recurrence, 2: low suspicion, 3: high suspicion, 4: definite recurrence) for the primary site and the neck (cervical lymph nodes) and provides a management proposal for the further tumor surveillance.

Objective: This study aimed to evaluate the validity and reliability of NI-RADS in detecting locoregional and nodal tumor recurrence in postoperative OSCC patients undergoing surveillance CT or MRI. In addition to investigating this scientific requirement for the clinical implementation of NI-RADS, the dissertation will elaborate on the challenges and clinical impact of utilizing NI-RADS in the follow-up care of OSCC.

Methods: In this retrospective study 158 patients, which participated in an institutional surveillance program after operative resection and reconstruction of OSCC, were enrolled. A total of 503 contrast-enhanced CT or MRI examinations completed during routine tumor surveillance were reevaluated by four specialized head and neck radiologists according to NI-RADS criteria. The 1006 assigned NI-RADS categories for the primary site and the neck were then compared with recurrence rates for statistical assessment of validity and reliability of NI-RADS in detection of tumor recurrence. Furthermore, a systematic literature review on OSCC and NI-RADS was conducted, and clinical experiences following the implementation of NI-RADS into routine patient care were summarized.

Results: For the primary region a tumor recurrence rate of 7.6% (38/503; 1.0% for NI-RADS category 1, 7.1% for category 2a, 5.6% for category 2b, 66.7% for category 3 and 100% for category 4) and for the cervical region a nodal recurrence rate of 6.2% (31/503; 0.5% for NI-RADS category 1, 7.0% for category 2, 80.0% for category 3, and 100.0% for category 4) was determined. AUC values for NI-RADS of the primary site were 0.934 and 0.959 for the neck, while interrater agreement was 0.67 for the primary site and 0.81 for the neck.

Conclusion and clinical relevance: NI-RADS demonstrates high validity in the radiological detection of OSCC recurrence for the primary and neck site. The excellent discriminatory power supports the implementation in the clinical follow-up care of OSCC. Clinical experiences following the implementation of NI-RADS in patient care show improved interdisciplinarity with more efficient and standardized tumor surveillance.

1. Einleitung

1.1 Das orale Plattenepithelkarzinom

Das Mundhöhlenkarzinom umfasst bösartige Tumore im Bereich der gesamten Mundhöhle bis zum Oropharynx inklusive der vorderen 2/3 der Zunge und macht etwa 5% aller malignen Tumorerkrankungen mit weltweit ca. 350 000 Neuerkrankungen im Jahr aus. Pathohistologisch lässt sich das Mundhöhlenkarzinom in etwa 95% dem oralen Plattenepithelkarzinomen (*englisch oral squamous cell carcinoma*, OSCC) zuordnen, welches somit die häufigste maligne Neoplasie im Kopf- und Halsbereich und weltweit ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellt [1–3]. Die Inzidenz vom OSCC variiert geographisch und tritt gehäuft in Regionen mit verbreiteter Verwendung von Alkohol- und Tabakkonsum auf [2,4]. Neben diesen exogenen Risikofaktoren ist die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) mit der Entwicklung eines OSCC assoziiert, wobei die Kombination dieser Ursachen das Risiko einer malignen Transformation der Mundhöhlenschleimhaut synergistisch erhöht [4]. Klinisch imponiert das OSCC meist mit einer infiltrierend wachsenden Schleimhautveränderung, wobei eine nicht heilende zentrale Ulzeration mit knotigem Randwall charakteristisch für das OSCC ist [5]. Dabei kann eine Leukoplakie, welche als weißliche und nicht abwischbare Hyperkeratose der Schleimhaut definiert wird, als Reaktion auf Noxen und mechanische Reizung als fakultative Präkanzerose dem OSCC vorausgehen[6]. Je nach Lokalisation können submukös wachsende OSCC ohne eine Schleimhautveränderung klinisch über einen langen Zeitraum inapparent bleiben und erst bei großenprogredienter Raumforderungen durch Funktionseinschränkungen beim Sprach- und Schluckvorgang auffallen. Die Diagnose erfolgt in der Regel durch eine Probeentnahme mit anschließender histopathologischer Analyse. Da die frühzeitige Diagnose die Prognose des OSCC verbessert, sollten unklare Schleimhautveränderung, die länger als zwei Wochen bestehen durch Überweisung zu einem Spezialisten weiter abgeklärt werden und zum Ausschluss eines Malignoms im Zweifel biopsiert werden [7]. Hierbei kommt der routinemäßigen zahnärztliche Untersuchung der Mundschleimhaut eine enorme Bedeutung bei der Früherkennung des OSCC zu [7]. Nach erfolgter Diagnose sollte eine radiologische Staginguntersuchung zur Evaluation der lokalen Tumorausdehnung inklusive der Untersuchung über die Infiltration angrenzender Strukturen sowie zum Ausschluss von regionaler, meist zervikalen Lymphknotenmetastasen und Zweittumoren herangezogen werden[5,8]. Das so ermittelte TNM-

Tumorstadium wird bei der Prognoseeinschätzung und für die Therapieempfehlung, welche meist in Form von einer interdisziplinären Tumorkonferenz ermittelt wird, herangezogen [7,9]. Die 5-Jahresüberlebensrate des OSCC im frühen, lokal begrenzten Stadium (T1-T2) liegt je nach Therapie bei ca. 80% und sinkt in den höheren Stadien mit lokal fortgeschrittenem Befund und Invasion (T3-T4), welche mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zervikalen Lymphknotenmetastasen einhergeht, auf unter 50% [10].

Die chirurgische Resektion des Primärtumors sowie die operative Halslymphknotenentfernung (engl. *Neck-Dissection*, ND) - ca. 20-40 % der OSCC Patient:innen weisen okkulte Lymphknotenmetastasen auf - gehört zum Standard der kurativen Therapie des OSCC [3,7,11,12]. Für die funktionelle und ästhetische Rehabilitation nach operativer Tumoresektion bietet die Rekonstruktion mittels mikrochirurgisch anastomosiertem Gewebetransfer den Goldstandard der operativen Therapie [13]. Je nach Tumorstadium kann eine adjuvante Strahlen- oder kombinierte Radiochemotherapie die Prognose verbessern, während zielgerichtete Therapieformen wie die Antikörpertherapie gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) oder die Immuntherapie in aktuellen klinischen Studien untersucht werden [14,15]. Trotz der intensiven Therapiemaßnahmen weist das Mundhöhlenkarzinom Rezidivraten von ca. 20-25% auf, wobei ca. 76% der Rezidivfälle in den ersten zwei Jahren nach Diagnose auftreten [10,11]. Hierbei kann zwischen einem Lokalrezidiv, dem erneuten Tumorwachstum im Bereich des Primärtumors, und einem Rezidiv in den Halslymphknoten im Sinne einer erfolgten lokalen Metastasierung unterschieden werden.

1.2 Tumornachsorge und Rezidivdiagnostik des OSCC

Da für die Prognose eines Rezidivs die frühzeitige Diagnose entscheidend ist, erfolgt nach der definitiven Therapie des OSCC die Eingliederung in ein Nachsorgeprogramm [16,17]. Je nach publizierter Leitlinie wird die regelmäßige körperliche und bildgebende Untersuchung des ehemaligen Tumorgebiets empfohlen, wobei sich die Empfehlungen zum Untersuchungsintervall und den Nachsorgezeitraum international unterscheiden. Allgemein wird in den Leitlinien ein Nachsorgezeitraum von ca. 5 Jahren angeraten, wobei in den ersten zwei Jahren ein verkürztes Untersuchungsintervall mit Untersuchungsabständen von ca. 3-4 Monaten empfohlen wird, um der höheren Rezidivrate und der posttherapeutischen Rehabilitation nach OSCC gerecht zu werden [10,18,19]. Zu den im Rahmen der Nachsorge routinemäßig mit einem Intervall von ca. ein bis zwei Mal

jährlich empfohlenen bildgebenden Verfahren gehören Kontrastmittel gestützte Computertomographie (KM-CT) sowie die Kombination mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT) und die kontrastmittel-gestützte Magnetresonanztomographie (KM-MRT) [18]. Die diagnostische radiologische Nachsorgeeinordnung der ohnehin komplizierten Anatomie im Kopf-Hals-Bereich wird durch posttherapeutische Gewebeveränderungen, wie dem Zustand nach Tumorresektion und operativer Rekonstruktion, ND oder nach einer adjuvanten Strahlentherapie erschwert [18,20]. Derzeit erfolgt die radiologische Befunderstellung generell nicht-standardisiert in Form eines Prosatextes. Dies ermöglicht zwar die individuelle Befundung, führt allerdings auch zu allgemein heterogenen Befundergebnissen mit unterschiedlichen Schlussfolgerungen, die unterschiedliche Empfehlungen bezüglich der weiteren Diagnostik, Therapie und medizinischer Maßnahmen nach sich ziehen können [18].

1.3 Das Neck Imaging Reporting and Data System

Das *Neck Imaging Reporting and Data System* (NI-RADS) wurde 2016 mit dem Ziel veröffentlicht, die Befundung von bildgebenden Verfahren im Rahmen der Nachsorge von Kopf-Hals Tumoren (KHT) durch ein Lexikon mit bildmorphologischen Kriterien, die definierte medizinische Maßnahmenempfehlungen für die weitere Diagnostik nach sich ziehen, zu strukturieren [18,21,22]. Initial wurde NI-RADS für die Befundung von KM-CT mit oder ohne PET/CT konzipiert, jedoch kann das Befundungssystem auch auf die Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet werden [18,23,24]. Somit schließt sich NI-RADS einer von dem *American College of Radiology* (ACR) veröffentlichten Reihe von Standards zur Durchführung und Befundung von bildgebenden Verfahren an, welche 1997 mit dem *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) mit dem Ziel veröffentlicht wurde, die interdisziplinäre Behandlung von Tumorpatienten zu verbessern [18,25–27]. NI-RADS stratifiziert hierbei die Wahrscheinlichkeit eines lokoregionären Rezidivs für die Primärregion sowie für den Bereich der zervikalen Lymphknoten der Halsregion anhand separater numerischer Kategorien, welche anhand definierter bildmorphologischer Kriterien des Lexikons ermittelt werden und gesonderter klinische Empfehlungen für die Nachsorge des Patienten nach sich ziehen (Abb. 1) [18,24]. Die Kategorien reichen für die Primär- und Halsregion von 1 (keine abnormen Befunde, kein Hinweis auf Rezidiv), hier wird eine Fortsetzung der Nachsorgeroutine empfohlen, bis 4 (definitives radiologisches Rezidiv) mit empfohlener Einleitung von therapeutischen

Maßnahmen. In der Kategorie 2 (niedriger Rezidivverdacht) werden unspezifische geringe Kontrastmittelaufnahmen des Gewebes subsumiert, wobei mit der Kategorie 2a oberflächennahe von tief gelegenen Veränderungen in der Kategorie 2b differenziert werden. Bei einem Befund der Kategorie 2a wird die direkte klinische Untersuchung der oberflächlich suspekten Veränderung empfohlen, während 2b sowohl für die Primär- als auch Halsregion ein verkürztes Untersuchungsintervall von 3 Monaten oder ein PET/CT empfiehlt. Die NI-RADS Kategorie 3 fasst intense Kontrastmittelaufnahmen und raumfordernde Prozesse zusammen, inklusive für Lymphknotenmetastasen typische Lymphknotenvergrößerungen mit abnormer Morphologie. Aufgrund des hohen Rezidivverdachts, wird in der Kategorie 3 eine Probeentnahme mit histologischer Analyse empfohlen [18,24].



