

# **Diplomarbeit**

**Der Einfluss der perineuralen Invasion (PNI) auf das Überleben bei  
Plattenepithelkarzinomen im Kopf-/Halsbereich:  
Eine systematische Review  
und Metaanalyse.**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der Zahnheilkunde (Dr.med.dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Wien**

ausgeführt am Institut für Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie

unter der Anleitung von

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dr. Christos Perisanidis, PhD

und Dr. med. univ. Emre Celep

eingereicht von

Simon Moser

(01342555)

Ort, Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_



## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die hier vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, und diese ausschließlich das Produkt eigener geistiger Arbeit darstellt. Des Weiteren versichere ich, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht zu haben.

*Für Mama & Tata*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung Deutsch</b> .....	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Vorwort</b> .....	<b>8</b>
<b>4.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>9</b>
4.1	Hintergrund und Epidemiologie des oralen Plattenepithelkarzinoms .....	9
4.2	Topographie.....	10
4.3	Ätiologie und Präkanzerosen .....	11
4.4	Risikofaktoren und Prävention .....	16
4.5	Klassifikation, Staging und Grading .....	18
4.6	Diagnostik und klinische Symptomatik.....	22
4.7	Therapieansätze und Prognose .....	25
4.8	Die perineurale Invasion (PNI) .....	26
4.8.1	Bedeutung und Anatomie .....	26
4.8.2	Pathogenese .....	28
4.8.3	Symptomatik .....	29
4.8.4	Diagnostik.....	29
4.8.5	Therapie.....	31
<b>5.</b>	<b>Fragestellung und Einführung in die Metaanalyse</b> .....	<b>32</b>
<b>6.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>35</b>
6.1	Studienselektion und Suchstrategie .....	35
6.2	Datenerhebung .....	36
6.3	Primäre und sekundäre Endpunkte .....	37
6.4	Quality Assessment .....	38
6.5	Statistische Analyse.....	39
6.5.1	Auswertung .....	39
6.5.2	Forest Plots – Interpretation .....	40
<b>7.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>42</b>
7.1	Selektionsprozess und PRISMA Flow-Diagramm .....	42
7.2	Eigenschaften der eingeschlossenen Studien und Quality assessment.....	44
7.3	Pooled Hazard Ratios, Forest plots und Funnel plots .....	47
<b>8.</b>	<b>Diskussion und Schlussfolgerung</b> .....	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>77</b>
10.1	Abbildungsverzeichnis .....	77
10.2	Tabellenverzeichnis .....	77
10.3	Abkürzungsverzeichnis .....	78
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>80</b>

*Um den Textfluss nicht zu stören wurden personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Frauen und Männer beziehen, generell nur in maskuliner Form wiedergegeben.*

# 1. Zusammenfassung Deutsch

Hintergrund: Plattenepithelkarzinome im Kopf-/Halsbereich stellen die sechsthäufigsten Malignome weltweit dar. Bisher gibt es allerdings noch keine aussagekräftigen prognostischen und prädiktiven Marker, die derzeitige Studienlage fällt sehr heterogen aus. Das Ziel dieser Arbeit war es, alle bisher vorhandenen Studien, die den Einfluss der perineuralen Invasion (PNI) auf das Überleben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-/Halsbereich (HNSCC) wiedergeben, in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zusammenzufassen und gemeinsam auszuwerten. Die festgelegte Nullhypothese lautet: Die PNI hat keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Material und Methoden: Wir durchsuchten die Datenbanken Medline (PubMed und OVID), Embase und der Cochrane Database of systematic reviews nach Studien, welche den Einfluss der PNI auf das Gesamtüberleben (OS), dem krankheitsfreien Überleben (DFS), der loko-regionären Kontrolle (LRC), der lokalen Kontrolle (LC), der regionalen Kontrolle (RC), dem krankheitsspezifischen Überleben (CSS/DSS) untersuchten und das Ergebnis mittels Hazard Ratio (HR) bzw. Kaplan-Meier-Kurven darstellten.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 76 Studien, 78 Kohorten und ein Gesamtkollektiv von 20769 HNSCC-Patienten, von welchen 4803 (23,1 %) Patienten PNI positiv waren, in die metaanalytische Untersuchung integriert und ausgewertet. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der PNI und allen untersuchten Überlebensparametern: OS (Hazard Ratio [HR] 1,694 [95% Konfidenzintervall: 1,497-1,918]  $p < 0,004$ ), DFS [HR] 1,910 [KI: 1,644-2,218]  $p < 0,001$ ), DSS [HR] 1,896 [KI: 1,570-2,291]  $p < 0,001$ ), LRC/LC/RC [HR] 2,305 [KI: 1,666-3,190]  $p < 0,001$ ). Die Nullhypothese konnte demzufolge verworfen werden.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen, dass eine positive PNI mit einem verschlechterten Überleben korreliert, somit als prognostischer und prädiktiver Tumormarker verwendet werden kann. Zukünftige Studien und eine erhöhte Forschungsaktivität sind allerdings erforderlich, um eine noch bessere Datenlage hervorzubringen und unsere Ergebnisse zu untermauern.

## 2. Abstract

Background: Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) are the sixth most common malignancies worldwide. However, there are no meaningful prognostic and predictive tumor markers yet and the current study situation is very heterogeneous. The aim of this work was to summarize and statistically evaluate all previous studies that describe the influence of perineural invasion (PNI) on survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma in a systematic review and meta-analysis. The established null hypothesis is: PNI has no impact on patient survival.

Material and methods: We searched Medline (PubMed and OVID), Embase and the Cochrane Database of systematic reviews to identify studies assessing the influence of Perineural invasion (PNI) on either Overall Survival (OS), Disease Free Survival (DFS), Locoregional Control (LRC), Local Control (LC), Regional Control (RC), Cancer Specific Survival (CSS) or Disease Specific Survival (DSS) and illustrated the results using Hazard Ratio (HR) and/or Kaplan-Meier-curves.

Results: Overall, 76 studies, 78 cohorts and a total population of 20769 HNSCC-patients, of which 4803 (23,1%) were PNI positive, were integrated and evaluated in the meta-analytical investigation. PNI was shown to be significantly associated with all examined survival parameters: OS (Hazard Ratio [HR] 1,694 [95% confidence interval: 1,497-1,918]  $p = <0,004$ ), DFS (HR 1,910 [CI: 1,644-2,218]  $p = <0,001$ ), DSS (HR 1,896 [CI: 1,570-2,291]  $p = <0,001$ ), LRC/LC/RC (HR 2,305 [CI: 1,666-3,190]  $p = <0,001$ ). The null hypothesis could therefore be rejected.

Discussion: The results show that a positive PNI correlates with a deteriorated survival and can therefore be used as a prognostic and predictive tumor marker. Future studies and increased research activity are, however, necessary to produce even better data and to corroborate our results.

### 3. Vorwort

Der Mund – mitsamt seines Cavums – und seine Umgebung ist einer der prägnantesten und ausdrucksreichsten Region des menschlichen Körpers. Funktionell, im Sinne von Artikulation, Geschmack, Atmung, Nahrungsaufnahme – und Verdauung, als auch affektiv und ästhetisch, hat wohl kaum ein anderes Organ eine so hohe Darbietung.

In genau diesem, der Umwelt exponierten Bereich, kann es eine Vielzahl von Veränderungen in Bezug auf die Oberflächenbeschaffenheit kommen. Während manche Veränderungen unbedenklich sind, können andere eine Vorstufe bzw. eine benigne und oder maligne Neubildung darstellen.

Eine Neubildung versteht eine Bildung von Körpergewebe welche physiologisch oder auch autonom vonstattengehen kann. Autonom wachsende Tumoren können in eine benigne (= gutartig) und eine maligne (= bösartig) Variante unterschieden werden. Die häufigste vorherrschende maligne Entität in der Region der Mundhöhle, stellt das Plattenepithelkarzinom (engl. SCC – squamous cell carcinoma) dar. Einer Früherkennung kommt große Bedeutung zu. Somit wird dem Zahnarzt und dem Personal im stomatologischen Bereich eine wichtige und verantwortungsvolle Rolle übertragen. Eine regelmäßige und eingehende stomatologische Untersuchung der Schleimhäute stellt eine einfache und schnelle Methode der zahnärztlichen Tätigkeit dar, die im Rahmen der Früherkennung und Prävention von malignen oder prämaligen Veränderungen der Mundschleimhaut eine Rolle von hoher Wichtigkeit einnimmt.

Verschiedenste Faktoren können einen Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen haben, unter anderem die sog. perineurale Invasion (PNI). Als perineurale Invasion bzw. Infiltration wird der Prozess des Tumorbefalls von Nerven bezeichnet. Im Folgenden werden Ergebnisse unserer Meta-Analyse zum Thema „Der Einfluss der perineuralen Invasion auf das Überleben bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-/Hals-Bereich“ dargestellt. Derzeit gibt es noch keinen gesicherten Indikator bzw. Tumormarker, welcher eine Aussage über das Vorliegen, den Verlauf und die Prognose über das genannte Plattenepithelkarzinom ermöglicht.



## 4. Einleitung

### 4.1 Hintergrund und Epidemiologie des oralen Plattenepithelkarzinoms

Nach kardiovaskulären und infektiös/parasitären Erkrankungen stellen Krebserkrankungen derzeit die dritthäufigste Todesursache weltweit dar (1). Rund 5 % aller Tumoren treten im Kopf-/Halsbereich auf, fast die Hälfte davon in der Mundhöhle (2).

Insgesamt gesehen reihen sich Tumoren im Kopf-/Halsbereich an siebter Stelle beim maskulinen Geschlecht und an zwölfter Stelle beim femininen, gemessen an der Anzahl der Todesfälle weltweit (1).

Auch geographisch-kulturelle Faktoren sind beschrieben worden, so findet man in Asien die mit Abstand höchste Inzidenz. Gemessen an den am häufigsten zum Tode führenden Malignomen rangieren jene des Kopf-/Halsbereiches in Südostasien bei Männern an zweiter Stelle und bei Frauen an dritter Stelle (1).

Auch gibt es zwischen westlichen Industriestaaten und Entwicklungsländern einen Unterschied bezüglich der Inzidenz und Mortalität. Demnach beträgt die jährliche Inzidenz in Industriestaaten 22,4/100.000, in den weniger entwickelten Ländern 18,2/100.000. Die jährliche Mortalität beträgt in westlichen Industriestaaten 8,4/100.000 im Gegensatz zu 11,8/100.000 in Entwicklungsländern. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in den Entwicklungsländern die Tumoren meist in einem späteren Stadium diagnostiziert werden und zudem der Zugang zu adäquater Therapie häufig nicht gegeben ist (3). Trotz intensiver Forschung in dem genannten Gebiet steigt sowohl die Anzahl der Neuerkrankungen als auch die 5-Jahres-Überlebensrate, die in vielen Untersuchungen bei über 50 % liegt, jährlich (4).

Österreich wies im Jahre 2015 15 Neuerkrankungen und sechs Todesfälle/100.000 Personen auf (5).

Besonders markant sind die geschlechtsspezifischen Unterschiede. Männer sind 2-3x häufiger betroffen als Frauen, was auch durch die Anzahl der Neuerkrankungen in Österreich im Jahre 2015 bekräftigt wird. Insgesamt waren 2015 933 Männer und 350 Frauen von einem Malignom im Kopf-/Halsbereich betroffen (3,5).

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Männern 57,5 Jahre, bei Frauen 63 Jahre (6).

Mit über 85 % der Malignome im Kopf-/Halsbereich machen Plattenepithelkarzinome den größten Anteil aus (7–11). Das orale Plattenepithelkarzinom (engl. oral squamous cell carcinoma, OSCC) gilt mit weltweit über 500.000 neuen Fällen per annum als die insgesamt sechsthäufigste Krebsart (12).

## 4.2 Topographie

Spricht man von Malignomen im Kopf-/Halsbereich, so werden all jene Tumoren inkludiert, welche sich im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes und des Gesichts befinden. Während die Mundhöhle, mitsamt Wangen, Lippen, Zunge, Gingiva, Alveolarkamm, harter Gaumen und das Trigonum retromolare den zentralen Teil bildet, gehören auch Naso-, Oro-, Hypopharynx und Larynx, die Nase und Nasennebenhöhlen sowie Speicheldrüsen und die Schilddrüse zum Kopf-/Halsbereich (13).

Eine Möglichkeit der exakten Topographie eines Malignoms im Kopf-/Halsbereich stellt das sogenannte ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), dar.

Hierbei handelt es sich um ein weltweit anerkanntes Klassifikationssystem für medizinische Diagnosen, herausgegeben von der WHO (World Health Organisation). Kapitel II des ICD widmet sich bösartigen Neubildungen. Jeder Lokalisation im Kopf-/Halsbereich wird ein Code (von C00-C14) zugeteilt, wodurch eine genaue Lokalisation ermöglicht wird. Zusätzlich gibt es für jeden Code Unterpunkte (14):

- C00 Bösartige Neubildung der Lippe
- C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02 Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03 Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04 Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05 Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06 Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C07 Bösartige Neubildung der Parotis
- C08 Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der großen Speicheldrüsen

- C09 Bösartige Neubildung der Tonsillen
- C10 Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C11 Bösartige Neubildung des Nasopharynx
- C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis
- C13 Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14 Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx

Meist gestaltet sich die Zuteilung zu einer exakten Lokalisation recht komplex, da das Wachstum häufig invasiv und grenzüberschreitend verläuft. Auch wenn Mundhöhlenkarzinome im Bereich der Mundschleimhaut ubiquitär vorkommen können, sind einige Prädilektionsstellen bekannt.

In Industriestaaten treten Plattenepithelkarzinome am häufigsten im vorderen Teil der Zunge und im Mundboden auf, bedingt durch Hauptrisikofaktoren wie übermäßiger Alkoholgenuss, Tabakkonsum und schlechter Mundhygiene (15,16). Weitere relativ häufig betroffene Lokalisationen stellen der weiche und harte Gaumen, als auch die Gingiva dar (8).

### **4.3 Ätiologie und Präkanzerosen**

Eine Krebserkrankung stellt eine systemische Erkrankung dar, die Entwicklungsgeschichte ist vielschichtig. Der Tumor stellt lediglich die manifest gewordene Konsequenz einer Reihe von vorher abgelaufenen Fehlentwicklungen dar.

Man konnte jedoch wissenschaftlich nachweisen, dass als Grundlage für die Entstehung eines Karzinoms eine Entartung bzw. Mutation von Zellen vorherrscht. Die häufigsten DNA-Veränderungen, welche zu Mutationen führen, sind modifizierte, fehlende oder fehlgepaarte („mismatched“) Nukleotide.

Im Falle des Plattenepithelkarzinoms entsteht auf molekularbiologischer Ebene eine DNA-Veränderung am Plattenepithel, welche histologisch mit einer Entzündung verglichen werden kann. Dieser Entzündung folgen vom Körper ausgehende DNA-Reparaturmechanismen und Regenerationsprozesse. Daraus resultiert anfangs eine sogenannte „Restitutio ad integrum“ (lat. Restitutio – Wiederherstellung), was die vollständige Abheilung beschreibt. Wirken die Noxen jedoch über einen längeren Zeitraum, bzw. exzessiv, ist die Wiederherstellung nicht mehr gegeben.

Tochterzellen, welche den Epithelschaden reparieren wollen, nehmen den genetischen Schaden an und der Schaden ist fixiert und irreversibel. Durch fortschreitende Akkumulation nimmt die karzinogene Kaskade ihren Lauf und aus Vorstufen epithelialer Dysplasien entsteht ein Karzinom (Siehe Abbildung 1).

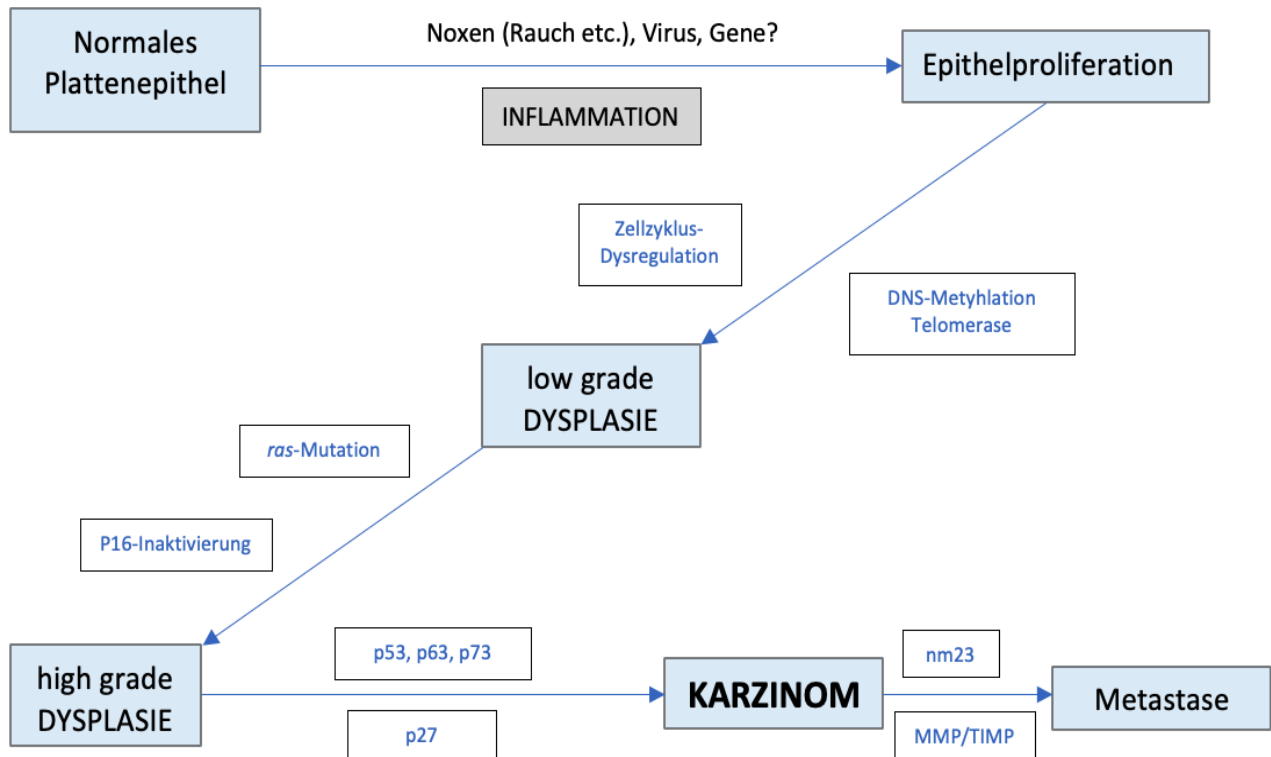


Abbildung 1: Mehrschrittfrequenz der Karzinogenese (16)

Obwohl viele Karzinome aus einer makroskopisch unauffälligen Mundschleimhaut entstehen können, bildet sich die Mehrzahl auf dem Boden langfristig bestehender, klinisch erkennbarer präkanzeröser Läsionen bzw. Präkursorläsion (9).

Reichart beschreibt eine präkanzeröse Läsion als „morphologisch verändertes Gewebe, in dem das Auftreten von Krebs wahrscheinlicher ist als in entsprechend normalem (gesundem) Gewebe“. Sie stellen also keine Risikofaktoren in eigentlichem Sinne dar, es handelt sich jedoch um Krankheitsbilder, welche mit geringer oder großer Wahrscheinlichkeit die Umwandlung in eine bösartige Geschwulst erwarten lassen.

Präkanzeröse Konditionen hingegen werden als „generalisierter Zustand, der mit einem erheblich erhöhten Risiko für Krebs einhergeht“, definiert.

Grundprinzipien für präkanzeröse Veränderungen sind die epitheliale Atrophie, die Erhöhung mitotischer Aktivität sowie die Reduktion von epithelialen Reparaturmechanismen (17).

Die am häufigsten auftretende Präkursorläsion ist die orale Leukoplakie und Erythroplakie. Die Transformationsraten variieren in der Literatur stark, und liegen bei 0,9-18 % für die Leukoplakie und bei 14-50 % für die Erythroplakie (18,19).

Studien haben auch gezeigt, dass 16-62 % von oralen Karzinomen zum Zeitpunkt der Diagnose mit Leukoplakien assoziiert sind (18).

Als Leukoplakie werden laut der aktuell verwendeten Definition „überwiegend weiße Plaques mit fraglichem Risiko, wobei andere bekannte Störungen bzw. Krankheiten ausgeschlossen werden können, bezeichnet (Siehe Tab. 1, aus 20).

*Tabelle 1: Veränderungen, die ausgeschlossen werden müssen, um eine Leukoplakie diagnostizieren zu können (20)*

<b>Disorder</b>	<b>Diagnostic features</b>	<b>Biopsy</b>
White sponge nevus	Noted in early life, family history, large areas involved, genital mucosa may be affected	Biopsy not indicated
Frictional keratosis	History of trauma, mostly along the occlusal plane, an etiological cause apparent, mostly reversible on removing the cause	Biopsy if persistenz after elimination of cause particulary in a tobacco user
Morsicatio buccarum	Habitual cheek – lip biting known, irregular whitish flakes with jagged out line	Biopsy not indicated
Chemical injury	Known history, site of lesion corresponds to chemical injury, painful, resolves rapidly	Not indicated
Acute pseudomembranous candidosis	The membrane can be scraped off leaving an erythematous/raw surface	Swab for culture
Leukoedema	Bilateral on buccal mucosa, could be made to disappear on stretching (retracting), racial	Not indicated
Lichen planus (plaque type)	Other forms of lichen planus (reticular) found in association	Biopsy consistent with lichen planus
Lichenoid reaction	Drug history, e.g. close to an amalgam restoration	Biopsy consistent with lichen planus or lichenoid reaction
Discoid lupus erythematosus	Circumscribed lesion with central erythema, white lines radiating	Biopsy consistent wich DLE supported by immunofloresence and other investigations
Skin graft	Known history	Not indicated
Hairy leukoplakia	Bilateral tongue keratosis	Specific histopathology with koilocytosis; EBV demonstrable on ISH
Leukokeratosis nicotina palate	Smoking history, greysis white palate	Not indicated

Orale Leukoplakien treten häufiger bei Männern auf und das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei ca. 60 Jahren (21).

Die Inzidenz ist bei Rauchern 6x so hoch wie bei Nichtrauchern. Neben Tabak-, und Alkoholkonsum sowie dem Kauen von Betelnuss sind keine weiteren Noxen, die für die Entstehung von oralen Leukoplakien verantwortlich sind, bekannt (22). Häufig entstehen diese jedoch idiopathisch.

Vielfach sind diese weißlichen Hyperkeratosen im Bereich des Mundbodens und lateral an der Zunge auffindbar, in Asien zudem im Bereich der buccalen Mukosa (Wange), weil dort vorzugsweise die obgenannte Betelnuss platziert wird.

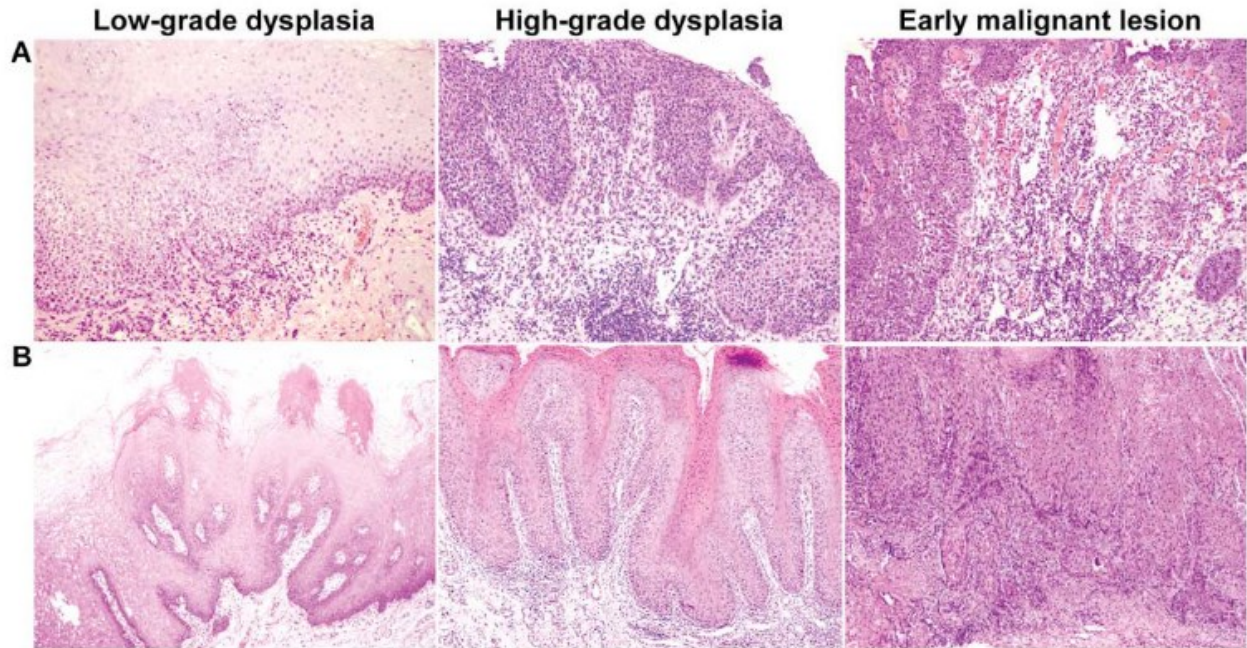
Im Laufe der Zeit wurden verschiedenste Klassifikationen für die Beschreibung von oralen Leukoplakien vorgeschlagen, welche das Ziel verfolgen, anhand eines klinischen Bildes die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation näherungsweise voraussagen zu können.

Gebäuchlich ist beispielsweise die Unterteilung in homogene und inhomogene Leukoplakien. Eigenschaften sind die Oberflächenfarbe und morphologische Aspekte wie Textur und Dicke.

Homogene Leukoplakien (*Leukoplakia simplex*) sind demnach einheitlich flach und dünn, weisen eine glatte Oberfläche auf und können flache Risse aufweisen, ihr Entartungsrisiko ist relativ niedrig. Inhomogene Leukoplakien besitzen ein viel höheres Entartungsrisiko und werden nach ihrem klinischen Gesichtspunkt in drei Untergruppen unterteilt (20,23):

- Verruköse oder exophytische Leukoplakie
- Noduläre Leukoplakie
- Erythroleukoplakie

Die Abbildungen zwei (24) und drei (25) zeigen zum einen die histologische Entwicklung bei Patienten mit homogener bzw. inhomogener verruköser Leukoplakie, zum anderen die klinische Manifestation einer homogenen, einer verrukösen, einer nodulären Leukoplakie und einer Erythroplakie.



**Abbildung 2:** Histologische Entwicklung eines oralen Karzinoms bei einem Patienten mit homogener Leukoplakie (A) und inhomogener verruköser (B) Leukoplakie (24)



**Abbildung 3:** Klinische Darstellung einer homogenen (A), einer verrukösen (B) und einer nodulären (C) Leukoplakie. D stellt eine Erythroleukoplakie dar (25)



## 4.4 Risikofaktoren und Prävention

Als Risikofaktor versteht man ein bestimmtes Verhalten, ein Merkmal oder eben auch ein Agens, welches einen kausalen Zusammenhang mit der Erkrankung darstellt. Für Plattenepithelkarzinome im Kopf-/Halsbereich können extrinsische und intrinsische Faktoren genannt werden. Die Ursachen sind sehr vielfältig, können synergistische Effekte aufweisen und sind trotz intensiver Forschungstätigkeit noch nicht restlos geklärt.

Als wichtigste exogene Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-/Halsbereich sind die beiden Genussmittel **Tabak** und **Alkohol** zu nennen; zwischen beiden Faktoren besteht ein multiplikativer Effekt. Es besteht also eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, welche über eine lineare Wirkungskurve hinaus geht (Siehe Abb. 5) (26).

Das Risiko, an einem Oropharynxkarzinom zu erkranken, wird bei schweren Rauchern, die jünger als 46 Jahre alt sind, 20x höher, für starke Trinker 5x höher beschrieben. Bei einer Kombination aus beiden wird sogar ein bis zu 60-faches Risiko beschrieben (Siehe Abb. 4, aus 10).

Der karzinogene Mechanismus von Alkohol ist noch nicht vollständig geklärt, es wird allerdings vermutet, dass es durch die Metabolisierung von Acetaldehyd als Co-Karzinogen wirkt. Des Weiteren induziert Alkohol das Enzym CYP2E, welches an der Aktivierung verschiedener Prokarzinogene beteiligt ist (10). Auch führt chronischer Alkoholabusus zu einseitiger Ernährung und somit zu verminderter Vitaminzufuhr.

Von den Tausenden im Tabakrauch enthaltenen Substanzen gelten mindestens 250 als toxisch und rund 90 sind nach Einschätzung der International Agency for Research on Cancer (IARC) kanzerogen, oder stehen im Verdacht, kanzerogen zu sein (27).

Im Tabak wirkt weniger das Nikotin karzinogen, sondern vielmehr im Inhalat vorkommende polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Benz-(a)-pyrene und Nitrosamine. Diese können das Genom von wichtigen Genen wie beispielsweise p53 verändern und somit die Entstehung eines HNSCC begünstigen (6).

Passiv ausgeraucherter Rauch, welcher von einer nebenstehenden Person eingeatmet wird, hat zusätzlich den Nachteil, dass viele der kanzerogenen Komponenten konzentrierter sind (28).



Auch rauchfreie Tabakwaren begünstigen – neben oralen Leukoplakien und gingivalen Rezessionen – ebenso die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen (8,29).