January 2021

NI-RADS™ PET/CT Category Descriptors, Imaging Findings, and Management

Category	Primary Site	Neck	Imaging Findings		Management
			Primary Site	Neck	
Incomplete	0	0	<input type="checkbox"/> New baseline study without any prior imaging available <i>AND</i> knowledge that prior imaging exists and will become available as comparison		Assign score in addendum after prior imaging examinations become available
No evidence of recurrence	1	1	<input type="checkbox"/> Expected post treatment changes <input type="checkbox"/> Non-mass-like distortion of soft tissues <input type="checkbox"/> Low-density post-treatment mucosal edema <input type="checkbox"/> Diffuse linear mucosal enhancement or FDG <input type="checkbox"/> If residual nodal tissue, no FDG uptake or enhancement		Routine surveillance
Low suspicion	2a	2	<input type="checkbox"/> Focal mucosal enhancement or FDG uptake on initial post treatment scan*	<input type="checkbox"/> Mild/ mod FDG in residual nodal tissue or persistent areas of heterogenous enhancement <input type="checkbox"/> Enlarging or new lymph node without definitive abnormal morphologic features * <input type="checkbox"/> Any discordance between PET & CECT: discrete CECT abnormality but little to no FDG uptake or focal FDG uptake but no CT correlate**	2a: Direct visual inspection
	2b		<input type="checkbox"/> Deep, ill-defined soft tissue, with only mild/ mod FDG if PET available <input type="checkbox"/> Any discordance between PET & CECT: discrete CECT abnormality but little to no FDG uptake or focal FDG uptake but no CT correlate**		2b or neck 2: Short interval follow-up (3 months) or PET if scoring on CECT alone
High suspicion	3	3	<input type="checkbox"/> Discrete nodule or mass at the primary site with intense focal FDG uptake if PET available <input type="checkbox"/> Residual nodal tissue with intense FDG <input type="checkbox"/> New enlarged lymph node or enlarging lymph node with abnormal morphologic features*** on CECT only or focal intense FDG uptake if PET available		Image guided or clinical biopsy if clinically indicated
Definitive recurrence	4	4	<input type="checkbox"/> Pathologically proven or definite radiologic and clinical progression		Clinical management

*Focal mucosal abnormalities have a high likelihood of being treatment related, especially on the initial post-treatment PET/CECT, so that in most cases, it is prudent to assign a "2a" and let surgeons or oncologists directly inspect. If a more mass-like or nodular mucosal abnormality develops later in the time course of surveillance, it may warrant a "3".

**This guideline for PET and CECT discordance only applies if the original tumor was FDG avid

**Morphologically abnormal features which are definitive= new necrosis or gross extra nodal extension (ENE) as evidenced by invasion of adjacent structures

- "Residual nodal tissue" = node that was abnormal and identified on pre-treatment scan. In these cases, hypo enhancement and irregular borders are not unexpected and are likely a sign of treatment response, especially if there is no FDG uptake.
- "New or enlarging node" = node that develops DURING surveillance (not on pre-treatment scan). In these nodes, irregular borders or necrosis are definitively abnormal features.

+ If Primary tumor is unknown, then authors suggest designating "P-unknown primary", if the primary cannot be assessed (dental artifact, motion or other technical reasons or outside FOV), then authors suggest P-x

+ NI-RADS categories designed for use after definitive/ curative treatment for H&N cancer, and therefore not designed to be used during treatment

Abb. 1: Übersichtstabelle über das Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS)

CECT = contrast-enhanced CT, H&N = head and neck. (Abgerufen am 01. Januar 2022)

<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/NI-RADS/NIRADS-Category-Descriptors.pdf>,

keine Änderungen wurden vorgenommen, Lizenz: Creative Commons Attribution- NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International license [<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>], © American College of Radiology

1.4 Wissenschaftliche Fragestellung

Voraussetzung für den klinischen Einsatz von NI-RADS in der Tumornachsorge von Patient:innen mit OSCC ist eine hohe Validität in der radiologischen Tumorrezidivdiagnostik. Zielsetzung dieser Arbeit ist die Überprüfung dieser Testgütekriterien anhand einer retrospektiven Kohortenstudie. Hierzu soll die folgenden Null- und Gegenhypothese untersucht werden.

Nullhypothese: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der NI-RADS Kategorie und der Rezidivrate für das retrospektiv untersuchte Studienkollektiv.

Gegenhypothese: Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der NI-RADS Kategorie und der Rezidivrate für das retrospektiv untersuchte Studienkollektiv.

Neben der Untersuchung dieser wissenschaftlichen Grundlage für den klinischen Einsatz von NI-RADS, werden in dieser Dissertation Vor- und Nachteile, Herausforderungen bei der klinischen Implementierung und der Einfluss von NI-RADS auf die Nachsorge von OSCC Patient:innen herausgearbeitet.

2. Methodik

2.1 Ethikvotum

Für die retrospektive Auswertung der klinischen Patientendaten inklusive der erneuten Befundung der KM-CT, PET/CT und KM-MRT Untersuchungen nach NI-RADS Kriterien liegt ein positives Ethikvotum der institutionellen Ethikkommission der Charité vor (EA2/077/20). Die in das Studienkollektiv eingeschlossenen Patient:innen stimmten schriftlich der Verwendung ihrer klinischen Daten für wissenschaftliche Zwecke zu.

2.2 Studiendesign und Studienkollektiv

Für die Beantwortung der Fragestellung wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Patient:innen, welche in dem Zeitraum vom 1. Januar 2012 – 31. Dezember 2017 eine operative Resektion eines OSCC in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité Berlin erhalten haben und regelmäßig an der klinischen und radiologischen Tumornachsorge teilnahmen (siehe 2.3), wurden in die Kohorte eingeschlossen [28]. Von diesem Patientenkollektiv wurden maximal vier konsekutiv durchgeführte Nachsorgebildgebungen analysiert. Bei einem gesichertem Tumorrezidiv wurden radiologische Untersuchungen nur dann eingeschlossen, wenn diese vor Bestätigung des Rezidivs durchgeführt worden wurden [28]. Anhand dieser Kriterien wurden 158 Patient:innen identifiziert, welche die Studienkriterien erfüllten (64 Frauen, 94 Männer, Altersmedian zum Zeitpunkt des Tumorstagings: 61 Jahre, Tabelle 1) [28].

Tabelle 1: Übersichtstabelle des Studienkollektivs

Verteilung der primären Tumorlokalisation, TNM-Klassifikation und Therapien von Patient:innen mit OSCC (n=158). Aus Dinkelborg et al., 2021 [28]

Charakteristik	Anzahl (%)
Primärtumorlokalisation	
Zunge (vordere zwei Drittel)	12 (7,6)
Zungenbasis (hinteres Drittel)	5 (3,2)
Zungenrand	19 (12,0)
Mundboden	58 (36,7)
Wangenschleimhaut	17 (10,8)
Mandibula	30 (19,0)
Maxilla	13 (8,2)
Hartgaumen	4 (2,5)
Primärtumor	
Tx	0(0)
Tis	0(0)
T1	59 (37,3)
T2	54 (34,2)
T3	11 (7,0)
T4a	34 (21,5)
Lymphknoten	
Nx	5 (3,2)
N0	90 (57,0)
N1	22 (13,9)
N2a	5 (3,2)
N2b	21 (13,3)
N2c	2 (1,3)
N3	13 (8,2)
Metastasierung	
M0	157 (99,4)
M1	1 (0,6)
Therapie	
Operation	105 (66,4)
Operation + Radiochemotherapie	31 (19,6)
Operation + Chemotherapie	2 (1,3)
Operation + Strahlentherapie	20 (12,7)

2.3 Institutionelle Tumornachsorge des OSCC

Die OSCC-Tumornachsorge an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité orientiert sich an der geltenden deutschen S3-Leitlinie des Mundhöhlenkarzinoms [7]. Sechs Wochen nach Beendigung einer kurativen definitiven Therapie (operative Resektion mit gegebenenfalls adjuvanter Strahlentherapie oder Radiochemotherapie) erhalten Patient:innen eine initiale Bildgebung der Kopf-Hals Region (sog. *Baseline*-Bildgebung) [28]. Bei fehlendem radiologischen oder klinischen Tumornachweis erfolgen weitere bildgebende Untersuchungen der Kopf-Hals-Region alle sechs Monate für die ersten zwei Jahre und alle zwölf Monate für die darauffolgenden drei Jahre mit einem Gesamtnachsorgeintervall von fünf Jahren. Die bildgebenden Untersuchungen können je nach Nebendiagnosen, Kontraindikationen sowie der Verfügbarkeit als KM-CT oder KM-MRT erfolgen. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird das Beibehalten einer Bildgebungsmodalität empfohlen [28]. Bei einem klinisch rezidivsuspekten Befund ohne definitiven Rezidivnachweis in der Bildgebung wird individuell über die Durchführung einer PET/CT oder einer Verkürzung des Untersuchungsintervalls zur nächsten Bildgebung interdisziplinär entschieden [28].

2.4. Radiologische Bildgebung

Für diese Studie wurden insgesamt 503 sowohl intern als auch extern im Rahmen der Tumornachsorge durchgeführte CT- und MRT-Untersuchungen ausgewertet [28]. Die Untersuchungsprotokolle der in dieser Studie durchgeführten bildgebenden Verfahren unterscheiden sich entsprechend. Die durch die Radiologie der Charité durchgeführten KM-CT und KM-MRT Untersuchungsprotokolle sind in der Originalarbeit zusammengefasst [28].

2.5 NI-RADS Kategorien

Die Vergabe der NI-RADS Kategorien erfolgte entsprechend der durch das *American College of Radiology* (ACR) 2021 veröffentlichten Kriterien, welche in der Abbildung 1 zusammengefasst sind [24]. Wie von dem ACR intendiert, wurde die Bewertung separat für die anatomischen Regionen der primären Tumorregion im Bereich der Mundhöhle und

für die drainierenden Lymphknoten der Halsregion vorgenommen. Die Höhe der numerischen NI-RADS Kategorie soll hierbei mit der bildmorphologischen Wahrscheinlichkeit für ein Tumorrezidiv [24,28]. Während NI-RADS 1 keinen Hinweis auf ein Rezidiv klassifiziert, beinhaltet NI-RADS 4 ein definitives radiologisches Tumorrezidiv. Die Kategorie 2 wird anders als in der Lymphknotenregion des Halses im Bereich der primären Tumoregion je nach der Tiefe der radiologischen Veränderungen in die Kategorie 2a (oberflächennah) und 2b (oberflächenfern) aufgeteilt [24,28]. Diese beiden Kategorien ziehen unterschiedliche klinische Vorgehensweisen nach sich, während bei der Kategorie NI-RADS 2a eine direkte klinische Inspektion und eine Verkürzung des radiologischen Nachsorgeintervalls auf 3 Monate empfohlen wird, sieht die Kategorie 2b die Empfehlung einer PET/CT nach sich. Die Kategorie 3 gibt den radiologisch hohen Verdacht auf ein Tumorrezidiv mit der konsekutiven Empfehlung einer histologischen Probengewinnung des beschriebenen Befundes wieder [24,28].