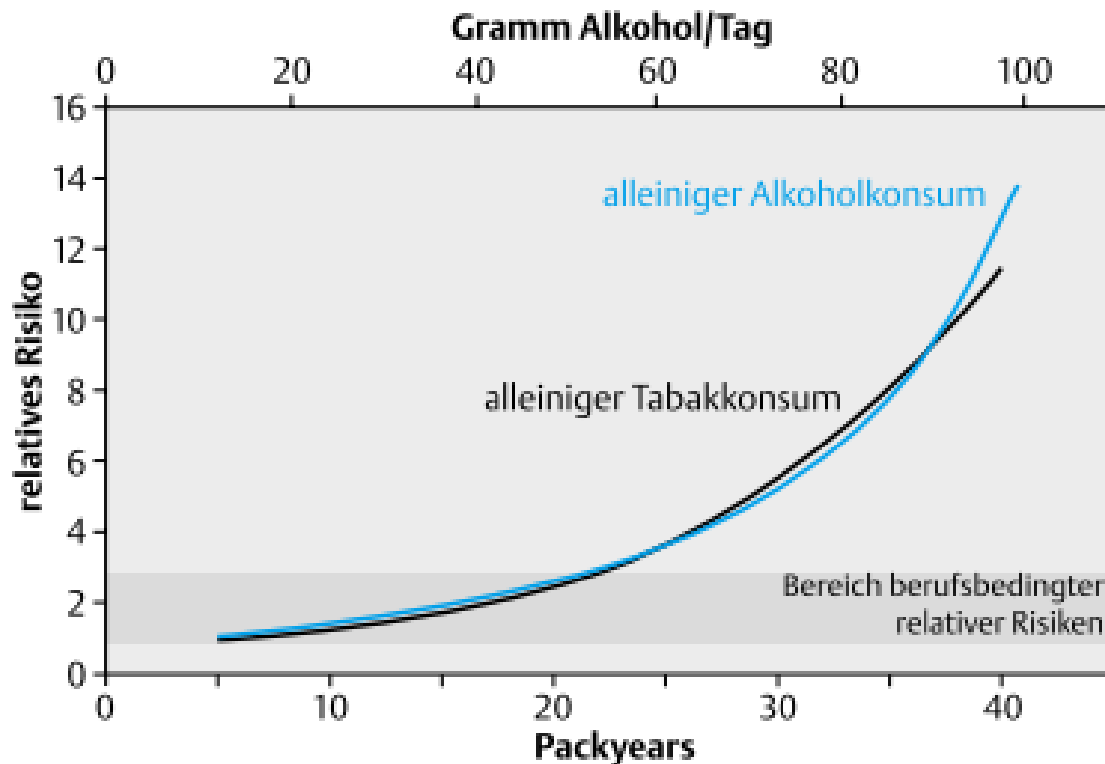


Abbildung 4: Relatives Risiko (y-Achse) für alleinigen Tabakkonsum (in Packyears, untere x-Achse) und alleinigen Alkoholkonsum in Gramm Alkohol pro Tag über 30 Jahre (obere x-Achse). Der Bereich berufsbedingter relativer Risiken bringt relativ gesehen ein geringes Risiko mit sich (10)

Die kontinuierliche berufliche Schadstoffexposition kann die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms ebenfalls fördern (10). Feste Brennstoffe wie Steinkohle oder Teerinhalat, das Einatmen von Holzstaub (30) und die Arbeit mit nickel- oder chromhaltigen Farbstoffen, Lacken und Lösungsmitteln sind Beispiele für berufliche Schadstoffexposition (31).

Ein in Europa nur selten verwendetes Genussmittel stellt die sogenannte **Betelnuss** (betal quid – Areca catechu) dar, welche aus den Samen der Betelpalme gewonnen wird. Sie findet vor allem in Süd- und Südostasien Verwendung, mehr als Genussmittel denn als traditionelles Medizinprodukt. Im medizinischen Sinne soll die Betelnuss v.a. gegen abdominale Beschwerden, gegen Diarrhoe, aber auch gegen parasitäre und bakterielle Erkrankungen Wirkung zeigen. Dass in Südostasien Malignome des Kopf-/Halsbereiches an zweiter Stelle bei Männern und an dritter Stelle bei Frauen liegen, steht in engem Zusammenhang mit dem Konsum der Nuss, denn sie wird von rund 400 Mio. Personen täglich gekaut (32,33).

**Schlechte Mundhygiene** und Irritationen durch Zahnstümpfe erhöhen das Risiko um das dreifache für Rachenkarzinome, und um den Faktor zehn für Zungenkarzinome (10).

Auch CMI (chronic mechanical irritation), wie beispielsweise chronisches Wangen- bzw. Zungeneinbeißen (morsicatio buccarum), schlechtsitzende Prothesen oder auch Zungeninterpositionen bilden Risikofaktoren für orale Karzinome (34).

Abzugrenzen von klassischen noxenassoziierten Karzinomen sind orale Tumoren mit Assoziation zu **High-risk-Typen humaner Papillomaviren**, welche in den letzten Jahren als eigenständige klinisch relevante Tumorentität identifiziert wurden. Von den knapp 120 identifizierten HPV-Typen bilden etwa 15 (High-Risk-Genotypen) den zentralen pathogenetischen Faktor. Die Übertragung erfolgt in aller Regel durch sexuellen Kontakt (35). Neben den Subtypen HPV18, HPV33, HPV52 und HPV58 bildet der HPV-Typ 16 den am häufigsten vorherrschenden Vertreter (36). Mehr als 50 % aller Oropharynx-Plattenepithelkarzinome sind mit Hochrisiko-HPV-Typen assoziiert (37), davon ist zu 90 % der SCC's im oberen Aerodigestivtrakt der HPV16 beteiligt (34). Diese weisen, im Gegenzug zu Personen die an HPV-negativen Karzinomen leiden, eine bessere Prognose auf, auch wenn die Tendenz zu Lymphknotenmetastasen größer ist (38,39).

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass HPV-positive Plattenepithelkarzinome meist bei jüngeren Personen mit höherem sozioökonomischen Status, einer größeren Anzahl an wechselnden Geschlechtspartnern und häufig praktiziertem Oralsex auftreten.

## 4.5 Klassifikation, Staging und Grading

Die am häufigsten angewandte internationale Klassifikation ist das TNM-Staging. Die von P. Denoix von 1943 – 1952 entwickelte Aufschlüsselung wird laufend von der UICC (International Union against cancer; früher „Union internationale contre le cancer“) an medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse adaptiert (38,39).

Der Hauptzweck des mehrdimensionalen TNM-Stagings besteht darin, eine anatomisch basierte Klassifikation bereitzustellen, welche Informationen zu Krankheitsstatus, Therapie und Prognose impliziert (40).

Die 3 Hauptkomponenten geben dem Staging seinen Namen und kodieren folgende Eigenschaften:

- T Größe und Ausdehnung des Primärtumors
- N Lymphknotenstatus
- M Fernmetastasen

Mittels dieser drei Aspekte wird Klinikern ein Instrument zur Stadieneinteilung geboten. Die TNM-Klassifikation kann in ein klinisches (cTNM) und eine pathologische (pTNM) Staging eingeteilt werden (40). Nachgestellte Ziffern geben den Grad der Ausbreitung wieder. Gegenwärtig stellt die 8. Auflage des TNM –Stagings, welche im Dezember 2016 erschienen ist, die aktuellste Auflage dar (41).

	Karzinome der Lippen und der Mundhöhle <sup>1</sup>	Karzinome des Oropharynx <sup>2</sup>	Karzinome der Nasennebenhöhlen	Karzinome der Nasenhöhle und Siebbeinzellen
<b>Tumorgröße</b>				
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden			
T0	kein Anhalt für Primärtumor			
Tis	Carcinoma in situ			
T1	Tumor ≤2 cm in größter Ausdehnung		Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens	Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzellen beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor >2 cm, aber ≤4 cm in größter Ausdehnung		Tumor mit Arrosion oder Destruktion des Knochens (ausgenommen die posteriore Wand) einschließlich Ausdehnung auf harten Gaumen und/oder mittleren Nasengang	Tumor in zwei Unterbezirken eines Bezirkes oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasen-Siebbeinzellen-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens

Abbildung 5: TNM-Klassifikation maligner Kopf- und Halstumoren, nach (42)

T3	Tumor >4 cm in größter Ausdehnung	Tumor >4 cm in größter Ausdehnung, oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygopalatina, Sinus ethmoidalis	Tumor breitet sich in die mediale Orbita oder den Orbitaboden aus oder in Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina cribrosa
T4a	<i>Lippe:</i> Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in Haut (Kinn oder Nase) <i>Mundhöhle:</i> Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge (Mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus und styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (Mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus und styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen und Unterkiefer	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Wangenhaut, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Siebbeinzellen, Stirnhöhle	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Haut von Nase oder Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Processus pterygoideus, Keilbeinhöhle oder Stirnhöhle
T4b	<i>Lippe und Mundhöhle:</i> Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus V2, Nasopharynx, Clivus	

### Lymphknotenstatus<sup>3</sup>

NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten ≤3 cm in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten >3 cm, aber ≤6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten ≤6 cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤6 cm in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten >3 cm, aber ≤6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten ≤6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten >6 cm in größter Ausdehnung

### Fernmetastasen

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

<sup>1</sup> Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4.

<sup>2</sup> Die zentralen Weichgewebe des Halses schließen die gerade Halsmuskulatur und das subkutane Fett ein.

<sup>3</sup> In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

Fortsetzung Abbildung 5, nach (42)

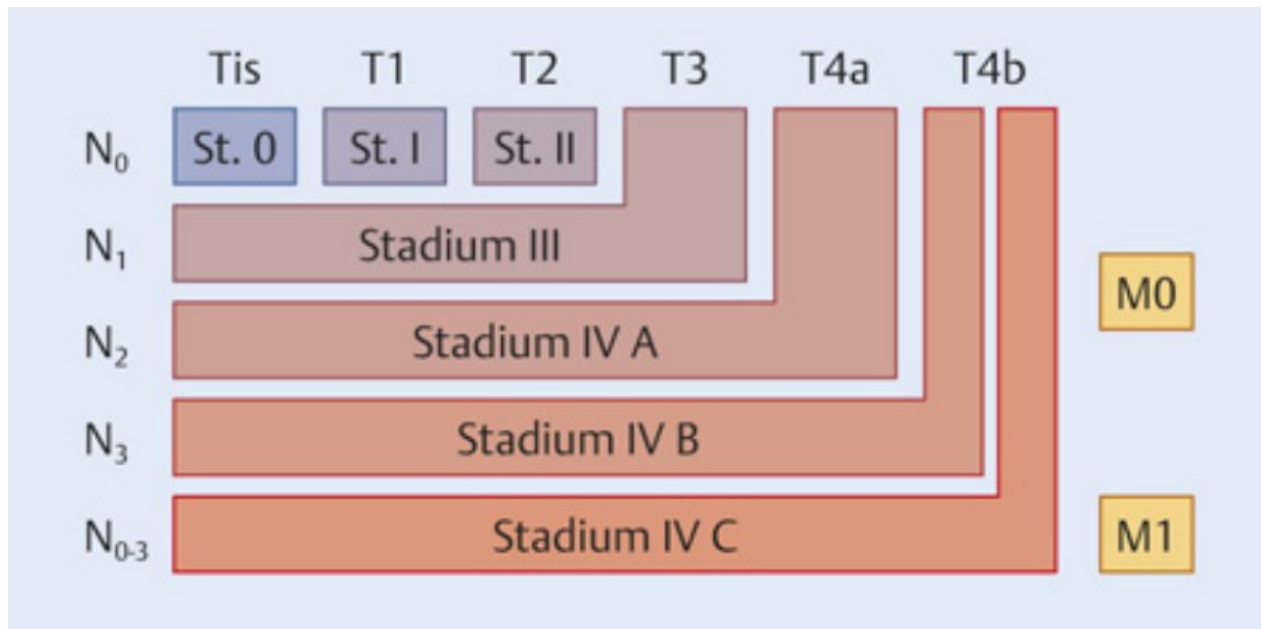


Abbildung 6: Stadieneinteilung (Staging) der Mundhöhlenkarzinome auf der Grundlage der TNM-Klassifikation der UICC, aus (42)

Da Tumoren im Kopf-/Halsbereich ein unterschiedliches Verhalten und somit auch unterschiedliche Krankheitsverläufe aufweisen, ist es sehr kompliziert, ein einheitliches Staging-System zu generieren. Veränderungen müssen daher, beruhend auf Expertenmeinungen und in der Literatur veröffentlichten Berichten, adaptiert und veröffentlicht werden (38).

Das Grading beschreibt die Aggressivität eines malignen Tumors auf histologischer Ebene. Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, Vorliegen von Nekrosen und Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb des Tumorgebewebes bilden die Beurteilungsgrundlagen. Die Tatsache, dass in unterschiedlichen Arealen von Präparaten unterschiedliche Wachstums- und Differenzierungsgrade vorliegen können, ist das wohl größte Problem des Tumorgadings (42).

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3/4	schlecht differenziert
Gx	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar.

Abbildung 7: Histologisches Grading, aus (42)

Eine sehr relevante Neuerung in der 8. Auflage ist die Integration von Oropharynxkarzinomen, die durch die Infektion von HPV verursacht werden (43).

Zusätzlich wurden einzelne TNM-Kategorien für verschiedene Lokalisationen angepasst (2).

## 4.6 Diagnostik und klinische Symptomatik

Die prätherapeutische Diagnostik besteht neben einer eingehenden Anamnese, einer klinischen Untersuchung im Sinne von Palpation, Inspektion und Funktionsprüfungen auch aus bildgebenden Verfahren. Klinische Zeichen und Symptome von Kopf-/Halstumoren können allerdings häufig unspezifisch sein und mit anderen Beschwerden verwechselt werden.

Ein beträchtlicher Prozentsatz (>50 %) weist bei Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf (2,44). Der Grund dafür ist, dass sich Plattenepithelkarzinome im Anfangsstadium als schmerzlose Schleimhautveränderungen äußern. Guggenheimer et al. beschreiben, dass zwischen 66 % und 77 % der Tumoren erst diagnostiziert werden, sobald sie bereits das TNM Stadium 2 erreicht haben (45).

Ein stomatologisches Screening kann die Morbidität und Mortalität infolge eines Plattenepithelkarzinoms in der Mundhöhle durch Frühdiagnose und Therapie senken (46).

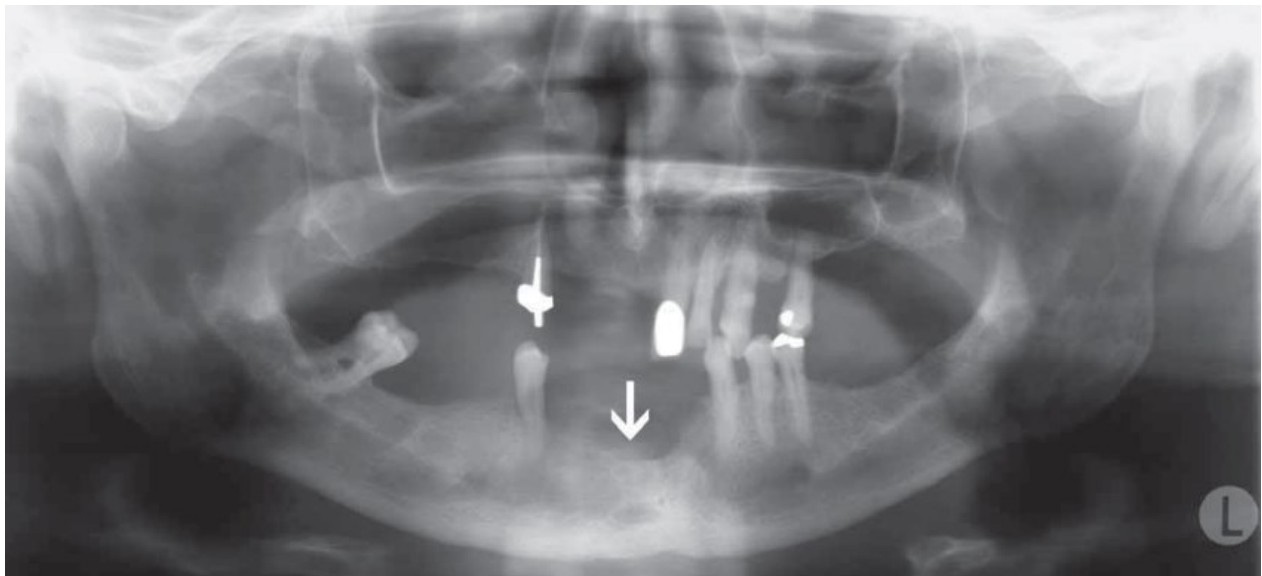
Eine adäquate Beurteilung ist hierbei allerdings auch bei einem geschulten Auge nicht immer möglich.

Als diagnostischer Goldstandard gelten die Incisionsbiopsie bzw. Feinnadel-Aspirations-Biopsie. Diese weist sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität (89-98 %) auf (47).

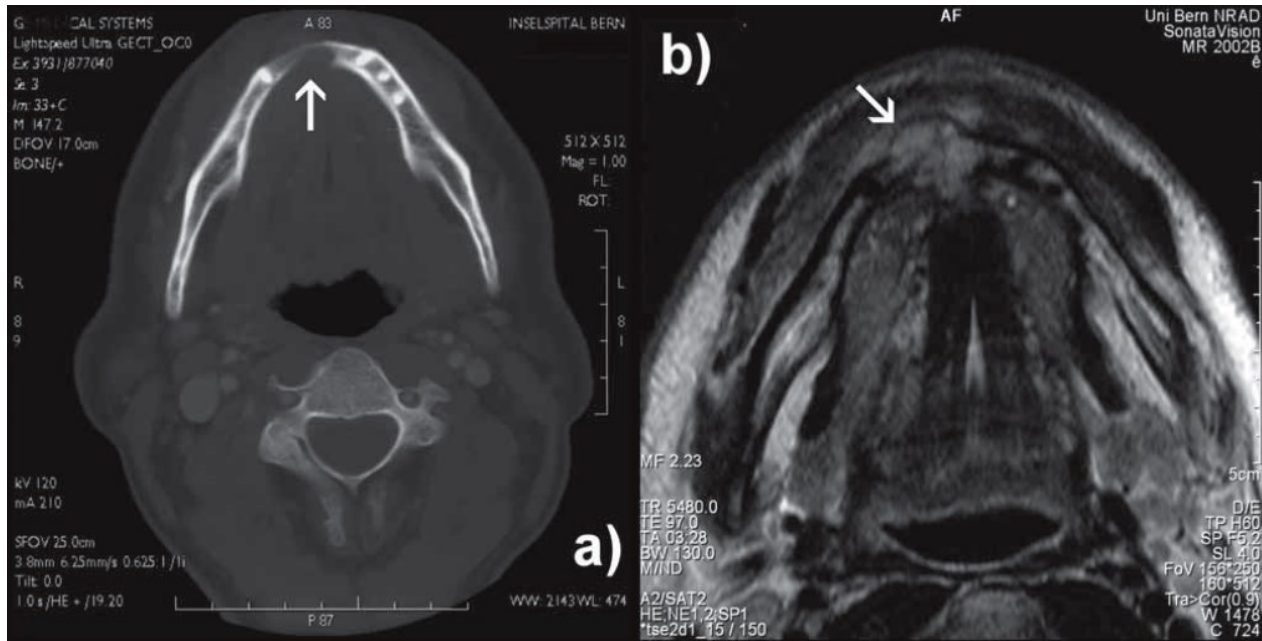
Die Auswahl der repräsentativen Biopsiestelle gestaltet sich häufig schwierig. Als wichtigste

ergänzende Diagnosemittel gelten die Bürstenbiopsie einzelner Läsionen, die intravitale Färbung, sowie die Chemolumineszenz und Autofluoreszenz für die gesamte Mundhöhle (48).

Neben der klinischen Untersuchung gelten zweidimensionale Aufnahmen wie ein OPTG (Orthopantomogramm), sowie dreidimensionale Aufnahmen wie eine Kopf-Hals-Endoskopie, eine Kopf-Hals-Computertomographie (CT) bzw. eine Magnetresonanzdarstellung (MRI) mittlerweile als Standard-Bildgebungsmittel präoperativ (49). Ein thorakaler CT-Scan kann zusätzlich durchgeführt werden, um Metastasen auszuschließen (50). Um bessere Kontraste zwischen Tumorgewebe und gesundem Gewebe unterscheiden zu können, gibt es zusätzlich die Möglichkeit einer 2-[<sup>18</sup>F]Fluoro-2-desoxy-D-glucose-Positronen-Emissions-Tomographie-CT (FDG PET-CT), welche eine hohe Sensitivität aufweist (51). Hierbei wird den Patienten intravenös <sup>18</sup>F (Fluordesoxyglukose) verabreicht, welche sich in Karzinomen aufgrund des erhöhten Glukosestoffwechsels vermehrt anreichert.



**Abbildung 8:** OPTG; Invasion eines Plattenepithelkarzinoms in den Alveolarknochenbereich der Unterkieferfront (Pfeil) (49)



**Abbildung 9:** Invasion eines Plattenepithelkarzinoms in den Alveolarknochenbereich der Unterkieferfront in einem CT (a) und einem MRI (b) (Pfeile) (49)

Patienten mit Tumoren im Kopf-/Halsbereich beschreiben individuell unterschiedliche und unspezifische Beschwerden, abhängig von der Art, Lokalisation und Ausbreitung des Tumors. Erste vom Patienten wahrgenommene klinische Symptome sind Schmerzen, Schwellung, Geschwulst, Entzündung, Mundbrennen und Knoten in der Halsregion (45). Im Bereich der Mundhöhle äußern sich Tumoren bereits im Frühstadium häufig schmerzhaft und zeigen sich als nicht heilende Ulzera der Mundschleimhaut. Ein zusätzliches Symptom in fortgeschrittenen Stadien ist häufig Foetor ex ore. Typisch für Hypopharynxkarzinome ist die lange Symptomarmut, wodurch sie häufig erst in Spätstadien diagnostiziert werden. Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Globusgefühl sind etwaige Spätsymptome. Das Oropharynxkarzinom ist zusätzlich mit ausstrahlenden Schmerzen in den Gehörgang vergesellschaftet. Bezeichnend für Nasopharynx Tumoren ist neben einer behinderten Nasenatmung auch Cephalaea, Epistaxis und ggf. auch eine Otitis Media, durch tumorbedingte Okklusion der Eustachi'schen Röhre (52).



## 4.7 Therapieansätze und Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Plattenepithelkarzinomen im Kopf/-Halsbereich liegt bei etwa 50 % und hat sich in den letzten Jahren trotz interdisziplinärer multimodaler Therapie nur gering verbessert (53).

Verschiedenste Faktoren können einen Einfluss auf die Prognose haben. Variablen wie Alter, Komorbiditäten, immunologischer Status, die Lokalisation und Größe des Tumors, sowie Knotenstatus, Onkogenexpression, Proliferationsmarker oder DNA-Gehalt werden als unabhängige prognostische Marker gesehen, wobei der wichtigste Faktor die Ausbreitung bzw. das Stadium bei Erstdiagnose bleibt (54). Tumoren in einem höheren Stadium sind demnach mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (55).

Die oben beschriebene TNM-Klassifikation ist für einen Therapieansatz essentiell. Wie bereits erwähnt, kann das TNM-Staging in ein cTNM (klinische Klassifikation) und ein pTNM-Staging (pathologische Klassifikation) unterteilt werden. Erstere wird mittels bildgebender Verfahren, im Falle von Plattenepithelkarzinomen meist mittels einer CT (Computertomographie) bestimmt, die pathologische Klassifikation hingegen wird im Rahmen der OP anhand des Resektionspräparates von Pathologen beurteilt. Beide sind von prognostischer Bedeutung (56).

Ein multidisziplinärer Ansatz ist für die richtige Diagnostik, den Behandlungsplan und die Nachbehandlung von entscheidender Bedeutung. Ein Team sollte sowohl Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Onkologen, Radiologen, als auch Zahnärzte, Logopäden, Ernährungsberater, Psychotherapeuten, Prothetiker und Rehabilitationstherapeuten beinhalten (57). Wuthrick et al. haben in einer klinischen Studie herausgefunden, dass Patienten die in einer „MKG-Abteilung“, mit langem historischem Bestehen und hochqualifizierten Experten in jeglicher Disziplin, behandelt wurden, ein besseres Outcome haben (58).

Grundsätzlich kann man zwischen einer kurativen und einer palliativen Therapie unterscheiden. Die kurative Therapie hat die vollständige Heilung des Patienten von der Tumorerkrankung bzw. die Wiederherstellung von Form und Funktion angrenzender Gewebe, Nerven und Organe als Ziel. Die palliative Therapie zielt nicht primär auf die Heilung des Tumors, sondern darauf ab, die Symptome zu lindern und sonstige nachteilige Folgen zu reduzieren. Dies geschieht mittels auf den Patienten abgestimmte Schmerztherapie und begleitender Psychotherapie (42).

Allem voran sollte der Ernährungsplan des Patienten angepasst werden bzw. aufrecht erhalten bleiben. Ist eine Strahlentherapie indiziert, so sollte zuvor eine zahnärztliche Grundsanierung vorgenommen werden (50).

Je nach Tumorlokalisation und Tumorausbreitung wird dann eine evidenzbasierte Therapiemethode durchgeführt; mit Ausnahme von seltenen Plattenepithelkarzinomen, welche ihren Ursprung im Nasopharynx bzw. in den paranasalen Sinus haben – hier gestaltet sich die Therapie nicht mithilfe folgender Empfehlung.

Tumoren im Stadium I-II werden mit Resektion bzw. Strahlentherapie behandelt, jene im Stadium III-IV werden mit Resektion mit Rekonstruktion inkl. PORT (Postoperative Radiotherapie) – bzw. falls „high-risk-features“ vorhanden sind – zusätzlich mit postoperativer Radiochemotherapie behandelt (50).

## **4.8 Die perineurale Invasion (PNI)**

### **4.8.1 Bedeutung und Anatomie**

Als Perineurale Invasion bzw. Infiltration wird der Prozess des Tumorbefalls von Nerven bezeichnet. Ein Schlüsselfaktor von malignen Zellen ist die Fähigkeit, sich vom Primärtumor zu dissoziieren und an entfernten Stellen metastatische Ablagerungen zu bilden. Eine PNS (engl. perineural spread) versteht das Wandern von Tumorzellen entlang eines Nerven.

Mitte des 19. Jahrhunderts wurde in der Literatur die Krebszellinvasion von Nerven im Kopf-/Halsbereich erstbeschrieben (59).

Um die Pathogenese einer PNI verstehen zu können, ist die Grundstruktur von Nerven wesentlich (60).

Morphologisch gesehen gibt es das zentrale Nervensystem (Systema nervosum centrale), zu welchem das Gehirn und das Rückenmark zählen und das periphere Nervensystem (Systema nervosum periphericum), welches die Verbindung zwischen dem ZNS und den Organen herstellt. Funktionell gesehen unterscheidet man zwischen dem animalischen („somatischen“) Nervensystem – hierbei steht der Außenaspekt, die Beziehung zur Umwelt im Vordergrund, und das autonome („vegetative“) Nervensystem. Letzteres ist verantwortlich für den „Innenaspekt“, die Steuerung der Organe.

Für die PNI primär relevant ist das periphere Nervensystem, der Aufbau eines Nervs gliedert sich wie folgt.

Eine periphere Nervenfasern besteht aus:

- Bündeln von Nervenfasern mit Glia-scheiden
- Hüllgewebe
- Feinen Blutgefäßen (Vasa nervosum)

Die einzelnen Nervenfasern werden von Bindegewebe in drei Stufen umgeben:

- Endoneurium: Lockeres Bindegewebe, welches die einzelnen Nervenfasern umgibt
- Perineurium: Es fasst einzelne Nervenfasern durch straffes Bindegewebe zu „Nervenbündeln“ zusammen – meist besteht ein peripherer Nerv aus mehreren solchen Nervbündeln
- Epineurium: Der Nerv als Ganzes steckt in dieser bindegewebigen Scheide, die ihn von der Umgebung abgrenzt.