2.6 Befundung der radiologischen Bildgebungen nach NI-RADS Kriterien und *Interrater*-Reliabilität

Die retrospektive Befundung der im Rahmen der Nachsorge erfolgten radiologischen Bildgebung wurde durch vier Radiolog:innen durchgeführt [28]. Diese wiesen zum Zeitpunkt der Studie eine Erfahrung in der radiologischen Befundung von Kopf-Hals-Bildgebungen von 5-7 Jahren auf [28]. Die 503 KM-CT und KM-MRT Bildgebungen wurden ohne eine Anonymisierung zufällig diesen vier Radiolog:innen zugeteilt, wobei keine Doppelbefundung der Patienten:innen erfolgte [28]. Für die Befundung hatten die Radiolog:innen uneingeschränkten Zugriff auf alle medizinischen Dokumente, welche im Rahmen der Patientenversorgung angelegt wurden [28].

Die *Interrater*-Reliabilität wurde durch die erneute Befundung von 50 zufällig ausgewählten radiologischen Untersuchungen aus dem Gesamtdatensatz durch alle vier Radiolog:innen vier Monate nach der initialen Befundung des Gesamtdatensatzes ermittelt [28].

2.7 NI-RADS Befundvalidierung anhand der klinischen Daten

Die Bestätigung der radiologisch ermittelten Tumorrezidive erfolgte anhand der vorhandenen Befunddaten aus klinischen Untersuchungen, der Pathohistologie und der radiologischen Folgeuntersuchungen (NI-RADS 4). Als Validierungszeitraum für die jeweils ermittelten NI-RADS Kategorien galt ein Intervall von sechs Monaten [28].

2.8. Statistische Datenanalyse

Rezidivraten wurden für das Studienkollektiv sowie die einzelnen NI-RADS Kategorien für die primäre Tumorregion, die Halsregion sowie für beide Regionen kombiniert errechnet [28]. Für die stochastische Unabhängigkeitsprüfung der NI-RADS Kategorien von den jeweiligen Rezidivraten wurde der Chi-Quadrat Test angewendet [28]. Die *Interrater*-Reliabilität wurde nach der Bestimmung des Kendallschen Konkordanzkoeffizienten (W) anhand der von Schmidt et al. publizierten Konkordanz-Skala ermittelt (0,10-0,29: sehr schwache Konkordanz, 0,30-0,49: schwache Konkordanz, 0,50-0,69: moderate Konkordanz, 0,70-0,89: hohe Konkordanz, 0,9-1,00: sehr hohe Konkordanz) [28,29]. Die statistische Datenanalyse erfolgte durch die Anwendung der Software RStudio (Version 1.1.383), mit welcher ebenfalls die Grenzwertoptimierungskurven berechnet wurden [28].

2.9. Systematische Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurde die medizinische Metadatenbank PubMed genutzt, um systematisch relevante wissenschaftliche Studien zum Thema NI-RADS, OSCC und der Tumornachsorge von KHT, welche in der Einleitung und Diskussion zusammenfasst wurden, zu identifizieren. Für die unter 4.2 zusammengefasste Literaturrecherche zum Thema NI-RADS wurden die Schlüsselwörter „NI-RADS“, „NIRADS“ und „Neck Imaging Reporting and Data System“ verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des untersuchten Studienkollektivs in Bezug auf die radiologische Tumornachsorge

Bei 158 OSCC Patient:innen des Studienkollektivs wurden insgesamt 503 bildgebende radiologische Nachsorgeuntersuchungen entsprechend der Einschlusskriterien identifiziert [28]. Anhand dieser Untersuchungen wurden 1006 NI-RADS Kategorien als Bemessung für die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs für die Primär- und Halsregion ermittelt [28]. Es wurden hierbei 471 KM-CT und 32 KM-MRT (3,12 Bildgebungen je Patient:in) ausgewertet, wobei bei 31 Patient:innen eine Untersuchung, 15 Patient:innen zwei Untersuchungen, sechs Patient:innen drei Untersuchungen und 106 Patient:innen die nach Studienkriterien Maximalanzahl von vier Untersuchungen befundet wurden [28]. Es wurde keine Nachsorgeuntersuchung aufgrund einer zu schlechten Bildqualität von den befundenden Radiolog:innen als nicht evaluierbar eingestuft [28].

3.2 Rezidivraten des gesamten Studienkollektiv

In der Primärregion wurden bei 7,6% (38/503) Fälle lokoregionäre Rezidive in dem Untersuchungszeitraum diagnostiziert, wobei zwei dieser Rezidive durch die klinische Untersuchung oder einen definitiven radiologischen Progress und 36 Tumorrezidive histopathologisch bestätigt wurden [28]. In der Halsregion wurden in 6,2% (31/503) ein Tumorrezidiv identifiziert. Hierbei wurden drei Fälle anhand eines definitiven klinischen oder radiologischen Progresses und 28 Rezidive histopathologisch validiert [28]. Kombiniert für beide Regionen wurden Tumorrezidive in 6,9 % (69/1006) der untersuchten Fälle ermittelt. In 2,8% (14/503) traten Tumorrezidive in der Primär- und Halsregion simultan auf [28].

3.3 Korrelation der Rezidivraten mit den ermittelten NI-RADS Kategorien

Die Tabelle 2 fasst die aufgelisteten NI-RADS Kategorien für die einzelnen Regionen und Rezidivraten für das untersuchte Studienkollektiv zusammen. Die Höhe der ermittelten Kategorie nach dem NI-RADS Schema korrelierte signifikant mit den Rezidivraten für die Primärregion, die Halsregion sowie der beiden kombinierten Regionen ($p < 0,001$) [28]. In der Operationscharakteristik wies NI-RADS bezogen auf die Rezidivraten eine Fläche unter der *Receiver Operating Curve* (ROC, area under the ROC curve, AUC) von 0,934 für die Primärregion (Abbildung 2), 0,959 für die Halsregion (Abbildung 3) und 0,945 für beide kombinierte Regionen auf [28]. NI-RADS 1 ging in 1 % oder weniger mit einem Tumorrezidiv innerhalb von 6 Monaten einher (1% für die Primärregion und 0,5% für die Halsregion), während NI-RADS 4 eine Rezidivrate von 100 % ausmachte [28]. Der bedeutendste Unterschied zwischen den Rezidivraten konnte zwischen NI-RADS 2 und 3 festgestellt werden: Die Rezidivrate für NI-RADS 2 in der Primärregion lag bei 6,5% (NI-RADS 2a: 7,1%, NI-RADS 2b: 5,6%) und 7% für die Halsregion. Für die Kategorie NI-RADS 3 wurde eine Rezidivrate von 66,7% im Bereich der Primärregion und 80,0% in der Halsregion ermittelt [28]. Die Abbildungen 4, 5 und 6 demonstrieren repräsentative radiologische und klinische Bilder von unterschiedlichen NI-RADS Kategorien aus dem untersuchten Studienkollektiv [28].

Tabelle 2: Rezidivraten des Studienkollektivs

Kategorie	Kategorieanzahl	Rezidivanzahl	Rezidivrate (%)
Primärregion			
NI-RADS 1	419 (83.3)	4 (10.5)	1,0
NI-RADS 2 a	28 (5.6)	2 (5.3)	7,1
NI-RADS 2 b	18 (3.6)	1 (2.6)	5,6
NI-RADS 3	21 (4.2)	14 (36.8)	66,7
NI-RADS 4	17 (3.4)	17 (44.7)	100
Gesamtanzahl	503	38	7,6
Halsregion			
NI-RADS 1	431 (85.7)	2 (6.5)	0,5
NI-RADS 2	43 (8.5)	3 (9.7)	7,0
NI-RADS 3	15 (3.0)	12 (38.7)	80,0
NI-RADS 4	14 (2.8)	14 (45.2)	100
Gesamtanzahl	503	31	6,2
Primär-/ und Halsregion kombiniert			
NI-RADS 1	850 (84.5)	6 (8.7)	0.7
NI-RADS 2*	89 (8.8)	6 (8.7)	6.7
NI-RADS 3	36 (3.6)	26 (37.7)	72.2
NI-RADS 4	31 (3.1)	31 (44.9)	100
Gesamtanzahl	1006	69	6,9

In Klammern enthaltene Werte entsprechen Prozentangaben. NI-RADS = *Neck Imaging Reporting and Data System** Kombinierte Daten für die Kategorie 2a und 2b der Primärregion. Modifiziert nach Dinkelborg et al., 2021

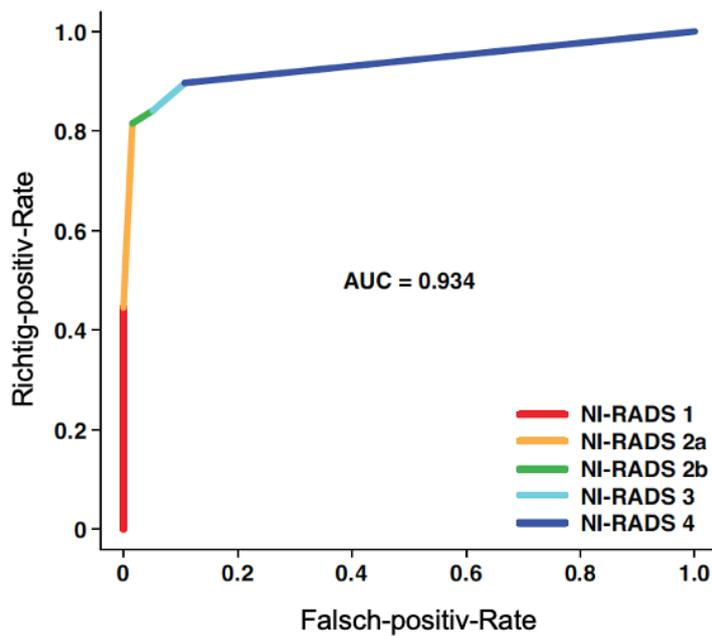


Abbildung 2: Fläche unter der *receiver operating curve* (ROC, *area under the ROC curve*, AUC) für die Primärregion. NI-RADS = *Neck Imaging Reporting and Data System*. aus Dinkelborg et al., 2021 [28]

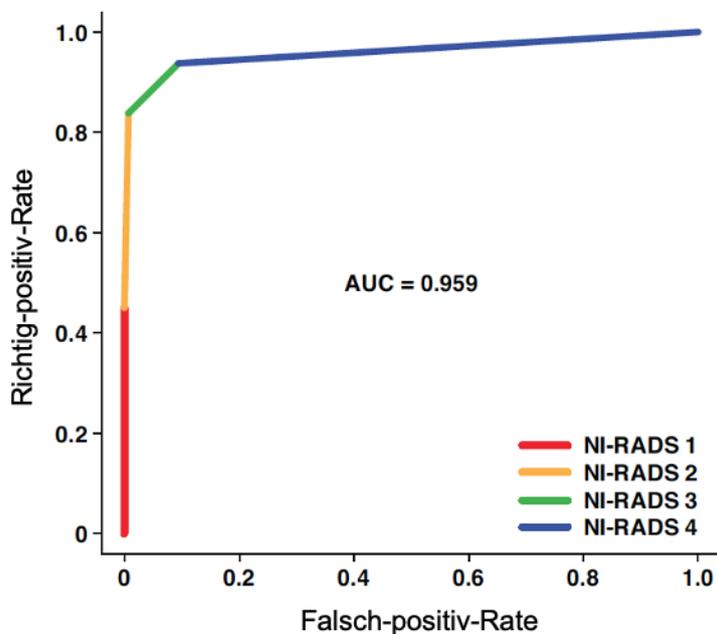


Abbildung 3: Fläche unter der *receiver operating curve* (ROC, *area under the ROC curve*, AUC) für die Halsregion. NI-RADS = *Neck Imaging Reporting and Data System*. Aus Dinkelborg et al., 2021 [28]