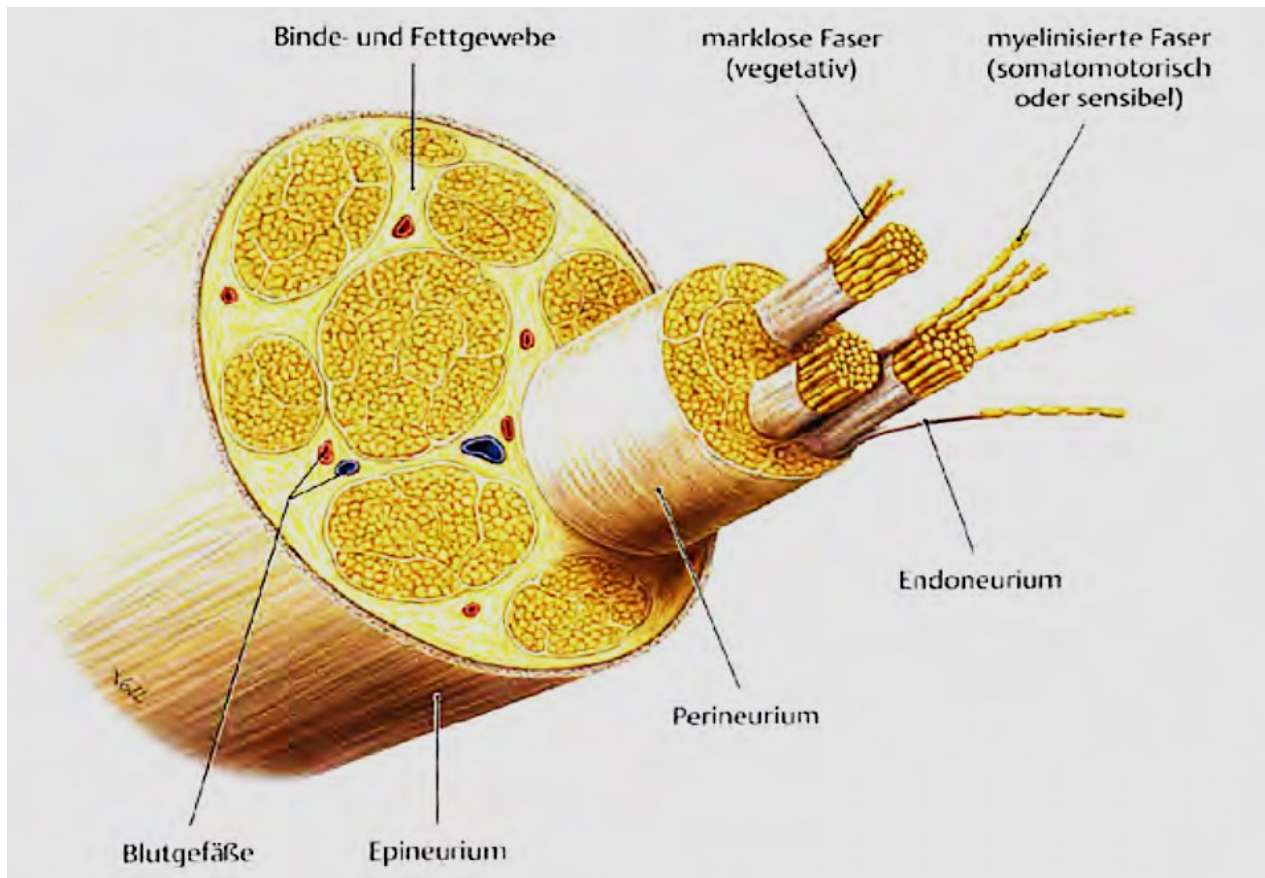


Abbildung 10: Aufbau eines peripheren Nervs (60)

#### 4.8.2 Pathogenese

Batsakis beschreibt in seinem im Jahre 1985 publizierten Artikel, dass eine PNI die Invasion von Tumorzellen, in, um und durch Nerven impliziert (61). Es ist allgemein akzeptiert, dass mindestens 33 % der Nervzirkumferenz von Tumorzellen befallen sein muss, um eine PNI in Betracht zu ziehen (62). Der Mechanismus, welcher zu einer PNI oder einem PNS führt, ist noch nicht abschließend geklärt, aus molekularbiologischer Sicht betrachtet weiß man jedoch, dass es zu einer Interaktion von Tumorzellen mit Nervenwachstumsfaktoren wie dem BDNF (engl. brain derived neurotrophic factor), dem GDNF (engl. glia cell line derived factor) oder dem NGF (engl. nerve grow factor) kommt (63,64). All diese Faktoren führen über verschiedenste Wege zum Wachstum von Tumorzellen – sind somit auch potenzielle therapeutische Zielpunkte.

### 4.8.3 Symptomatik

Patienten mit einer PNI berichten häufig von einem Schmerzgefühl, Parästhesien oder einem Taubheits- bzw. Kribbelgefühl, allerdings kann eine perineurale Invasion auch asymptomatisch verlaufen. Differentialdiagnostisch müssen benigne Läsionen wie eine Trigemineuralgie oder eine Facialislähmung, aber auch ein Schlaganfall in Erwägung gezogen werden (65). In einem fortgeschrittenen Stadium kann eine komplette Denervation auch zu kompletter Muskelatrophie führen.

Mit 2-5 % tritt eine PNI/PNS bei Karzinomen im Kopf-/Halsbereich am häufigsten auf. Betroffen sind v.a. der V. (N. trigeminus) und VII. Hirnnerv (N. facialis), Grund dafür ist ihr komplexes und extensives Nervengeflecht (66). Das SCC weist die mit 2-30 % höchste Inzidenz für einen PNS auf (67).

Der N. trigeminus innerviert unter anderem die Kaumuskulatur, daher kann eine Invasion mit Krebszellen zu Muskelschwäche führen. Potenzielle metastatische Routen sind alle drei Hauptausläufer: der N. ophthalmicus, der N. maxillaris und der N. mandibularis. Beispielsweise werden bei nasopharyngealen SCC häufig Invasionen des N. maxillaris beobachtet, hingegen ist bei Karzinomen der Unterlippe, des Mundbodens oder des Kinns häufig der N. mandibularis betroffen. Auch sensorische Ausläufer des N. trigeminus können, vor allem bei cHNSCC, bedingt durch die anatomische Lagebeziehung, von einer PNI befallen sein. Der N. facialis versorgt primär die mimische Muskulatur, weshalb die Mimik bei einem Befall verändert sein kann (68).

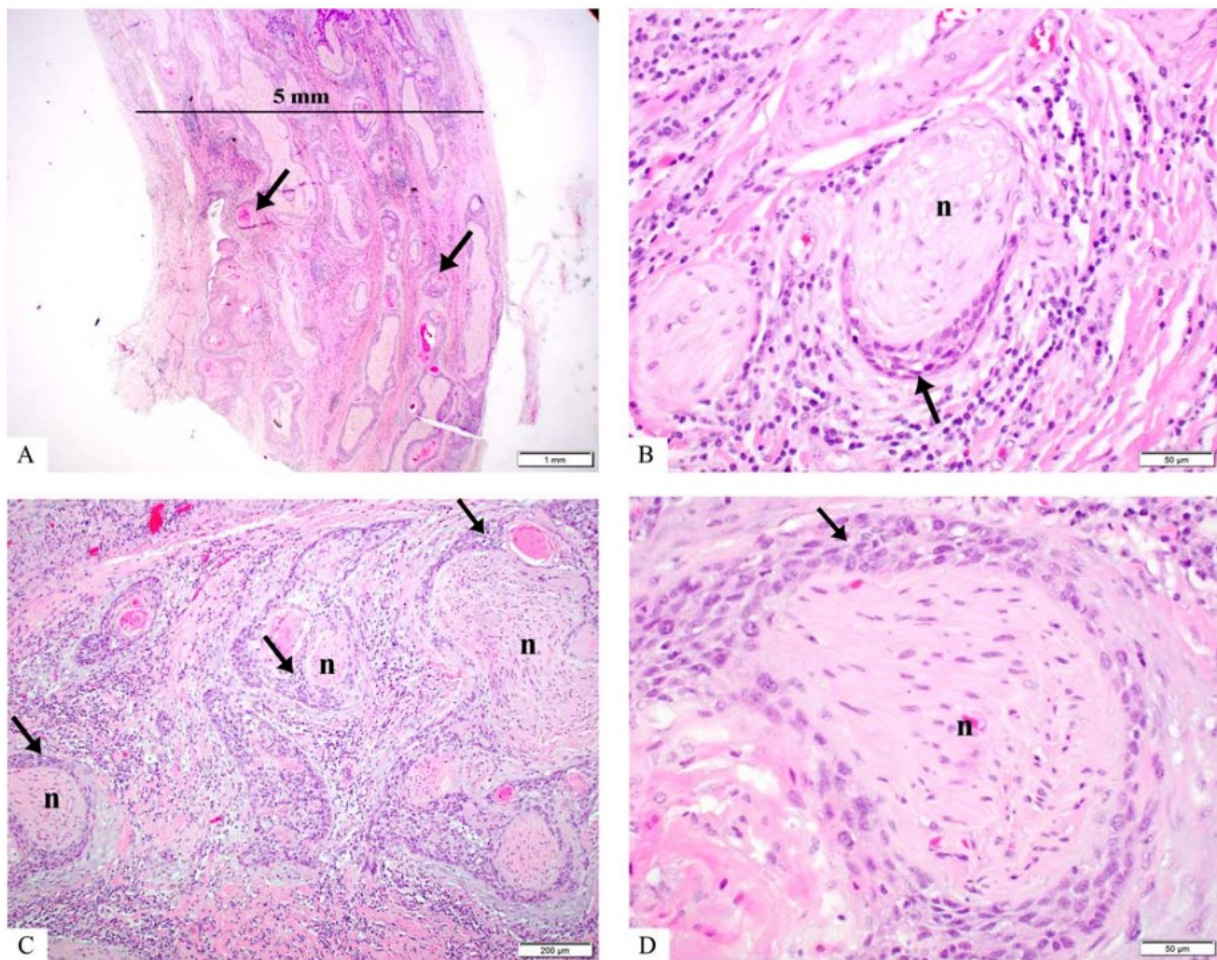
### 4.8.4 Diagnostik

Eine PNI kann im Gegensatz zu einem PNS nicht radiologisch diagnostiziert werden. Diese Art der Invasion kann lediglich via histologischem Befund diagnostiziert werden (69). Die sogenannte Mohs-Technik bzw. Mohs-Chirurgie ist nach wie vor eine vielversprechende Methode der Diagnosesicherung; hierbei werden intraoperativ horizontale Schnitte entnommen, anschließend gefroren und mit HE gefärbt und dann zur Untersuchung, erfolgt durch einen Pathologen, gegeben (70).

PNS und PNTS (engl. perineural tumor spread) sind äquivalente Begriffe und können im Gegensatz zur PNI mittels bildgebender Verfahren dargestellt werden. Das Mittel der Wahl ist hierbei ein MRI (engl. magnetic resonance imaging), jedoch kann auch eine CT (engl. computer tomography)

herangezogen werden (71,72). Mit einer berichteten Sensitivität von 95 % gilt die PET-MRI mithilfe von Kontrastmittelanreicherung als der Goldstandard (73). Für eine zureichende Diagnostik ist es primär wichtig, die Anatomie und Physiologie von Nerven zu verstehen.

Ein geschultes Auge und viel Erfahrung helfen zusätzlich, um einen PNS auf einem MRI diagnostizieren zu können. Eine umfangreiche Kontrastmittelanreicherung, die Vergrößerung der Nervzirkumferenz sowie abnormal kurvige Verläufe von Nerven deuten auf einen PNS in bildgebenden Verfahren hin (66).



**Abbildung 11:** Mikroskopische Aufnahmen von Hämatoxylin-Eosin-Schnitten von Proben mit PNI und intraneuraler Invasion durch Plattenepithelkarzinome. A: Großer Nerv mit einem Durchmesser von 5mm und intraneuraler Invasion (Pfeile). B: Kleiner (<0,5mm) Nerv (n) mit teilweise vom Tumor umwickelter PNI. C: Mehrere Herde (>1) intratumoraler PNI (n: Nerv; Pfeil: Tumor). D: Kleiner (<0,5mm) Nerv (n) mit vollständig vom Tumor umgebener PNI (Pfeil), aus (112)

Sobald Tumorzellen die Haupttumormasse verlassen, können sie sich sowohl proximal als auch distal ausbreiten. Häufig beginnt die Ausbreitung in der Nähe von terminalen Nervenästen, um dann größere Stämme progressiv einzubeziehen. In der Literatur wird eine maximale Entfernung

von 14 cm ausgehend vom ursprünglichen Tumor beschrieben. (74,75) Eine Limitation bei der Diagnose einer PNI stellt die Tatsache dar, dass obwohl eine große Anzahl von Tumorzellen einen Nerv vollständig umfassen können, manchmal nur eine einzige Schicht maligner Zellen im perineuralen Raum vorhanden sind und durch routinemäßiges Schneiden übersehen werden können. (76)

#### 4.8.5 Therapie

Die meisten Kopf-Hals-Onkologen sind der Meinung, dass das Vorhandensein einer PNI die Indikation einer adjuvanten Strahlentherapie darstellt. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Prognose auch bei Anwendung von Strahlentherapie schlecht ist. Langendijk et al. haben in einer Studie mit einem Patientenpool von 801 Personen, welche einer PORT unterzogen worden sind, herausgefunden, dass die 5-Jahres-Loko-regionäre Kontrollrate 69 % bei PNI positiven, und 78 % bei PNI negativen Personen, beträgt (77).

Alternativ besteht die Behandlungsmöglichkeit mittels Cisplatin bzw. dem monoklonalen Antikörper Cetuximab in Kombination mit Radiotherapie (68).

Die chirurgische Behandlung in Fällen mit PNS erzwingt die Resektion des betroffenen Nervs, bis klar sichtbare Ränder vorhanden sind.

Bei solch komplizierten Eingriffen ist die Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams unerlässlich.



## 5. Fragestellung und Einführung in die Metaanalyse

Plattenepithelkarzinome im Kopf/Hals-Bereich stellen die weltweit sechsthäufigsten Malignome dar (12). Bisher gibt es allerdings noch keine zuverlässigen prognostischen und prädiktiven Marker, und die derzeitige Studienlage fällt sehr heterogen und inkonsistent aus. Während einige Autoren eine starke Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer PNI/PNS und einer schlechteren Prognose für Patienten mit Tumoren des Kopf-/Halsbereiches berichteten (78–81), gibt es Arbeiten, welche keinen signifikanten Einfluss der PNI/PNS auf das Überleben finden konnten (82–84). Ziel dieser Arbeit war es, eine Zusammenfassung dieser teils unterschiedlichen Ergebnisse, im Sinne einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse, durchzuführen und die Bedeutung der PNI/PNS im Kopf-Hals-Bereich bei Plattenepithelkarzinomen wiederzugeben bzw. eine Aussage über den prognostischen und prädiktiven Wert zu machen. Hierbei wurden alle wissenschaftlichen Daten, die einschließlich dem Jahr 2019 gefunden wurden, verwendet und ausgewertet.

Eine Metaanalyse steht in der „evidence-based medicine pyramid“ an oberster Stelle und stellt ein statistisches Verfahren dar, welches die Ergebnisse verschiedener Studien, die dieselbe Fragestellung in einem wissenschaftlichen Gebiet verfolgen, zusammenfasst und auswertet. Glass verstand darunter eine „analysis of analyses“, und ist heute Namensgeber für diesen Forschungstyp (85). Die immer größeren Publikationszahlen und extremen Datenmengen sind häufig auch für Experten nicht mehr überschaubar, das Bedürfnis für zusammenfassende Darstellungen steigt – bei einer Metaanalyse werden die Daten allerdings nicht nur zusammengefasst, sondern Differenzen auch beschrieben und erklärt. Die Begriffe systemische Übersichtsarbeit (engl. systematic review) und Metaanalyse werden häufig synonym gebraucht, erstgenannte versteht jedoch den gesamten Ablauf der Studie von der Formulierung der Fragestellung bis hin zur Publikation des Endergebnisses. Die Metaanalyse bezeichnet hingegen „nur“ die statistische Zusammenfassung der Resultate der Einzelstudien (86). Als Ausgangspunkt bei Metaanalysen dient die Konkretisierung des Forschungsproblems, worauf die Sammlung relevanter Daten – empirische Untersuchungen bzw. Studien, in denen Daten erhoben wurden – folgt. Der nächste Schritt ist die Codierung und Bewertung der Studien, aus welchen dann relevante Werte extrahiert werden und die Datenanalyse ermöglichen. Schlussendlich können die Ergebnisse interpretiert und präsentiert werden.