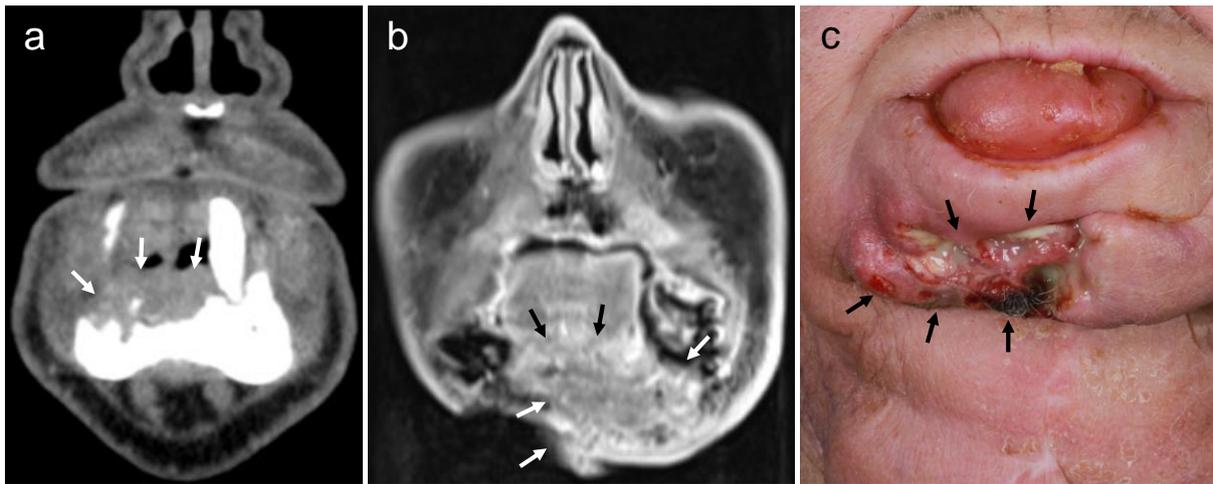


Abbildung 4 a, b, c: 62-jähriger Patient mit oralem Plattenepithelkarzinom im Bereich der anterioren Mandibula beidseits. Aus Dinkelborg et al., 2021[28]

A: Die präoperative *Staging* Computertomographie zeigt eine kontrastmittelaufnehmende Raumforderung mit Arrosion der angrenzenden Mandibula (Pfeile). B: Erste radiologische Nachsorgeuntersuchung, welche 5 Monate nach der operativen Tumorresektion und anschließender Rekonstruktion durch ein mikrochirurgisch anastomosiertes Fibula-Transplantat durchgeführt wurde. Die Pfeile verweisen auf eine Raumforderung mit invasivem Wachstum der Gesichtshaut. Der Befund der Primärregion wurde als *Neck Imaging Reporting und Data System* Kategorie 4 eingestuft. Progression in weiteren Nachsorgeuntersuchungen sowie in der klinischen Untersuchung validierten ein Tumorrezidiv. C: Die Fotoaufnahme zeigt den klinischen Befund eines ulzerierenden Tumorgeschehens mental rechts (Pfeile) analog zu dem in Abschnitt B demonstrierten Tumorbefund.

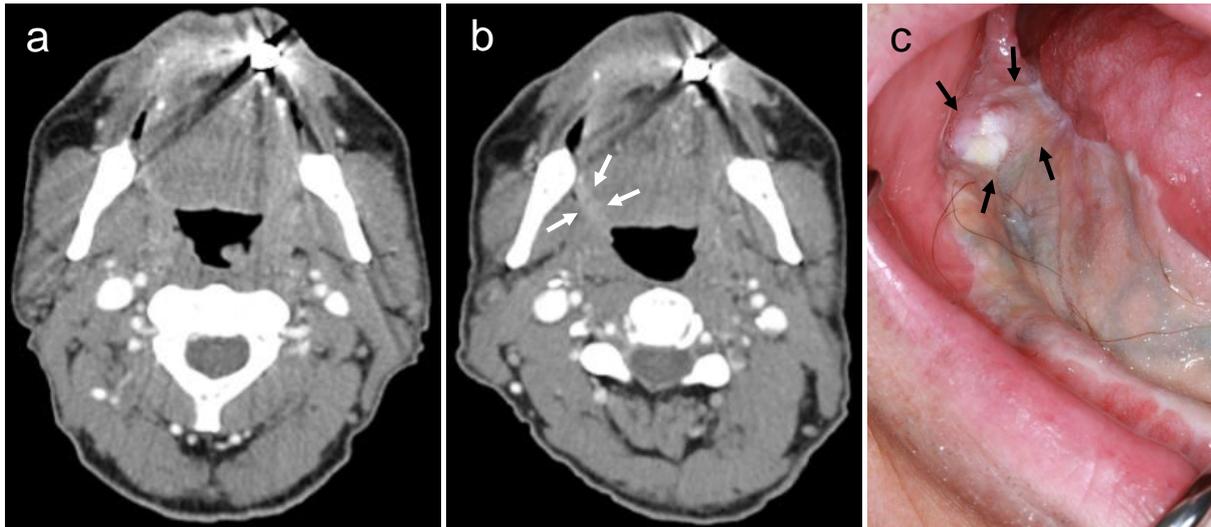


Abbildung 5 a, b, c: 59-jähriger Patient mit oralem Plattenepithelkarzinom im Bereich des rechten Mundbodens. Aus Dinkelborg et al., 2021 [28]

A: Zweite Nachsorgeuntersuchung mittels Computertomographie ohne pathologischen Befund nach operativer Tumorresektion und Rekonstruktion durch ein mikrochirurgisch anastomosiertes Radialis-Transplantat. B: In der dritten Nachsorgeuntersuchung mittels Computertomographie zeigt sich eine neue Kontrastmittelanreicherung im Bereich der Mukosa des glossopharyngealen Sulcus im Bereich des Zungengrundes (weiße Pfeile). Der Befund der Primärregion wurde als *Neck Imaging Reporting und Data System* Kategorie 2a eingestuft. Die klinische Inspektion zeigte ein korrespondierendes Ulcus (C, schwarze Pfeile). Eine Probenentnahme im weiteren Verlauf bestätigte histopathologisch ein Tumorrezidiv.

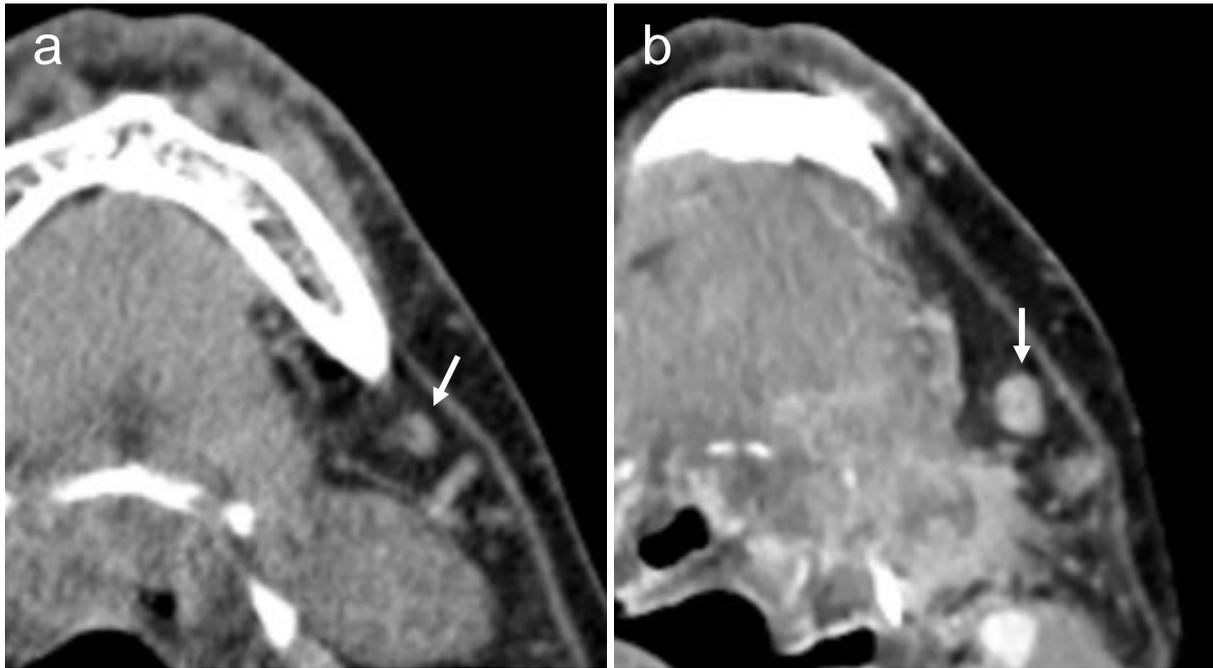


Abbildung 6 a, b: 61-jähriger Patient mit Plattenepithelkarzinom im Bereich des linken Zungengrundes. Aus Dinkelborg et al., 2021 [28]

A: Die Staginguntersuchung im Sinne einer Kontrastmittelunterstützten Computertomographie zeigt eine kontrastmittelaufnehmende Raumforderung (Pfeil). B: Erste radiologische Nachsorgeuntersuchung sechs Monate nach der operativen Tumoresektion inklusive selektiver Neck-Dissection Level I-III links und Rekonstruktion mittels mikrochirurgisch anastomosierten Radialis-Transplantat. In der Computertomographie ist ein inhomogen vergrößerter Lymphknoten im linken Level I b abgebildet. Der Befund der Halsregion wurde als *Neck Imaging Reporting and Data System* Kategorie 3 eingestuft. Histopathologisch wurde im weiteren Verlauf ein Tumorrezidiv bestätigt.

3.4 Interrater-Reliabilität

Die Testung der Interrater-Reliabilität ergab eine moderate Konkordanz im Bereich der Primärregion (Kendallschen Konkordanzkoeffizienten W : 0,67) und eine starke Konkordanz für den Hals (Kendallschen Konkordanzkoeffizienten W : 0,81) sowie für beide Regionen kombiniert (Kendallschen Konkordanzkoeffizienten W : 0,74) [28].

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde die Validität und Reliabilität von NI-RADS in der Tumorrezidivdiagnostik untersucht. Hierfür wurden 503 KM-CT und KM-MRT Untersuchungen von Patient:innen, bei welchen eine operative Tumorresektion eines OSCC durchgeführt wurde, nach NI-RADS Kriterien reevaluiert. Die Höhe der NI-RADS Kategorie korrelierte signifikant für die Primär- und Halsregion mit der Tumorrezidivrate. Der größte Unterschied zwischen den Rezidivraten konnte hierbei zwischen NI-RADS 2 (geringe Rezidivwahrscheinlichkeit) und NI-RADS 3 (hohe Rezidivwahrscheinlichkeit) festgestellt werden. Die Reliabilitätsanalyse ergab eine moderate bis hohe Konkordanz [28].