Ein zentrales Dilemma einer Metaanalyse ist das sog. Uniformitätsproblem, welches die inhaltliche Unterschiedlichkeit der integrierten Studien betrifft. Häufig wird die Metaanalyse auf die Anwendung quantitativ statistischer Verfahren reduziert und vergessen, dass sie auch qualitative Analyseanteile beinhaltet, wie z.B. die Explikation der definierten Fragestellung und der Definition der in der Fragestellung enthaltenen Konstrukte und Variablen. Lösungsansätze für das vorliegende Problem sind eine genaue Explikation der Fragestellung und der relevanten Konstrukte, die Einführung von zusätzlichen Selektionskriterien oder Subgruppenbildung mit Reabilitätsprüfung (87). Ein weiterer Kritikpunkt bezieht sich auf die unterschiedliche methodische Qualität der zu integrierenden Studien. Eine Studie mit höherer Qualität und einem gewissermaßen größeren Effekt wird gleich gewichtet mit einer Studie minderer Power (88). Eine Möglichkeit zur Lösung des Problems ist der Ausschluss von Studien mit verminderter Qualität, allerdings wird somit auch wieder die Gesamtheit der möglicherweise einzubeziehenden Studien entsprechend verringert. Die letzte nennenswerte Limitation bzw. Problematik ist die sog. *publication Bias* – eine Verzerrung zugunsten signifikanter Ergebnisse. Neben den als signifikant eingestuften Ergebnissen besteht vermutlich eine Dunkelziffer an Studien mit nicht signifikanten oder unwesentlichen Untersuchungen, welche unveröffentlicht in der Schublade der Forscher und Forscherinnen bleiben. Auch die Abhängigkeit der Studie von einem Sponsor kann dazu führen, dass unerwünschte Ergebnisse nicht veröffentlicht werden (89). Mittels funnel plots kann eine *publication bias* erkannt und abgeschätzt werden.

Der/die Untersucher hat/haben schlussendlich den größten Einfluss auf den Ablauf und somit auch auf die Ergebnisse einer Metaanalyse. Entscheidungsfindung über Genauigkeit der Suchstrategie, Einschlusskriterien oder die statistische Auswertung der Daten sind Aspekte, die Ablauf und Ergebnisse erheblich beeinflussen (90).

Bei der angeführten Arbeit wurden obgenannte Probleme und Kriterien nach Möglichkeit und nach dem Leitfaden des QUORUM Statements („**Q**uality **O**f **R**eporting **O**f **M**eta-Analyses“) berücksichtigt, welches 1996 von einer Internationalen Arbeitsgruppe entwickelt wurde (91). 2009 wurde diese Empfehlung dann in PRISMA-Statement („**P**referred **R**eporting **I**tems for **S**ystematic reviews and **M**eta-Analyses“) umbenannt, da man der Meinung war, dass der Name nicht nur Metaanalysen sondern auch systematische Übersichtsarbeiten beinhalten sollte (92). Das Ziel dieser Studie ist – wie bereits erwähnt – alle bis inkl. 2019 zur Verfügung stehenden Studien, welche den prognostischen Einfluss der PNI/PNS auf das Überleben von HNSCC untersuchen,

zusammenzufassen und in einer systematischen Review inkl. Metaanalyse wiederzugeben. Da die Studienlage sehr heterogen mit häufig widersprüchlichen Ergebnissen ausfällt und es zurzeit noch wenige Studien mit teils geringen Fallzahlen gibt, könnte dies eine höhere Evidenz bringen. Die festgelegte Nullhypothese lautet: „Die PNI hat keinen Einfluss auf das Überleben des Patienten.“

## 6. Material und Methoden

### 6.1 Studienselektion und Suchstrategie

Die im Folgenden angegebene Suchstrategie, welche die Kernbegriffe „squamous cell carcinoma“, „pni“ und „prognosis“ beinhaltet, wurde generiert, um englisch- bzw. deutschsprachige Paper in den obgenannten Datenbanken zu identifizieren:

*((head and neck) AND (cancer OR carcin\*)) OR ((oral) AND (cancer OR carcin\*)) OR ((tongue) AND (cancer OR carcin\*)) OR ((oropharynx) AND (cancer OR carcin\*)) OR ((hypopharynx) AND (cancer OR carcin\*)) OR ((nasopharynx) AND (cancer OR carcin\*)) OR ((larynx) AND (cancer OR carcin\*)) AND ((perineural invasion) OR (perineural infiltration) OR (perineural spread))*

Die identifizierten Paper mussten, um ins Studienkollektiv aufgenommen zu werden, die folgenden vordefinierten Einschlusskriterien erfüllen:

- 1) Prospektive oder Retrospektive Kohortenstudien von Patienten mit SCC im Kopf-/Halsbereich
- 2) Immunohistochemische und prognostische Auswertung der PNI in Bezug auf das Gesamtüberleben / Overall survival (OS) als primärer Endpunkt. Als sekundäre Endpunkte galten das tumorspezifische Überleben (CSS/DSS), das krankheitsfreie Überleben (DSF) und die loko-regionäre, lokale bzw. regionale Kontrolle (LRC/LC/RC).
- 3) Die Wiedergabe der Ergebnisse mittels Hazard Ratio (HR) und korrespondierenden 95% Konfidenzintervall (CI) oder dem p-Wert bzw. das Vorliegen einer Kaplan-Meier-Kurve mit passendem log-rank p-Wert.

Manuell aufgefundene Paper, welche alle Kriterien erfüllten, jedoch nicht mittels der „search strategy“ extrahiert werden konnten, wurden ebenso miteingeschlossen. Doppelte Studien wurden manuell als auch elektronisch entfernt.

Definierte Exklusionskriterien waren Plattenepithelkarzinome der Haut (cHNSCC) und anderer Körperpartien außerhalb der Kopf-Hals-Region, Publikationen in anderen Sprachen, Fallzahlen

<10 und Tierstudien. Fallbeispiele (Case Reports), Kommentare, Reviews sowie Studien ohne Volltextartikel wurden ebenfalls exkludiert.

Die Eignungsprüfung und Datenerhebung bzw. das Quality Assessment wurden durch 3 Untersucher (S. Moser, A. Nuhaev, E. Celep) unabhängig voneinander durchgeführt. In Zweifelsfällen und als Kontrollinstanz wurde Herr Prof. Perisanidis hinzugezogen.

Die Vorauswahl erfolgte hierbei durch Lesen des Titels und des Abstracts der Artikel – waren hier relevante Begriffe wie „Prognosis/Prognose“, „PNI“ und „squamous cell carcinoma“ vorhanden - so wurde der Volltext erhoben und das Paper auf Eignung geprüft. Waren alle obbeschriebenen Kriterien vorhanden, so wurde das Paper mit in die Metaanalyse genommen.

## 6.2 Datenerhebung

Folgende Daten der wissenschaftlichen Artikel wurden, sofern vorhanden bzw. angegeben, in eine Excel-Tabelle generiert:

### General informations:

- PMID (Identifizierungsnummer PubMed)
- Jahr der Erstpublikation der Studie
- Name des Erstautors
- Nationalität (Affiliation/Country)
- Journal
- Art der Studie (Volltext bzw. Konferenzartikel)

### Site Stage Treatment:

- Studienperiode
- Studiendesign (retrospektiv, prospektiv)
- Spezifische Tumorlokalisation
- Demographische Patientendaten (Anzahl, Alter, Geschlecht)
- Tumorstadium klinisch vs. pathohistologisch
- Tumorstadium früh vs. fortgeschritten
- Tumorsetting: nicht metastatisch vs. metastatisch vs. gemischt
- Therapieart und spezifischere Parameter

- Follow-Up in Monaten

#### Perineural Invasion:

- PNI Assessment (radiologisch, histologisch, gemischt)
- Analyseart (PNI+ vs. PNI-, spezifischere Untersuchungen)
- Anzahl der PNI-positiven Personen
- Cutoff-Wert

#### OS/LRC/LC/RC/DFS/DSS bzw. CSS (Outcomeparameter)

- Multivariate Cox-Analyse (HR, 95% CI, p-Wert)
- Univariate Cox-Analyse (HR, 95% CI, p-Wert)
- Kaplan-Meier-Kurven (X-year PNI+, X-year PNI-, log-rank p-Wert)
- 5-Jahres-Werte
- Anzahl der Events

#### Quality Assessment (siehe Kapitel 6.4)

#### Comments

Nicht angegebene Werte wurden nach Möglichkeit mittels rechnerischer Verfahren zusätzlich erhoben oder aus Grafiken extrahiert. Zusätzlich wurden Autoren in Form von E-Mails höflichst gebeten, nicht dokumentierte, aber für die Analyse relevante Werte wiederzugeben. Nicht angegebene Werte wurden in der Tabelle mit NR (not reported) kenntlich gemacht.

### **6.3 Primäre und sekundäre Endpunkte**

Als primärer Parameter für das Outcome wurde das sogenannte Overall survival (OS), die Gesamtüberlebenszeit gewählt. Dieser Endpunkt beschreibt jene Zeitspanne, welche vom Zeitpunkt des Behandlungsstarts an beginnt und bis zum Tod jeglicher Art endet. Als sekundäre Endpunkte wurden das Cancer Specific Survival/Disease Specific Survival (CSS/DSS), Disease Free Survival (DFS), Locoregional Control (LRC), Local Control (LC) und Regional Control (RC) gewählt.

CSS/DSS versteht das tumorspezifische bzw. krankheitsspezifische Überleben, also jene Zeitspanne vom Zeitpunkt des Behandlungsstarts an – bis zum Tod durch die Tumorerkrankung. Unter DFS, dem krankheitsfreien Überleben, wird jene Zeitspanne verstanden, in welcher von Therapiebeginn an keine Rezidive jeglicher Art, seien es lokale, regionale, loko-regionäre oder

Fernmetastasen, entwickelt wurden. Dieser Parameter ist gleichzusetzen mit Recurrence Free Survival (RFS) und unter der Bedingung, dass der Primärtumor optimal behandelt wurde, auch Progression Free Survival (PFS).

LRC, LC und RC sind Kontrollraten, welche die Abwesenheit von Rezidiven an Resektionsstellen (Lokal), an regionären Lymphknoten (Regional), beziehungsweise an beiden genannten Lokalisationen (loko-regionär) beschreiben. Synonym für diese Begriffe stehen LFS (local relapse-free survival, RFS (regional relapse-free survival) und LRFS (loco-regional-free survival).

## 6.4 Quality Assessment

Das Quality Assessment diente primär der Einschätzung der Gewichtung von einzelnen Studien für das Gesamtergebnis.

Mithilfe einer vorgefertigten, allerdings modifizierten Checkliste wurde die methodische Qualität mittels eines Punktesystems aller eingeschlossenen Studien erhoben. Als Leitfaden galten hierbei Empfehlungen des **Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement's** (93).

Für jeden Teil des Artikels (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion) wurden Punkte (0,1) für die adäquate Darstellung bzw. Ausarbeitung verschiedener qualitativer Faktoren vergeben und in eine Excel-Tabelle generiert. Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:

- Hypothese und/oder Studienziele
- Retrospektives oder Prospektives Studiendesign
- Stadieneinteilung unmissverständlich beschrieben
- Art der Datenverarbeitung und Publikation der Daten
- Unmissverständliche Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Vorgegebene Outcome-, Prädiktor- und Confounderkriterien
- Angemessene Verwendung von statistischen Methoden
- HR's angegeben oder durch eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse berechnet
- Berücksichtigung von Confoundern (Multivariate Analyse ja/nein)
- Angabe und Berücksichtigung einer entsprechenden Follow-up Periode
- Berücksichtigung von Bias und Limitationen

Der generierte „quality score“ ermöglichte eine Punktevergabe von minimal 0 Punkten und maximal 11 Punkten. Die Anzahl der Punkte stellte indes kein Ausschlusskriterium dar.

## 6.5 Statistische Analyse

### 6.5.1 Auswertung

Die Analyse der extrahierten Werte erfolgte mittels der *Comprehensive Meta-Analysis Software* (CMA – Version 2.0; Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA) und *STATA* (v16.0, © 1996-2020, StataCorp LLC, College Station, Texas, USA). Primär wurde der dichotome Vergleich zwischen PNI-positiven und PNI-negativen Tumoren durchgeführt, da die Anzahl der Studien, welche eingehendere Eigenschaften wie z.B. Größe, Anzahl, Extension der betroffenen Nerven oder Differenzierung in intra-, peri-, bzw. extratumorale Invasion zu gering war. Das Level der statistischen Signifikanz wurde auf  $p < 0.05$  festgelegt. Studien, welche univariate oder multivariate HR's und dazugehörige 95% CI (Cox proportional Hazard models) zu den Überlebensparametern OS, DFS, LRC/LC/RC und DSS bzw. CSS wiedergaben, wurden in die Metaanalyse miteingeschlossen. Die Parameter LRC, LC und RC wurden hierbei in eine Kohorte zusammengelegt, um das Kollektiv zu vergrößern. Multivariate Werte wurden univariaten Werten vorgezogen. In Studien, welche nur HR's und p-Werte angegeben haben (normalerweise werden p-Werte unter der Annahme einer Normalverteilung der logarithmischen HR's berechnet), haben wir die 95% CI's der HR's durch eine Tabellenkalkulationsimplementierung berechnet (94). Aus Überlebensstatistiken, welche nicht direkt, sondern mittels einer Kaplan-Meier-Kurve angeführt waren, wurden anhand der Programme *GetData Graph Digitizer v2.26* (95) und *Hazard Ratio Calculator* (96) die entsprechenden Hazard Ratios und dazugehörige 95% CI berechnet und extrahiert. In der Hauptanalyse wurden *gepoolte*, also zusammengefasste, multivariabel angepasste Hazard Ratios für OS, DFS, DSS/CSS und LRC/LC/RC und ihre 95% CI berechnet. Diese wurden unter Verwendung von Zufallseffektmodellen (*Random effect models*) synthetisiert, da angesichts der Unterschiede in den Interventionen, der Studienpopulation und verschiedener Variablen, die für die Anpassung in der multivariaten Analyse verwendet wurden, Heterogenität im Vorfeld angenommen werden musste (97). Heterogenität zwischen den einzelnen Studien wurde unter der Verwendung des Cochrane Q-Tests und der Higgins I<sup>2</sup>-Statistik (Sensitivitätsanalysen) bewertet

(98). Statistische Signifikanz bezüglich Heterogenität, innerhalb von Studien und auch untereinander, war vorhanden, wenn der p-Wert des Cochran Q-Testes  $<0,05$  betrug.  $I^2$  beschreibt den Prozentsatz der Gesamtvariation zwischen Studien, der eher auf Heterogenität als auf Zufall zurückzuführen ist. Werte von 25-50 %, 50-75 %,  $>75$  % repräsentieren niedrige, moderate bzw. hohe Heterogenität (99). Der Einfluss einzelner Studien wurde mittels eines Modells untersucht, bei welchem einzelne Studien entfernt wurden, um die Robustheit der Analyse bzw. die Effektgröße jeder Studie auf das Gesamtergebnis zu testen. Durch die hohe Anzahl an inkludierten Studien wurde des Weiteren eine *publication bias*-Analyse durchgeführt und die Ergebnisse mithilfe von Funnel plots dargestellt. Die graphische Darstellung der Auswirkung von PNI auf alle Überlebensmodalitäten erfolgte schlussendlich in Form von Forest plots. Hazard Ratios  $>1$  (Rechts der „Linie des Nulleffekts“) indizieren ein schlechteres Survivaloutcome für PNI positive Tumoren, verglichen mit PNI negativen Tumoren, und sind insofern signifikant, falls der 95% CI die „Linie des Nulleffekts“ (HR=1) nicht überschreitet.

### 6.5.2 Forest Plots – Interpretation

Damit die in den Ergebnissen dargestellten Forest Plots richtig interpretiert werden können, bedarf es einer kurzen Beschreibung. Die mittig liegende vertikale Linie (HR=1) entspricht der „Linie des Nulleffekts“, hier besteht kein Unterschied zwischen PNI-positiven und PNI-negativen Tumoren. Das blaue Rechteck beschreibt die Punktschätzung und Größe jedes einzeln untersuchten Patientenkollektivs. Horizontale Linien stehen für die einzelnen Studien mit ihrem 95% CI. Der 95% CI gibt jenen Wertebereich an, in dem man sich in 95%iger Wahrscheinlichkeit sicher sein kann, dass der „wahre“ unbekannte Wert bei unendlicher Untersuchungsabfolge dort liegt. Forest Plots geben jedoch nicht nur eine anschauliche Darstellung über das gesamte Kollektiv, sie geben auch Aussagen über einzelne Studien. Überschneidet die horizontale Linie jene des Nulleffekts (HR=1), so deutet dies auf ein nicht signifikantes Ergebnis hin. Die Breite der horizontalen Linien hängt zusätzlich von der Größe der Studie ab – umso größer das untersuchte Kollektiv – desto schmaler die Linie, weil die Konfidenzintervalle einen viel kleineren Bereich haben sollten. Die Größe der Studie verhält sich also proportional zum Quadrat und umgekehrt proportional zur horizontalen Linie. Der rote Rhombus gibt Aufschluss über die Kombination der Werte einzeln angeführten Studien. Eine vertikale Linie durch dessen Mitte beschreibt die gemittelte



Punktschätzung aller Studien, die Breite des Rhombus dessen 95% CI. Auch hier gilt: die Breite des Rhombus und somit der 95% CI sollte am geringsten sein. Kreuzt dieser die „Linie des Nulleffekts“, so deutet dies von einer nicht signifikanten Korrelation.

## 7. Ergebnisse

### 7.1 Selektionsprozess und PRISMA Flow-Diagramm

Nach der Studiensuche und Selektion wurden schlussendlich 76 Studien mit 78 Kohorten in die metaanalytische Untersuchung integriert. Jang et al. (100) haben ihr Kollektiv in drei Subgruppen unterteilt, weshalb sich 78 Kohorten ergaben.

In Abb. 12 ist der Selektierungsprozess, modifiziert nach den PRISMA-guidelines (101), dargestellt. Zwei Suchdurchläufe, welche mittels der „search strategy“ in den obgenannten Datenbanken durchgeführt wurden, lieferten 1393 möglich zu inkludierende Studien. Durch ein elektronisches Screening wurden doppelt selektierte Studien aus der Vorauswahl entfernt. Von den verbleibenden 981 Referenzen wurden Titel und Abstract mittels eines manuellen Screenings inspiziert und alle Studien, welche vorher bestimmte Kernbegriffe nicht beinhalteten, eliminiert. Diese waren: Plattenepithelkarzinom im Kopf-/Halsbereich, perineurale Invasion und Prognose/Überleben. Paper, welche nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind, wurden ebenfalls eliminiert. Von den verbleibenden 187 Referenzen wurde nach Möglichkeit der Volltext mittels Remote Access, ein Zugang zu elektronischen Ressourcen der Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Wien, aufgesucht. Lediglich von einer Studie wurde der Volltext, auch nach Kontaktierung der Autoren, nicht aufgefunden. Bei der anschließenden manuellen Kontrolle doppelter Studien wurde die Studie von Kao et al. (102) entfernt, da dasselbe Patientenkollektiv wie bei Eltohami et al. (103) untersucht wurde und die publizierten Werte übereinstimmen.

Die tiefgründige Untersuchung der Volltexte verbleibender 187 Referenzen führte zu einem Kollektiv von 76 Papern welche die Einschlusskriterien erfüllten und somit Teil der quantitativen Analyse wurden. Die restlichen 111 Paper konnten diese Kriterien nur unzureichend erfüllen und wurden folglich verworfen.

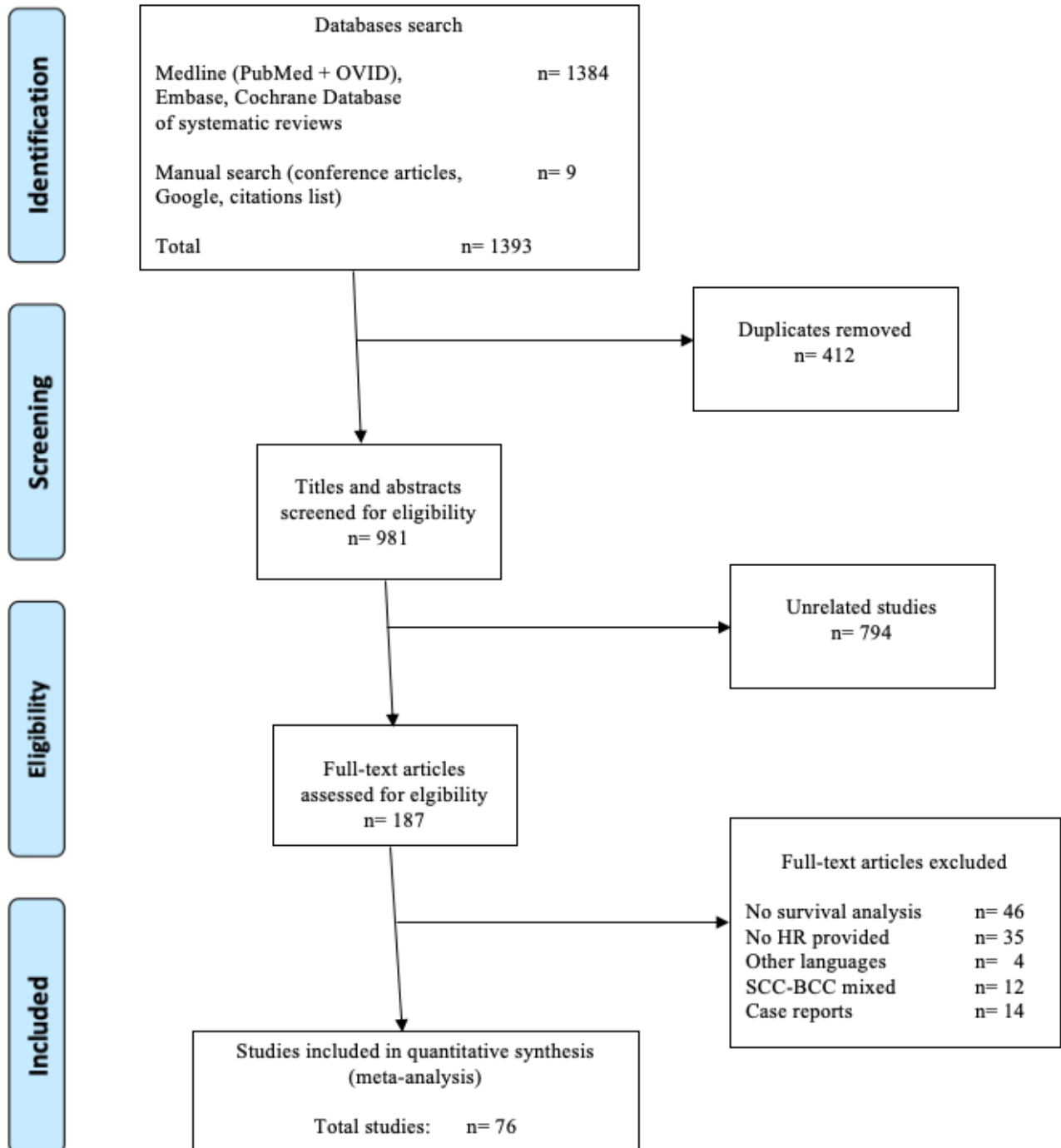


Abbildung 12: Flow-Diagramm, modifiziert nach (101)

## **7.2 Eigenschaften der eingeschlossenen Studien und Quality assessment**

Tab. 2 zeigt die Hauptmerkmale der inkludierten Studien. Von den insgesamt 76 Studien, die in die endgültige Studie miteingeschlossen wurden, waren alle Volltextartikel, keine wurde mittels einer Konferenzzusammenfassung veröffentlicht. Der Erstautor und die zur Studie gehörende Referenz und ebenso das Jahr der Publikation sind im ersten Abschnitt der Tabelle angeführt. 46 Studien wurden 2015 oder später veröffentlicht und alle, außer zwei (104,105) weisen ein retrospektives Studiendesign auf. Die Stichprobengröße reichte von 25 (106) bis 2036 (107) Patienten. Insgesamt wurden 20769 HNSCC-Patienten in die Metaanalyse aufgenommen, 4803 (23,1 %) wiesen eine positive PNI auf. Von den gesamten 76 Studien aus 21 unterschiedlichen Ländern berichteten 17 über Plattenepithelkarzinome der Zunge, 40 der oralen Kavität, fünf des Hypopharynx, drei des Mundbodens, drei des Oropharynx, zwei des Larynx, zwei der buccalen Mucosa und zehn über generalisierende Kopf-/Hals Plattenepithelkarzinome. Das niedrigste Durchschnittsalter des Patientenkollektivs einer Studie beträgt 40 Jahre, das höchste 71,4 Jahre. Das klinische Setting war bei 62 Studien gemischt, also lagen sowohl metastatische als auch nicht-metastatische Karzinome vor, in 11 Studien wurden nicht-metastatische Karzinome untersucht und zwei Studien untersuchten rein rezidierte/metastatische Karzinome. In einer Studie wurde das Setting nicht berichtet (108). 57 Studien beinhalteten Karzinome des Stadiums T1-T4, nur 20 Studien wichen davon ab. Zehn Studien berichteten über frühe Formen, vier Studien behandelten ausschließlich fortgeschrittene Stadien. Das mediane Follow-up der einzelnen Studien reichte von 16,3 – 122 Monaten. Die Auswirkung der PNI wurde bei OS in 39, bei DFS in 35, bei DSS in 30 und bei LRC/LC/RC in 21 Studien untersucht. Die Studie von Jang et al. (100) ist die einzige Studie mit mehreren Kohorten. Hierbei wurden die Sublokalisationen orale Kavität, Oro- und Hypopharynx bezüglich DFS untersucht. Aus der Studie von Liao et al. (109) wurden nur Patienten mit Stadium pT4N0 in die metaanalytische Untersuchung von OS, RC und LRC integriert, da es nur für diese Subgruppe passende Werte gab.