4.2 Systematische Literaturrecherche

Eine systematisch durchgeführte Literaturrecherche auf der medizinischen Metadatenbank Pubmed ergab eine Anzahl von heute insgesamt 42 publizierten wissenschaftlichen Studien zum Thema NI-RADS (Zeitpunkt 31.5.2024). Die seit der Erstveröffentlichung von NI-RADS in 2016 hohe Anzahl von Publikationen mit einer über die Jahre zunehmenden Anzahl an Veröffentlichungen, lässt den Rückschluss auf eine hohe wissenschaftliche Relevanz und Aktualität zu. 12 Studien wurden identifiziert, welche sich mit der diagnostischen Genauigkeit von NI-RADS in der Tumorrezidivdiagnostik auseinandersetzten. Im folgenden Abschnitt sind die wichtigsten Arbeiten thematisch strukturiert zusammenfasst:

4.2.1 NI-RADS Studien des *American College of Radiology*

2014 forderte das *American College of Radiology* (ACR) einen Paradigmenwechsel mit einer patientenspezifischen und datengestützten Radiologie, welche den Fokus auf das medizinische *Outcome* legen sollte [18,30]. Daraufhin wurde 2016 durch die ACR die erste Version des NI-RADS implementiert [22]. In dieser ersten Publikation wurde NI-RADS erstmalig vorgestellt und die wissenschaftliche Grundlage für das Befundlexikon, die Kategorisierung der Rezidivwahrscheinlichkeit mit nachgezogenen Maßnahmenempfehlung sowie die Rationale des Systems dargestellt. In einer darauffolgenden ersten

Validationsstudie von den wissenschaftlichen Entwicklern von NI-RADS wurde durch *Krieger et al.* anhand von 221 KM-CT und 97 PET/CT Untersuchungen Rezidivraten der Primärregion für NI-RADS 1 von 3,5%, für NI-RADS 2 von 18,4%, für NI-RADS 3 von 54,6% und für die Halsregion 4,0% für NI-RADS 1, 15,0% für NI-RADS 2 und 70,0% für NI-RADS 3 ermittelt [31]. Die Autoren sprachen sich daraufhin für den klinischen Einsatz von NI-RADS in der Tumornachsorge von KHT, aufgrund der hohen diagnostischen Genauigkeit und der standardisierten Maßnahmenempfehlungen, aus [31]. In einem weiteren 2018 von dem NI-RADS Komitee der ACR veröffentlichten *White Paper*, wurde das NI-RADS Lexikon und dessen Anwendung bei Nachsorgegebildungen sowie die Maßnahmenempfehlung erklärt und strukturelle Vorteile bei der Tumornachsorge herausgestellt [32]. 2020 folgten zwei weitere Publikation aus dem Entwicklerteam von NI-RADS, mit dem Ziel bisheriger Literatur zusammenzustellen und die klinische Anwendung inklusive des diagnostischen Nutzens zu erläutern [27,33]

4.2.2 Studien zur diagnostischen Genauigkeit von NI-RADS in der KM-CT und PET-CT

Zwei bereits veröffentlichte Studien untersuchten die Prädiktabilität der ersten posttherapeutischen PET/CT Untersuchung. Hierbei beschrieben *Wangaryattawanich et al.* einen höheren negativ prädiktiven Wert für das posttherapeutische PET/CT für NI-RADS 1 als für NI-RADS 2 und bestätigten so die Empfehlung eines verkürzten Nachsorgeintervalls für diese Patient:innen [28,34]. *Hsu et al.* konnten feststellen, dass eine zunehmende NI-RADS Kategorie der ersten posttherapeutischen PET/CT Untersuchung mit einem Therapieversagen assoziiert war [35]. *Zhong et al.* analysierte unterschiedliche Interpretationskriterien für die Aufnahme von FDG in PET-CT in KHT. NI-RADS wies dabei einen hohen prädiktiven Wert in der Tumorrezidivdiagnostik von KHT in PET-CT auf [36]. Eine weitere von Hsu et al. veröffentlichte Studie zur Interrater-Reliabilität von PET-CT Untersuchungen ergab eine moderate Übereinstimmung der befundenden Radiolog:innen, wobei keine statistisch signifikanter Unterschied zwischen NI-RADS Erfahrenen und Unerfahrenen Radiolog:innen festgestellt werden konnte [37].

Den Einfluss einer definitiven Radiochemotherapie auf die Prädiktabilität von NI-RADS in der Tumornachsorge wurde durch Paul et al. und Mahajan et al. untersucht. Die Ergebnisse beider Studien bestätigten ebenfalls eine hohe diagnostische Genauigkeit von NI-

RADS in der Detektion von Tumorrezidiven nach definitiver Radiochemotherapie, wobei dieser für die Halsregion größer als für die Primärregion war [38,39]

4.2.3 Studien zur diagnostischen Genauigkeit von NI-RADS in der KM-MRT

Eine 2021 von Elsholtz et. al veröffentlichte Studie zur Interrater-Reliabilität von NI-RADS in der KM-MRT, ergab eine höhere Reliabilität für die Halsregion als für die Primärregion. Die Interrater-Reliabilität war exzellent in der Subgruppe, welche diffusionsgewichtete Sequenzen nach NI-RADS Kriterien beurteilte (engl. *Diffusion-weighted imaging, DWI*). Basierend auf den Untersuchungen sprachen sich die Autoren für die Berücksichtigung von DWI-Sequenzen bei dem Einsatz von NI-RADS in KM-MRT aus [18]. Ashour et al. und Jajodia et al. untersuchten in zwei retrospektiven Studien die Prädiktabilität von NI-RADS in KM-MRT, welche im Rahmen der Nachsorge von KHT durchgeführt wurden. Die Autoren beobachteten unabhängig ebenfalls eine höhere diagnostische Genauigkeit bei Hinzunahme von T2 und DWI-Sequenzen, sodass die Autoren sich der von Elsholtz et al. empfohlene Berücksichtigung von Diffusions-gewichteten KM-MRT Sequenzen bei den NI-RADS Kriterien anschlossen [40,41] .

4.2.5 Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit von NI-RADS in der radiologischen Rezidivdiagnostik von KHT

Zwei im Jahr 2024 veröffentlichte Metaanalysen zur radiologischen Rezidivdiagnostik von KHT berechneten die Rezidivraten für die einzelnen NI-RADS Kategorien. Aufgrund der heterogenen Datensätze der untersuchten Studien, bestehen Limitationen bei den Schlussfolgerungen aus diesen Studienergebnissen [42,43].

4.2.5 Studien zur klinischen Implementation von NI-RADS in der Tumornachsorge

Eine von Bunch et. al durchgeführte Studie befragte medizinische Überweiser:innen und Radiolog:innen über die klinische Anwendung von NI-RADS in der Tumornachsorge von KHT Patient:innen. Das befragte ärztliche Personal gab ein überwiegend positives Feedback zur Anwendung von NI-RADS an, wobei NI-RADS Kategorien als übersichtliche Risikoeinschätzung und die konsekutiven Maßnahmenempfehlungen positiv bewertet wurden. Seitens der Radiolog:innen wurde die einheitlichere und untersucher-

unabhängige Befundung durch NI-RADS und somit die klinische Anwendung mehrheitlich empfohlen [44].

4.3 Einbettung der wissenschaftlichen Ergebnisse der Publikation in den bisherigen Forschungsstand

Die Veröffentlichung der in dieser Arbeit zusammengefassten Forschungsergebnisse ist nach bestem Kenntnisstand die erste von den NI-RADS-Entwicklern unabhängige Studie, welche die radiologische Tumorrezidivdiagnostik durch NI-RADS in unterschiedlichen Stadien der Tumornachsorge von Patient:innen mit OSCC anhand von unterschiedlichen radiologischen Bildgebungsmodalitäten überprüft [28,31]. Im Vergleich zu den in den 4.2 zusammengefassten Studien zeichnet sich die hier präsentierten Arbeit zusätzlich durch eine große Stichprobengröße aus, die somit den Ergebnissen eine hohe statistische Signifikanz verleiht. Anderes als in der ersten Validationsstudie der ACR von *Krieger et al.* hier präsentierten höheren AUC-Werte können durch die Inklusion der NI-RADS Kategorie 4 (definitives radiologisches Tumorrezidiv) zurückgeführt werden, welche durch *Krieger et al.* als Ausschlusskriterium definiert wurde. Fast die Hälfte der Gesamtrezidive des untersuchten Studienkollektivs wurde in der hier zusammengefassten Studie als NI-RADS 4 klassifiziert (44,7% der Gesamtrezidive für die Primärregion und 45,2% der Halsregion). Die Inklusion der Kategorie NI-RADS 4 erlaubt demnach Rückschlüsse bezüglich der hohen Sensitivität dieser Kategorie mit einer Richtig-positiv-Rate von 100 % [28]. Eine zuvor durch *Elsholtz et al.* durchgeführte Studie zur Analyse der Inter- und Intrarater Reliabilität von NI-RADS in der Rezidivdiagnostik nach kurativ intendierter Therapie bei KHT zeigte vergleichbare Ergebnisse. Die Analyse von 101 KM-CT Untersuchungen erbrachte eine moderate bis hohe Interrater-Reliabilität für die Primär- und Halsregion und eine sehr hohe Intrarater-Reliabilität [45]. Zudem wurde die Reliabilität von KM-MRT in dieser Fragestellung an einem Kollektiv von 64 Nachsorgebildgebungen untersucht [18]. In einer weiteren Studien dieser Forschungsgruppe konnte eine hohe Trennschärfe des NI-RADS Lexikons mit einer Steigerung der Spezifität durch die Kontrolle von spezialisierten Kopf-Hals Radiolog:innen nachgewiesen werden[46]. Trotz der hohen diagnostischen Trennschärfe und Interrater-Reliabilität können in Zusammenschau mit der in 4.2 zusammengefassten Studienergebnissen Faktoren wie Erfahrung der Radiologen, die Qualität der Bildgebung und posttherapeutische Gewebeveränderungen die Konsistenz von NI-RADS beeinflussen.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Die hier präsentierten Ergebnisse validieren NI-RADS und können aufgrund des gewählten Studiendesigns und der großen Studienpopulation zu den bestehenden Forschungsergebnissen einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn insbesondere für die klinische Implikation beitragen [28]. Darüber hinaus stellen die in dieser Arbeit zusammengefassten Ergebnisse die erste von den NI-RADS-Entwicklern unabhängige Studie dar, welche die radiologische Tumorrezidivdiagnostik durch NI-RADS in unterschiedlichen Stadien der Tumornachsorge von Patient:innen mit OSCC anhand von unterschiedlichen radiologischen Bildgebungsmodalitäten überprüft [28,31].

Die für diese Studie ausgewerteten radiologischen Untersuchungen wurden für die Bildbefundung nicht anonymisiert. Eine Schwäche ergibt sich daraus, dass neben dem ethischen Aspekt verschiedene Studien eine höhere Datengenauigkeit bei Anonymisierung oder Pseudonymisierung aufweisen [47]. Durch die entfallene Anonymisierung entstand dafür die Möglichkeit, während der Befundung Einsicht auf weitere medizinische Daten nehmen zu können. Somit konnte eine der klinischen Alltagsroutine ähnliche Situation für die Befundung durch die Radiolog:innen geschaffen werden [28]. Um eine Namensbeeinflussung bei der Befundung zu unterbinden, wurde von jedem der Untersuchenden nur eine Bilduntersuchung pro Patient:in befundet. Durch die verhinderte Doppelbefundung konnte so eine Beeinflussung durch eine vorherige Untersuchung abgewendet werden und valide Erkenntnisse gewonnen werden [28].

Das OSCC macht histopathologisch ca. 95% der KHT aus [2,48]. Eine Limitation dieser Studie ergibt sich daraus, dass ausschließlich Patient:innen mit OSCC in dem Studienkollektiv eingeschlossen wurden. Demnach erlauben die hier präsentierten Ergebnisse Schlussfolgerung nur für die größte Subgruppe der KHT [28]. Nach der ACR kann NI-RADS auf alle KHT appliziert werden, sodass weitere Studien für die Validierung von NI-RADS in den anderen Subgruppen notwendig sind [28].

Entsprechend der Leitlinien können für die radiologischen Tumornachsorgeuntersuchungen von KHT eine KM-CT, KM-MRT und PET/CT angewendet werden [18]. Während der Einsatz von KM-CT und KM-MRT Informationen bezüglich der Morphologie in der Rezidivdiagnostik zulässt, erlaubt die Kombination mit PET zusätzlich funktionelle

Informationen durch die Quantifizierung der metabolischen Aktivität [28]. Aufgrund der höheren Sensitivität der PET/CT in der Rezidivdiagnostik präferiert das NI-RADS Komitee der ACR daher sogar die PET/CT über die anderen Bildgebungsmodalitäten als Ausgangsbildgebung 8-12 Wochen nach der definitiven Therapie von KHT sowie in der ersten Nachsorgebildgebung 6 Monate später [28].

Eine weitere Limitation dieser Studie ergibt sich daraus, dass bei der Gesamtzahl von 503 ausgewerteten Bilduntersuchungen eine signifikant geringere Anzahl an KM-MRT analysiert (471 KM-CT zu 32 KM-MRT) und keine PET/CT Untersuchungen miteingeschlossen wurden [28]. Aus Gründen der Ökonomie und der Verfügbarkeit werden KM-CT Untersuchungen als die häufigsten Bildgebungsmodalität im Rahmen der Tumornachsorge angewendet. Da die Häufigkeitsverteilung der radiologischen Untersuchungsmodalitäten die klinische Situation der Tumornachsorge widerspiegeln, können die Ergebnisse für den aktuellen klinischen Nachsorgestandard als valide angesehen werden. Darüber hinaus ist eine Reliabilitätsuntersuchung von NI-RADS in KM-MRT Nachsorgeuntersuchungen von KHT in der Zwischenzeit erfolgt [18]. Für die Überprüfung der Validität von NI-RADS in der KM-MRT bedarf es dennoch weiterer klinischer Studien [28]. Insbesondere der Forderung der ACR eine PET/CT in den ersten zwei radiologischen Nachsorgeuntersuchungen der KM-CT und KM-MRT vorzuziehen, werden die hier präsentierten Ergebnisse, aufgrund des fehlenden klinischen Einsatzes der PET/CT in der Tumornachsorge des Studienkollektivs, nicht gerecht.

4.5 Implikationen für den klinischen Einsatz von NI-RADS

Die in dieser Arbeit zusammenfassten experimentellen Studienergebnisse weisen NI-RADS eine hohe Trennschärfe bei der radiologischen Rezidivdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms für die Primär- und Halsregion nach, was als Grundvoraussetzung für den klinischen Einsatz angesehen werden kann [28]. Die Kriterien des NI-RADS Befundlexikons ermöglichen eine verlässliche Kategorisierung analog zum individuellen Tumorzidivrisiko [28]. Dies geht für die Primärregion durch die Subklassifizierung der Kategorie 2 (2a und 2b), welche für ein geringes Tumorzidivrisiko steht, und der Kategorie 3, welche mit einem hohen Risiko assoziiert ist (siehe 3.2) hervor. Da die Differenzierung zwischen diesen 2 Kategorien über die Empfehlung einer invasiven Diagnostik entscheidet, ist die hohe diagnostische Genauigkeit hier von besonderer Bedeutung. Analog

hierzu ermöglicht die Kategorie 2 für die Halsregion unspezifische Lymphknotenvergrößerungen, ohne weitere Malignitätskriterien zu klassifizieren[49]. Die hohe Sensitivität in der NI-RADS Kategorie 1 und die hohe Spezifität in der Kategorie 4 für die Primär- und Halsregion sprechen zudem für ein großes Maß an Sicherheit bei der Vergabe dieser Kategorien bei der interdisziplinären Tumornachsorge [28].

Für die klinische Implementierung von NI-RADS in die Tumornachsorge des OSCC spricht zudem, dass durch die standardisierte Befundung und die Kategorisierung analog zum Tumorrezidivrisiko die weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen vereinheitlicht werden. Während die vor dem Einsatz von NI-RADS angewandte binäre Befundklassifizierung durch mehr Interpretationsspielraum zu heterogenen Maßnahmenempfehlungen geführt hat, erlaubt NI-RADS eine valide, patientenindividuelle Kategorisierung, welche mit dem Risiko eines Tumorrezidivs einhergeht [18,21,22]. Moderne onkologische Therapiekonzepte setzen einen interdisziplinären Ansatz für eine patientenspezifische Tumortherapie voraus. Die übersichtliche numerische Kategorisierung analog zur Risikostratifizierung von NI-RADS mit konkreten Maßnahmenempfehlungen für die jeweilige NI-RADS Kategorie ermöglicht eine fächerübergreifende verständliche Argumentationsgrundlage für eine vereinfachte interdisziplinäre Tumornachsorge. Bereits die NI-RADS Kategorien berücksichtigen hierbei die Absicht einer interdisziplinären Tumornachsorge, indem zum Beispiel durch Differenzierung der Läsionstiefe in NI-RADS 2 zwischen oberflächlichen (Kategorie 2a) und tiefen Läsionen (Kategorie 2b) die Empfehlung einer direkten klinischen Inspektion bei der Kategorie 2a nachgezogen wird.

Darüber hinaus eignet sich die zugängliche Kategorisierung für die Befundbesprechung mit Patient:innen, wie von Bunch et al., welche die Anwendung von NI-RADS in unterschiedlichen Facharztgruppen analysiert haben, positiv herausgestellt haben [18,44].

International existieren verschiedene OSCC-Leitlinien mit uneinheitlichen Empfehlungen bezüglich der klinischen und radiologischen Tumornachsorge. Die unterschiedlichen Empfehlungen in den Leitlinien bezüglich des Tumornachsorgezeitraums, der radiologischen Untersuchungsmodalitäten (insbesondere bezogen auf die PET/CT) und der Frequenz der radiologischen und klinischen Untersuchungsintervalle verdeutlichen die fehlende wissenschaftliche Evidenz in diesem Zusammenhang [10,18,19]. Die Standardisierung bei der Befunderstellung und die Kategorisierung der Risikostratifizierung durch NI-RADS kann aufgrund der verbesserten Vergleichbarkeit eine wichtige Rolle für mehr

wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zukünftiger Studien spielen[24,26,27]. Diese ist auch essentiell für die Entwicklung von Anwendung der künstlichen Intelligenz (KI) in der radiologischen Nachsorge von KHT. Aufgrund stetiger computertechnologischer Verbesserungen, gewinnen KI-Anwendungen zunehmend Bedeutung in der medizinischen Diagnostik. Für die Applikation von KI-Anwendung in der radiologischen Diagnostik von KHT, ist eine strukturierte Befundkategorisierung von großer Bedeutung für die erfolgreiche Annotation und Anlernung eines solchen Algorithmus.

Trotz der beschriebenen hohen Interrater-Reliabilität von NI-RADS [18,25], können Faktoren wie die Erfahrung der Radiolog:innen oder die Qualität der Bildgebung die Konsistenz von NI-RADS negativ beeinflussen. Für eine erfolgreiche Implementierung von NI-RADS sind daher regelmäßige Schulungen, sowie ein Qualitätsmanagement bei der Durchführung von Bildgebungen entscheidend, um die Variabilität zu minimieren. Des Weiteren sollte eine kontinuierliche Überprüfung der NI-RADS Kriterien und gegebenenfalls Anpassung auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und klinischer Daten stattfinden (Vgl. 4.2.3), um die Effektivität der Tumornachsorge zu verbessern. Dies könnte die Integration neuer bildgebender Verfahren sowie die Berücksichtigung molekularer Marker umfassen, welche zusätzliche Information über das patientenindividuell Tumorverhalten liefern.

4.6 Erfahrungen im klinischen Einsatz von NI-RADS in der Tumornachsorge des OSCC

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit und der in 4.2 zusammengefassten publizierten Studien, wurde NI-RADS 2021 in die Tumornachsorge des OSCC an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Klinik für Radiologie an der Charité integriert. Neben der prosaischen Befunderstellung von radiologischen Untersuchungen, welche im Rahmen der OSCC-Tumornachsorge durchgeführt werden, erfolgt zusätzlich die NI-RADS Klassifizierung für die Primär- und Halsregion. Die von 2021- 2023 gemachten klinischen Erfahrungen in der Patientenversorgung im Rahmen der Tumornachsorge des OSCC bestätigen die in 4.4 zusammengefasste vereinfachte Interdisziplinarität und Argumentationsgrundlage bezüglich der Maßnahmenfindung bei verdächtigen radiologischen Untersuchungsbefunden.

5. Schlussfolgerungen

Die Anwendung von NI-RADS weist eine hohe Trennschärfe bei der radiologischen Rezidivdiagnostik des OSCC in der KM-CT und KM-MRT für die Primär- und Halsregion auf. Die in dieser Arbeit zusammengefassten experimentellen Forschungsergebnisse unterstützen die klinische Implementierung von NI-RADS in der Tumornachsorge des OSCC. Neben der hohen Trennschärfe bei der Rezidivdiagnostik, spricht für den klinischen Einsatz von NI-RADS, dass durch die standardisierte Befundung und die Kategorisierung analog zum Tumorrezidivrisiko patientenspezifische diagnostische und therapeutische Maßnahmen abgeleitet werden können. Neben einer verbesserten Interdisziplinarität bei der Tumornachsorge von KHT, ist die durch die Standardisierung erreichte höhere Vergleichbarkeit eine wichtige Grundvoraussetzung für mehr wissenschaftlicher Evidenz in der radiologischen Rezidivdiagnostik. NI-RADS sollte dabei kontinuierlich durch wissenschaftliche Studien weiterentwickelt werden, um die Tumorrezidivdiagnostik und damit das medizinische *Outcome* des OSCC zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. LeHew, C.W.; Weatherspoon, D.J.; Peterson, C.E.; Goben, A.; Reitmajer, K.; Sroussi, H.; Kaste, L.M. The Health System and Policy Implications of Changing Epidemiology for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers in the United States from 1995 to 2016. *Epidemiol Rev* **2017**, *39*, 132–147, doi:10.1093/epirev/mxw001.
2. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **2021**, *71*, 209–249, doi:10.3322/caac.21660.
3. Montero, P.H.; Patel, S.G. Cancer of the Oral Cavity. *Surg Oncol Clin N Am* **2015**, *24*, 491–508, doi:10.1016/j.soc.2015.03.006.
4. Llewellyn, C.D.; Johnson, N.W.; Warnakulasuriya, K.A.A.S. Risk Factors for Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity in Young People — a Comprehensive Literature Review. *Oral Oncol* **2001**, *37*, 401–418, doi:https://doi.org/10.1016/S1368-8375(00)00135-4.
5. Chamoli, A.; Gosavi, A.S.; Shirwadkar, U.P.; Wangdale, K. V; Behera, S.K.; Kurrey, N.K.; Kalia, K.; Mandoli, A. Overview of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: Risk Factors, Mechanisms, and Diagnostics. *Oral Oncol* **2021**, *121*, 105451, doi:https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451.
6. Bewley, A.F.; Farwell, D.G. Oral Leukoplakia and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Clin Dermatol* **2017**, *35*, 461–467, doi:https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.008.
7. AWMF S3-Leitlinie Diagnostik Und Therapie Des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.01 (Konsultationsfassung). *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), AWMF Registernummer: 007/100OL* **2019**, *01*, 1–154.
8. Johnson, D.E.; Burtness, B.; Leemans, C.R.; Lui, V.W.Y.; Bauman, J.E.; Grandis, J.R. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* **2020**, *6*, 92, doi:10.1038/s41572-020-00224-3.
9. Ghantous, Y.; Nashef, A.; Sidransky, D.; Abdelraziq, M.; Alkeesh, K.; Araidy, S.; Koch, W.; Brait, M.; Abu El-Naaj, I. Clinical and Prognostic Significance of the Eighth Edition Oral Cancer Staging System. *Cancers (Basel)* **2022**, *14*, 4632, doi:10.3390/cancers14194632.

10. Brands, M.T.; Brennan, P.A.; Verbeek, A.L.M.; Merkx, M.A.W.; Geurts, S.M.E. Follow-up after Curative Treatment for Oral Squamous Cell Carcinoma. A Critical Appraisal of the Guidelines and a Review of the Literature. *European Journal of Surgical Oncology* **2018**, *44*, 559–565, doi:10.1016/j.ejso.2018.01.004.
11. Zaroni, D.K.; Montero, P.H.; Migliacci, J.C.; Shah, J.P.; Wong, R.J.; Ganly, I.; Patel, S.G. Survival Outcomes after Treatment of Cancer of the Oral Cavity (1985-2015). *Oral Oncol* **2019**, *90*, 115–121, doi:10.1016/j.oraloncology.2019.02.001.
12. D'Cruz, A.K.; Vaish, R.; Kapre, N.; Dandekar, M.; Gupta, S.; Hawaldar, R.; Agarwal, J.P.; Pantvaidya, G.; Chaukar, D.; Deshmukh, A.; et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *New England Journal of Medicine* **2015**, *373*, 521–529, doi:10.1056/nejmoa1506007.
13. Rendenbach, C.; Hölterhoff, N.; Hischke, S.; Kreutzer, K.; Smeets, R.; Assaf, A.T.; Heiland, M.; Wikner, J. Free Flap Surgery in Europe: An Interdisciplinary Survey. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2018**, *47*, 676–682, doi:10.1016/j.ijom.2017.11.013.
14. Kao, H.F.; Lou, P.J. Immune Checkpoint Inhibitors for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Current Landscape and Future Directions. *Head Neck* **2019**, *41*, 4–18, doi:10.1002/hed.25930.
15. Marcar, L.; Bardhan, K.; Gheorghiu, L.; Dinkelborg, P.; Pfäffle, H.; Liu, Q.; Wang, M.; Piotrowska, Z.; Sequist, L. V.; Borgmann, K.; et al. Acquired Resistance of EGFR-Mutated Lung Cancer to Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Promotes PARP Inhibitor Sensitivity. *Cell Rep* **2019**, *27*, 3422-3432.e4, doi:10.1016/j.celrep.2019.05.058.
16. Goodwin, W.J. Salvage Surgery for Patients with Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: When Do the Ends Justify the Means? *Laryngoscope* **2000**, *110*, 1–18, doi:10.1097/00005537-200003001-00001.
17. Richey, L.M.; Shores, C.G.; George, J.; Lee, S.; Couch, M.J.; Sutton, D.K.; Weisler, M.C. The Effectiveness of Salvage Surgery after the Failure of Primary Concomitant Chemoradiation in Head and Neck Cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* **2007**, *136*, 98–103, doi:10.1016/j.otohns.2006.06.1267.
18. Elsholtz, F.H.J.; Erxleben, C.; Bauknecht, H.C.; Dinkelborg, P.; Kreutzer, K.; Hamm, B.; Niehues, S.M. Reliability of NI-RADS Criteria in the Interpretation of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Considering the Potential Role of Diffusion-Weighted Imaging. *Eur Radiol* **2021**, *31*, 6295–6304, doi:10.1007/s00330-021-07693-4.

19. Manikantan, K.; Khode, S.; Dwivedi, R.C.; Palav, R.; Nutting, C.M.; Rhys-Evans, P.; Harrington, K.J.; Kazi, R. Making Sense of Post-Treatment Surveillance in Head and Neck Cancer: When and What of Follow-Up. *Cancer Treat Rev* **2009**, *35*, 744–753, doi:10.1016/j.ctrv.2009.08.007.
20. Syed, F.; Spector, M.E.; Cornelius, R.; Srinivasan, A. Head and Neck Reconstructive Surgery: What the Radiologist Needs to Know. *Eur Radiol* **2016**, *26*, 3345–3352, doi:10.1007/s00330-015-4184-3.
21. Nekhlyudov, L.; Lacchetti, C.; Davis, N.B.; Garvey, T.Q.; Goldstein, D.P.; Nunnink, J.C.; Ninfea, J.I.R.; Salner, A.L.; Salz, T.; Siu, L.L. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Cancer Society Guideline. *J Clin Oncol* **2017**, *35*, 1606–1621, doi:10.1200/JCO.2016.71.8478.
22. Aiken, A.H.; Farley, A.; Bagnon, K.L.; Corey, A.; El-Deiry, M.; Duszak, R.; Beitler, J.; Hudgins, P.A. Implementation of a Novel Surveillance Template for Head and Neck Cancer: Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS). *J Am Coll Radiol* **2016**, *13*, 743-746.e1, doi:10.1016/j.jacr.2015.09.032.
23. Aiken, A.H.; Hudgins, P.A. Neck Imaging Reporting and Data System. *Magn Reson Imaging Clin N Am* **2018**, *26*, 51–62, doi:10.1016/j.mric.2017.08.004.
24. Aiken, A.H.; Rath, T.J.; Anzai, Y.; Branstetter, B.F.; Hoang, J.K.; Wiggins, R.H.; Juliano, A.F.; Glastonbury, C.; Phillips, C.D.; Brown, R.; et al. ACR Neck Imaging Reporting and Data Systems (NI-RADS): A White Paper of the ACR NI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* **2018**, *15*, 1097–1108, doi:10.1016/j.jacr.2018.05.006.
25. D’Orsi, C.J.; Kopans, D.B. Mammography Interpretation: The BI-RADS Method. *Am Fam Physician* 1997, *55*, 1548-1550,1552.
26. An, J.Y.; Unsdorfer, K.M.L.; Weinreb, J.C. BI-RADS, C-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, Lung-RADS, NI-RADS, O-RADS, PI-RADS, TI-RADS: Reporting and Data Systems. *Radiographics* **2019**, *39*, 1435–1436, doi:10.1148/rg.2019190087.
27. Juliano, A.F.; Aiken, A.H. NI-RADS for Head and Neck Cancer Surveillance Imaging: What, Why, and How. *Cancer Cytopathol* **2020**, *128*, 166–170, doi:10.1002/cncy.22214.
28. Dinkelborg, P.; Ro, S.R.; Shnayien, S.; Schaafs, L.A.; Koerdt, S.; Kreutzer, K.; Heiland, M.; Hamm, B.; Elsholtz, F.H.J. Retrospective Evaluation of NI-RADS for Detecting Postsurgical Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma on Surveillance

- CT or MRI. *American Journal of Roentgenology* **2021**, *217*, 198–206, doi:10.2214/AJR.20.24209.
29. Schmidt, R.C. Managing Delphi Surveys Using Nonparametric Statistical Techniques*. *Decision Sciences* **1997**, *28*, 763–774, doi:https://doi.org/10.1111/j.1540-5915.1997.tb01330.x.
30. Dodd, G.D. 3rd; Allen, B.J.; Birzniek, D.; Boland, G.W.; Brink, J.A.; Dreyer, K.J.; Khandheria, P.; Kruskal, J.B.; Ricci, P.; Seibert, J.A.; et al. Reengineering the Radiology Enterprise: A Summary of the 2014 Intersociety Committee Summer Conference. *J Am Coll Radiol* **2015**, *12*, 228–234.
31. Krieger, D.A.; Hudgins, P.A.; Nayak, G.K.; Baugnon, K.L.; Corey, A.S.; Patel, M.R.; Beitler, J.J.; Saba, N.F.; Liu, Y.; Aiken, A.H. Initial Performance of NI-RADS to Predict Residual or Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol* **2017**, *38*, 1193–1199, doi:10.3174/ajnr.A5157.
32. Aiken, A.H.; Rath, T.J.; Anzai, Y.; Branstetter, B.F.; Hoang, J.K.; Wiggins, R.H.; Juliano, A.F.; Glastonbury, C.; Phillips, C.D.; Brown, R.; et al. ACR Neck Imaging Reporting and Data Systems (NI-RADS): A White Paper of the ACR NI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology* **2018**, *15*, 1097–1108, doi:10.1016/j.jacr.2018.05.006.
33. Hsu, D.; Juliano, A.F. Neck Imaging Reporting and Data System: Principles and Implementation. *Neuroimaging Clin N Am* **2020**, *30*, 369–377, doi:https://doi.org/10.1016/j.nic.2020.05.001.
34. Wangaryattawanich, P.; Branstetter, B.F. 4th; Hughes, M.; Clump, D.A. 2nd; Heron, D.E.; Rath, T.J. Negative Predictive Value of NI-RADS Category 2 in the First Post-treatment FDG-PET/CT in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol* **2018**, *39*, 1884–1888, doi:10.3174/ajnr.A5767.
35. Hsu, D.; Chokshi, F.H.; Hudgins, P.A.; Kundu, S.; Beitler, J.J.; Patel, M.R.; Aiken, A.H. Predictive Value of First Posttreatment Imaging Using Standardized Reporting in Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2019**, *161*, 978–985, doi:10.1177/0194599819865235.
36. Zhong, J.; Sundersingh, M.; Dyker, K.; Currie, S.; Vaidyanathan, S.; Prestwich, R.; Scarsbrook, A. Post-Treatment FDG PET-CT in Head and Neck Carcinoma: Comparative Analysis of 4 Qualitative Interpretative Criteria in a Large Patient Cohort. *Sci Rep* **2020**, *10*, doi:10.1038/s41598-020-60739-3.

37. Hsu, D.; Rath, T.J.; Branstetter, B.F.; Anzai, Y.; Phillips, C.D.; Juliano, A.F.; Mosier, K.M.; Bazylewicz, M.P.; Poliashenko, S.M.; Kulzer, M.H.; et al. Interrater Reliability of NI-RADS on Posttreatment PET/ Contrast-Enhanced Ct Scans in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Radiol Imaging Cancer* **2021**, *3*, doi:10.1148/rycan.2021200131.
38. Paul, S.; Gupta, T.; Purandare, N.; Joshi, K.; Ghosh-Laskar, S.; Budrukkar, A.; Swain, M.; Sinha, S.; Kumar, A.; Joshi, A.; et al. Diagnostic Performance of Response Assessment FDG-PET/CECT in HNSCC Treated With Definitive Radio(Chemo)Therapy Using NI-RADS. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* **2023**, *169*, 938–947, doi:https://doi.org/10.1002/ohn.305.
39. Mahajan, A.; Unde, H.; Sable, N.P.; Shukla, S.; Vaish, R.; Patil, V.; Agarwal, U.; Agrawal, A.; Noronha, V.; Joshi, A.; et al. Response Assessment of Post-Treatment Head and Neck Cancers to Determine Further Management Using NI-RADS (Neck Imaging Reporting and Data System): A Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Front Oncol* **2023**, *13*, doi:10.3389/fonc.2023.1200366.
40. Ashour, M.M.; Darwish, E.A.F.; Fahiem, R.M.; Abdelaziz, T.T. MRI Posttreatment Surveillance for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Proposed MR NI-RADS Criteria. *American Journal of Neuroradiology* **2021**, *42*, 1123–1129, doi:10.3174/ajnr.A7058.
41. Jajodia, A.; Mandal, G.; Yadav, V.; Khoda, J.; Goyal, J.; Pasricha, S.; Puri, S.; Dewan, A. Adding MR Diffusion Imaging and T2 Signal Intensity to Neck Imaging Reporting and Data System Categories 2 and 3 in Primary Sites of Postsurgical Oral Cavity Carcinoma Provides Incremental Diagnostic Value. *American Journal of Neuroradiology* **2022**, *43*, 1018–1023, doi:10.3174/ajnr.A7553.
42. Li W, Sun Y, Shang W, Xu H, Zhang H, Lu F. Diagnostic Accuracy of NI-RADS for Prediction of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiol Med*. 2024 Jan;129(1):70-79. Doi: 10.1007/S11547-023-01742-2. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37904037.
43. Baba, A.; Kurokawa, R.; Kurokawa, M.; Yanagisawa, T.; Srinivasan, A. Performance of Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS) for Diagnosis of Recurrence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology* **2023**, *44*, 1184, doi:10.3174/ajnr.A7992.

44. Bunch, P.M.; Meegalla, N.T.; Abualruz, A.-R.; Frizzell, B.A.; Patwa, H.S.; Porosnicu, M.; Williams III, D.W.; Aiken, A.H.; Hughes, R.T. Initial Referring Physician and Radiologist Experience with Neck Imaging Reporting and Data System. *Laryngoscope* **2022**, *132*, 349–355, doi:<https://doi.org/10.1002/lary.29765>.
45. Elsholtz, F.H.J.; Ro, S.R.; Shnayien, S.; Erxleben, C.; Bauknecht, H.C.; Lenk, J.; Schaafs, L.A.; Hamm, B.; Niehues, S.M. Inter- And Intra-reader Agreement of NI-RADS in the Interpretation of Surveillance Contrast-Enhanced CT after Treatment of Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Neuroradiology* **2020**, *41*, 859–865, doi:[10.3174/AJNR.A6529](https://doi.org/10.3174/AJNR.A6529).
46. Elsholtz, F.H.J.; Ro, S.-R.; Shnayien, S.; Dinkelborg, P.; Hamm, B.; Schaafs, L.-A. Impact of Double Reading on NI-RADS Diagnostic Accuracy in Reporting Oral Squamous Cell Carcinoma Surveillance Imaging – a Single-Center Study. *Dentomaxillofacial Radiology* **2022**, *51*, doi:[10.1259/dmfr.20210168](https://doi.org/10.1259/dmfr.20210168).
47. Murdoch, M.; Simon, A.B.; Polusny, M.A.; Bangerter, A.K.; Grill, J.P.; Noorbaloochi, S.; Partin, M.R. Impact of Different Privacy Conditions and Incentives on Survey Response Rate, Participant Representativeness, and Disclosure of Sensitive Information: A Randomized Controlled Trial. *BMC Med Res Methodol* **2014**, *14*, 90, doi:[10.1186/1471-2288-14-90](https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-90).
48. Lippman, S.M.; Spitz, M.; Trizna, Z.; Benner, S.E.; Hong, W.K. Epidemiology, Biology, and Chemoprevention of Aerodigestive Cancer. *Cancer* **1994**, *74*, 2719–2725, doi:[10.1002/1097-0142\(19941101\)74:9+<2719::aid-cnrcr2820741822>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19941101)74:9+<2719::aid-cnrcr2820741822>3.0.co;2-n).
49. Chung, M.S.; Choi, Y.J.; Kim, S.O.; Lee, Y.S.; Hong, J.Y.; Lee, J.H.; Baek, J.H. A Scoring System for Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Neuroradiology* **2019**, *40*, 1049–1054, doi:[10.3174/ajnr.A6066](https://doi.org/10.3174/ajnr.A6066).

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Dr. med. Patrick Dinkelborg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Evaluation des Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS) in der radiologischen Rezidivdiagnostik des oralen Plattenepithelkarzinoms* (engl. *Evaluation of Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS) for detecting postsurgical recurrence of oral squamous cell carcinoma on surveillance imaging*) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

An der folgenden Publikation:

Dinkelborg, P.; Ro, S.R.; Shnayien, S.; Schaafs, L.A.; Koerdt, S.; Kreutzer, K.; Heiland, M.; Hamm, B.; Elsholtz, F.H.J. Retrospective Evaluation of NI-RADS for Detecting Postsurgical Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma on Surveillance CT or MRI. *American Journal of Roentgenology* **2021**, *217*, 198–206, doi:10.2214/AJR.20.24209.

Habe ich, Dr. med. Patrick Dinkelborg, die wissenschaftliche Fragestellung gemeinsam mit meinen Ko-Autoren erstellt und mit dem Letztautor Herrn Dr. Fabian Elsholtz die detaillierte Studienplanung übernommen. Die Erstellung der klinischen Datentabelle entsprechend der Einschlusskriterien ist durch mich erstellt worden. Hieraus ist in der o.g. Publikation die Tabelle 1 und 3 von mir gefertigt worden. Die zusammengetragenen klinischen Daten sind zudem Grundlage für den wissenschaftlichen Ergebnisteil der Publikation. Das Manuskript der wissenschaftlichen Veröffentlichung ist in Kooperation mit Herrn Dr. Fabian Elsholtz entstanden. Hierbei habe ich hauptanteilig *Abstract*, Einleitung, Methodik sowie den Ergebnisteil verfasst. Die Diskussion sowie die Abbildungen 4, 5 und 6 sind in Kooperation mit Herrn Dr. Fabian Elsholtz entstanden. Wissenschaftliche Rückfragen des *American Journal of Roentgenology* im Rahmen des *Review*-Prozesses sind kooperativ mit Herrn Dr. Fabian Elsholtz bearbeitete worden mit gemeinsamer Umsetzung der Änderungswünsche sowie der Kommunikation mit dem Journal.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation

Dinkelborg, P.; Ro, S.R.; Shnayien, S.; Schaafs, L.A.; Koerdt, S.; Kreutzer, K.; Heiland, M.; Hamm, B.; Elsholtz, F.H.J. Retrospective Evaluation of NI-RADS for Detecting Postsurgical Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma on Surveillance CT or MRI. *American Journal of Roentgenology* **2021**, *217*, 198–206, <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24209>

Lebenslauf

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

Publikationen

Elsholtz, F.H.J.; Ro, S.-R.; Shnayien, S.; Dinkelborg, P.; Hamm, B.; Schaafs, L.-A. **Impact of Double Reading on NI-RADS Diagnostic Accuracy in Reporting Oral Squamous Cell Carcinoma Surveillance Imaging – a Single-Center Study.** Dentomaxillofacial Radiology **2022**, 51, doi:10.1259/dmfr.20210168. Impact factor 2022 3.3

Dinkelborg, Patrick H; Amler, Anna-Klara; Schlauch, Domenic; Spinnen, Jacob; Stich, Stefan; Lauster, Roland; Sittinger, Michael; Nahles, Susanne; Heiland, Max; Kloke, Lutz; Rendenbach, Carsten; Beck-Broichsitter, Benedicta; Dehne, Tilo, **Comparison of the Translational Potential of Human Mesenchymal Progenitor Cells from Different Bone Entities for Autologous 3D Bioprinted Bone Grafts.** Int J Mol Sci. 2021;22(2) Impact factor 2022 5.6

Dinkelborg, P.; Ro, S.R.; Shnayien, S.; Schaafs, L.A.; Koerdt, S.; Kreutzer, K.; Heiland, M.; Hamm, B.; Elsholtz, F.H.J. **Retrospective Evaluation of NI-RADS for Detecting Postsurgical Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma on Surveillance CT or MRI.** American Journal of Roentgenology **2021**, 217, 198–206, doi:10.2214/AJR.20.24209. Impact factor 2022 5.0

Elsholtz, F.H.J.; Erxleben, C.; Bauknecht, H.C.; Dinkelborg, P.; Kreutzer, K.; Hamm, B.; Niehues, S.M. **Reliability of NI-RADS Criteria in the Interpretation of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Considering the Potential Role of Diffusion-Weighted Imaging.** Eur Radiol **2021**, 31, 6295–6304, doi:10.1007/s00330-021-07693-4. Impact factor 2022 5.5

Dinkelborg P., M. Wang, L. Gheorghiu, J. M. Gurski, T. S. Hong, C. H. Benes, D. Juric, R. B. Jimenez, K. Borgmann, H. Willers **”A common Chk1 dependent phenotype of DNA double-strand break suppression in two distinct radioresistant cancer types”** Breast Cancer Research & Treatment (2019) Impact factor 2022 4.4

Marcar L., K. Bardhan, L. Gheorghiu, P. Dinkelborg, H. Pfäffle, Q. Liu, M. Wang, L. V. Sequist, K. Borgmann, J. E. Settleman, J. A. Engelman, A. N. Hata, H. Willers **„Acquired Resistance of EGFR-Mutated Lung Cancer to Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Promotes PARP Inhibitor Sensitivity“** Cell Rep. 2019 Jun 18; 27(12): 3422–3432.e4., doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.058, Impact factor 2022 8.8

Grassberger, C., P. Dinkelborg, A. McNamara, J. P. Schuemann, S. J. McMahon, H. Willers, H. Paganetti, and M. Wang. **”Digital Holographic Microscopy for Nanoscale Dose Calculation and Assessing Gold Nanoparticle Uptake in Live Cells.”** International journal of radiation oncology, biology, physics 96, no. 2S (2016): S169. Impact factor 2022 7.0

Rice S., Dinkelborg P., **”A Novel Minimally Invasive Percutaneous Embolization Treatment Of A Bronchobiliary Fistula”** Advanced Interventional Managing Symposium, November 13-16, 2017

Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Chef und Doktorvater Herrn Professor Dr. Dr. Max Heiland für die bedingungslose Unterstützung meiner Arbeit. Für Ihre Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Entwicklung und Ihrem Interesse an meinem persönlichen Werdegang bin ich Ihnen sehr dankbar.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Oberärzten für die wissenschaftliche Anleitung sowie meiner operativen Weiterbildung. Insbesondere möchte ich hier, Herrn Dr. Dr. Steffen Koerdt, für die exzellente und zuvorkommende Betreuung meiner Arbeit danken.

Mein besonders großer Dank gilt Herrn Dr. Fabian Elsholtz sowie der Klinik für Radiologie für die konstruktive fächerübergreifende Zusammenarbeit. Für die jederzeit gewährte Diskussionsbereitschaft, die bis heute anhält, deiner wissenschaftlichen Anleitung und umgehend konstruktive Kritik bin ich Dir zutiefst dankbar!

Ein herzlicher Dank geht an meine Kolleg:innen und an die gesamte Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie für die freundliche Aufnahme und angenehme Arbeitsatmosphäre. Die gegenseitige Unterstützung und der Teamgeist haben mich stets sehr beeindruckt und motiviert und ich freue mich sehr über die entstandenen Freundschaften.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken, die mir stets den Rücken gestärkt haben. Euer Verständnis und die bedingungslose Unterstützung bedeuten mir so viel!