*Tabelle 2: Eigenschaften der eingeschlossenen Studien*

First author (References)	Year	Country	Study design	Study period	Cancer site	Stage	Clinical setting	N of Patients	Age years <sup>a</sup>	Follow-up <sup>b</sup> months	N PNI+ <sup>c</sup>	HRs provided from	Outcome measures
Marra (110)	2019	Italy	R	2004-2012	OTSCC	T1-T4	Mixed	103	61 (51-69)	106,8	13	MV	DFS
Rodrigues (111)	2019	Brasil	R	1999-2006	OT/FOM	T1-T4	Mixed	380	57 (20-93)	51,6	87	MV	OS/DFS/DSS
Sridharan (112)	2019	USA	R	1986-2016	OTSCC	T1-T3	Non-metastatic	494	59 (23-88)	45	159	MV/UV	LRC/LC
Eltohami (103)	2018	Taiwan	R	2005-2016	OSCC	T1-T4	Mixed	613	53	NR	206	MV/UV	OS/DFS
Cracchiolo (113)	2018	USA	R	2000-2012	OTSCC	T1-T4	Mixed	381	57	39,8	105	MV/UV	DSS/LC/RC
Huang (114)	2018	Taiwan	R	2006-2015	OSCC	T1-T4	Mixed	302	51/54	NR	81	MV/UV	DSS
Maihoefer (115)	2018	Germany	R	2008-2015	HNSCC	T1-T4	Mixed	302	60,7	45	39	MV/UV	OS/DFS/DSS/LRC
Lee (116)	2018	Southkorea	R	2000-2012	OCSCC	T1-T4	Mixed	231	57	113 (24-199)	36	UV	OS/DFS/DSS
Nair (117)	2018	India	R	2012-2015	OCSCC	T1-T4	Mixed	1524	50	24	310	MV	OS/DFS
Saidak (118)	2018	France	R	NR - 2017	HNSCC	T1-T3	Mixed	163	61	NR	36	MV/UV	OS/DFS
Subramaniam (106)	2018	India	R	2004-2014	OTSCC	T1-T2	Metastatic/recurrent	25	42	25 (6-132)	10	MV	OS
Tang (119)	2018	China	R	2008-2012	OSCC	T1-T4	Mixed	187	NR	NR	99	UV	OS
Wei (120)	2018	Taiwan	R	2001-2009	OSCC	T1-T2	Mixed	314	54	63,2 (29-130)	83	MV	DSS
Ye (121)	2018	China	R	2006-2016	HPSCC	T1-T4	Mixed	123	57	39,5	15	UV	OS/LRC
Yang (104)	2018	China	P	2008-2014	OTSCC	T1-T2	Non-metastatic	221	NR	44,3 (21-91)	34	MV	DFS/DSS
Xu (107)	2017	China	R	1999-2016	OSCC	T1-T4	Mixed	2036	59	65 (1-178)	137	MV/UV	DFS/DSS
Yu (122)	2017	Taiwan	R	2008-2012	OSCC	T1-T4	Non-metastatic	100	55,3	38,5	28	MV	DFS
Niu (123)	2017	China	R	2000-2009	MGSCC	T1-T4	Non-metastatic	207	64	63	22	MV/UV	OS
Lin (124)	2017	Brazil	R	2002-2013	OSCC	T4	Mixed	123	60,2	NR	103	MV/UV	OS/DFS
Fletcher (125)	2017	USA	R	2006-2014	LXSCC	T1-T4	Mixed	78	61 (41-77)	32	48	UV	OS
Tarsitano (126)	2016	Italy	R	2009-2014	OSCC	T1-T4	Mixed	64	71,4	41 (2-82)	33	UV	OS
Heiduschka (127)	2016	Australia	R	1987-2014	OSCC	T1-T4	Mixed	501	63,6	27,6 (1,2-223)	151	MV/UV	DSS/LC
Garzino-Demo (128)	2016	Italy	R	2000-2011	OSCC	T1-T4	Mixed	525	63	NR (min 36)	102	UV	DSS
Joo (129)	2016	Southkorea	R	1993-2014	HPSCC	T1-T4	Mixed	105	61	19 (1-151)	27	UV	DSS
Jang (100)	2016	Southkorea	R	2003-2012	HNSCC	T1-T4	Mixed	295	57	32,5 (0-154)	52	MV	DFS
Bertke (130)	2016	USA	R	2009-2014	HNSCC	T1-T4	Mixed	128	60	18,4 (0,6-66,9)	50	MV	OS/DFS/LRC
Fives (131)	2015	Ireland	R	2000-2013	FOM SCC	T1-T4	Mixed	54	NR	33,5 (1-183)	16	UV	OS
Adel (84)	2015	Taiwan	R	2002-2012	OSCC	T1-T4	Mixed	571	51,2	NR	199	MV	OS
Matsushita (132)	2015	Japan	R	2001-2011	OTSCC	T1-T4	Mixed	89	63,4 (28-88)	49,4 (3-125)	24	UV	OS/DSS
Almangush (133)	2015	Fin,Bra,USA	R	1979-2012	OTSCC	T1-T2	Non-metastatic	472	NR (10-96)	NR	103	MV	OS/DSS/LRC
Lok (134)	2015	USA	R	1989-2011	Rec. OSCC	T1-T4	Metastatic/recurrent	91	60	16,33	25	MV	OS
Dale (135)	2015	UK	R	1998-2011	HNSCC	T1-T4	Mixed	346	58,7	NR	66	MV/UV	OS/DSS
Lin (136)	2015	Taiwan	R	2006-2008	OSCC	T1-T4	Mixed	554	51,95	42,84	114	MV	OS/DSS/LRC
Tarsitano (137)	2015	Italy	R	2006-2013	OSCC	T1-T4	Mixed	236	59,9	52,4 (16-88)	51	UV	DFS/RC/LC
Jardim (12)	2015	Brazil	R	1998-2009	OT/FOM	T3, T4	Non-metastatic	142	58	31,2 (2-176)	71	MV	OS/DFS
Aivazian (138)	2015	Australia	R	1995-2010	OSCC	T1-T4	Mixed	318	64	32,4 (3-180)	93	MV/UV	DSS/LC
Monteiro (139)	2014	Portugal	R	2000-2010	OSCC	T1-14	Mixed	128	62,13	33,2 ± 28,8	14	MV	OS
Montebugnoli (140)	2014	Italy	R	1997-2007	OSCC	T1-T4	Mixed	180	62,8	64,4 (12-167)	39	UV	LC/RC
Maher (141)	2014	Australia	R	2006-2013	OCSCC	T1-T4	Non-metastatic	71	59	30 (0-96)	17	MV	DSS
Hedbäck (108)	2014	Denmark	R	2000-2008	OSCC	NR	NR	86	NR	NR	15	MV/UV	DFS
Yu (142)	2014	Taiwan	R	2003-2004	OSCC	T1-T4	Mixed	101	51,1	43,3	26	UV	DFS/RC
Fang (143)	2014	Taiwan	R	2002-2012	OSCC	T1-T4	Mixed	159	51,9 ± 12,3	NR	45	MV	DFS/DSS
Thiagarajan (144)	2014	India	R	2007-2010	OTSCC	T1-T4	Mixed	586	48	22-27	152	MV	DFS/RC
Pinto (145)	2014	Brazil	R	2009-2011	OCSCC	T1-T4	Mixed	57	62,4	min 12/max48	36	MV	DFS
Lanzer (146)	2014	Switzerland	R	1999-2009	HNSCC	T1-T4	Mixed	291	64 (27-87)	38	23	UV	OS/DFS

<b>Chen</b> (147)	2014	Taiwan	R	2007-2012	OSCC	T1-T4	Mixed	618	53,44	29,9 (1,7-73,4)	229	MV/UV	OS
<b>Tai</b> (148)	2013	Taiwan	R	2001-2009	OSCC	T1-T2	Mixed	307	54	49,1 (16-116)	84	MV	DSS/RC
<b>Durr</b> (149)	2013	USA	R	1999-2010	OSCC	T1-T4	Mixed	120	57,5	41	84	MV	OS/DFS
<b>Ling</b> (150)	2013	China	R	1997-2007	OTSCC	T1-T4	Mixed	210	55	36,6 (2-102)	49	MV	OS/DSS
<b>Chen</b> (82)	2013	Taiwan	R	2004 -2009	OSCC	T1-T2	Mixed	442	52	46	65	MV	OS/DFS
<b>Tai</b> (151)	2013	Taiwan	R	2001-2009	OT/BM SCC	T1, T2	Mixed	212	53,2 (22-85)	61,9 (25-130)	53	MV	DSS/RC
<b>Chinn</b> (83)	2013	USA	R	1998-2009	OSCC	T1-T4	Non-metastatic	88	56,7	55,2	20	MV	OS/DFS/DSS/LRC
<b>Perisanidis</b> (152)	2013	Austria	R	2001-2009	OSCC	T3-T4	Non-metastatic	97	NR	44,4	10	MV	DSS
<b>Miller</b> (153)	2012	USA	R	2004-2007	HNSCC	T1-T4	Mixed	142	61	16,3	80	MV	DFS
<b>Perisanidis</b> (154)	2012	Austria	R	2001-2008	O/OP-SCC	T1-T4	Mixed	111	NR	57,6	10	UV	OS/DFS
<b>Tai</b> (155)	2012	Taiwan	R	2001-2009	OTSCC	T1-T2	Mixed	190	50,8	42,4 (7-112)	59	UV	DSS
<b>Meng</b> (156)	2012	Taiwan	R	2003-2009	HPSCC	T1-T4	Mixed	78	55	30	17	MV	OS/DFS
<b>Tai</b> (157)	2012	Taiwan	R	2001-2009	OSCC	T1-T2	Mixed	307	54	49,1 (16-116)	84	MV	DSS/RC
<b>McMahon</b> (105)	2011	Scotland	P	1999-2001	O/OP-SCC	T1-T4	Mixed	381	63	60	62	MV	DSS
<b>Liao</b> (158)	2010	Taiwan	R	NR - 2009	OTSCC	T1-T4	Mixed	456	NR	T= 59, B= 54	132	MV	RC
<b>Chang</b> (159)	2010	Taiwan	R	2003-2006	OSCC	T1-T4	Mixed	92	50,2	NR - 2008	29	MV/UV	OS/DFS
<b>Franchin</b> (160)	2009	Italy	R	1998-2007	HNSCC	T1-T4	Mixed	142	NR	36	23	UV	DFS
<b>Chirila</b> (76)	2009	Romania	R	2002-2006	LX/HPSCC	T1-T4	Mixed	256	57,77	NR	86	UV	LC
<b>Pandey</b> (161)	2009	India	R	1996-2000	BM-SCC	T1-T4	Mixed	142	57,5	96	24	UV	DFS
<b>Fang</b> (162)	2009	Taiwan	R	2003-2007	OSCC	T1-T4	Mixed	150	50,9	NR	40	MV/UV	OS
<b>D'Cruz</b> (163)	2009	India	R	1997-2001	OAT-SCC	T1-T2	Non-metastatic	170	49 (20-83)	NR	11	UV	RC
<b>Liao</b> (164)	2008	Taiwan	R	1996-2007	OSCC	T1-T3	Mixed	460	50	NR	68	UV	OS/LC
<b>Liao</b> (109)	2007	Taiwan	R	1996-2004	OSCC	T3-T4	Mixed	513	49	NR	22/44/94	MV	OS/LRC/RC
<b>Speleman</b> (165)	2007	Netherlands	R	1990-1991	HNSCC	T1-T4	Mixed	46	64	122	11	UV	OS/DFS
<b>Garzino-Demo</b> (166)	2006	Italy	R	1989-2002	OSCC	I-Iva	Mixed	245	62 (24-89)	NR	62	UV	OS
<b>Bova</b> (167)	2005	Australia	R	1979 -2002	HPSCC	T1-T4	Mixed	180	62	NR	40	MV	DSS
<b>Kurtz</b> (168)	2005	USA	R	1993-1998	OCSCC	T1-T4	Mixed	40	58	61	33	UV	OS
<b>Rahima</b> (169)	2004	Japan	R	NR	O/OP-SCC	T1-T4	Mixed	101	60 (26-86)	63 (6-195)	26	UV	DSS
<b>Brown</b> (170)	1989	USA	R	1974-1984	OSCC	T1-T4	Mixed	87	NR	NR	26	UV	DSS
<b>Soo</b> (171)	1986	England	R	1976-1983	HNSCC	T1-T4	Mixed	239	59 (20 - 90)	NR	64	UV	OS/DSS/LRC
<b>O'Brien</b> (172)	1986	USA	R	1956-1983	OTSCC	T1-T2	Non-metastatic	90	NR	120	5	UV	DFS

(R=retrospective; P=prospective; OT=oral tongue; FOM=floor of the mouth; LX=larynx; OC=oral cavity; HP=hypopharynx; MG=mandibular gingiva; BM=buccal mucosa; OP=oropharynx; OAT=oral anterior tongue; NR=not reported; MV=multivariate; UV=univariate; HR= hazard ratio; PNI=perineural invasion; OS=overall survival, DFS=disease-free survival, DSS=disease-specific survival, CSS=cancer-specific survival, LC=local control, RC=regional control, LRC=locoregional control)

<sup>a</sup> Mittleres oder medianes Alter (Reichweite), falls nicht anders angegeben

<sup>b</sup> Follow-up in Monaten (Reichweite), falls nicht anders angegeben.

<sup>c</sup> N PNI+Anzahl der PNI positiven Patienten.

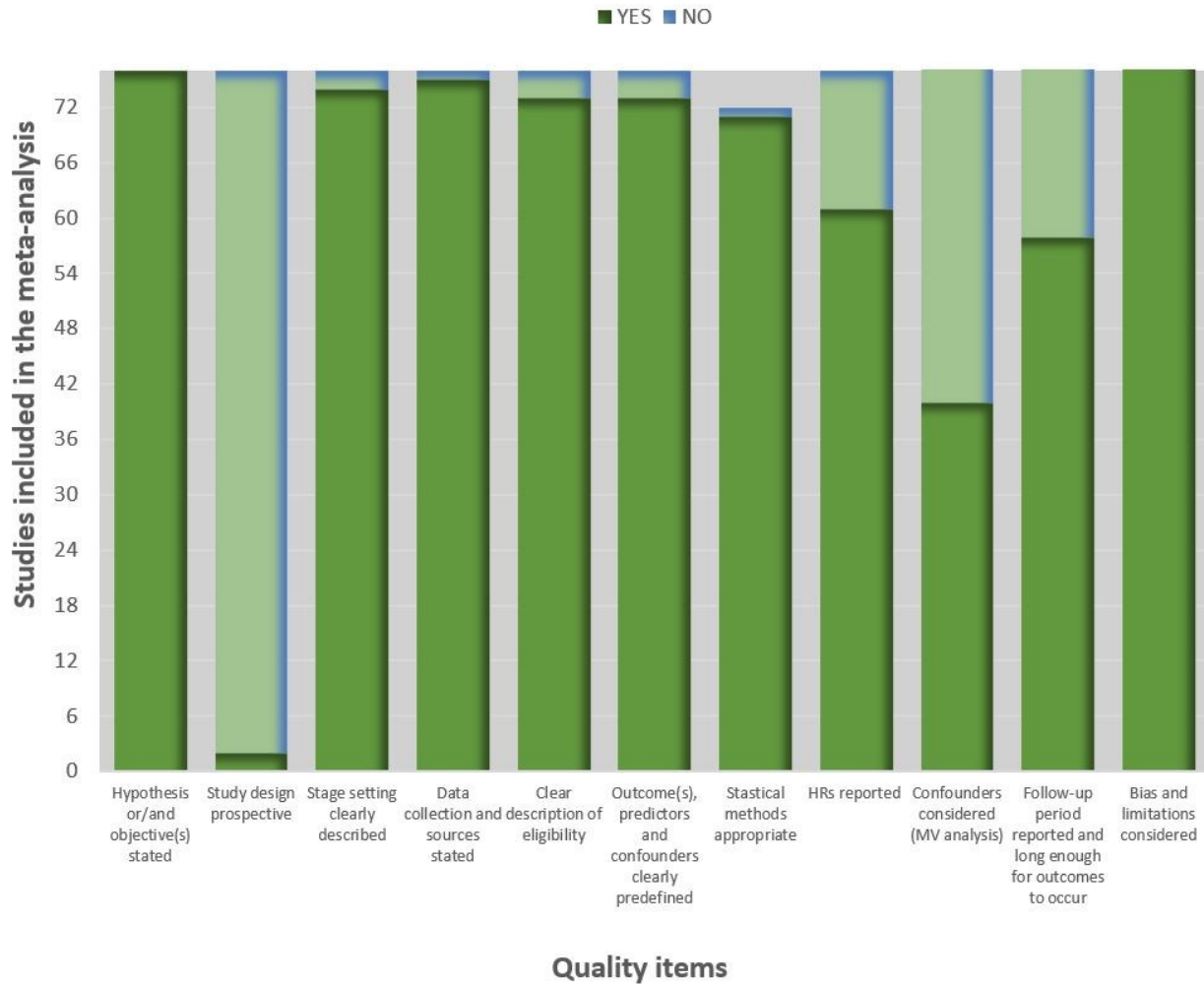


Abbildung 13: Ergebnis des Quality assessment

Die Methodische Qualität aller eingeschlossenen Studien wurde mit einem mittleren Qualitätsfaktor von 9,09 bemessen. Die Spanne verlief vom auftretenden Minimalwert 5 bis zum maximal erreichbaren Wert 11. Dieser wurde lediglich von zwei Studien (104,105) erreicht.

### 7.3 Pooled Hazard Ratios, Forest plots und Funnel plots

Tabelle 3: Pooled Hazard Ratios

Analysen	Kollektiv		Analyse		Heterogenität	
	Kohorten	N Patienten (PNI+)	Random effects model <i>pooled</i> HR (95% CI) p-Wert		I <sup>2</sup>	Q-Test
OS	39	9807 (2537)	1,694 (1,497-1,918)	<0,004	42 %	65,51 (p= 0,004)
DFS	37	10135 (2034)	1,910 (1,644-2,218)	<0,001	58,2 %	86,06 (p= <0,001)
DSS	30	9706 (1921)	1,896 (1,570-2,291)	<0,001	63,4 %	79,18 (p= <0,001)
LRC, RC, LC	21	6208 (1497)	2,305 (1,666-3,190)	<0,001	74,8 %	79,28 (p=<0,001)

Studien wurden in die Parameter OS, DFS, DSS und LRC/LC/RC aufgeteilt und mittels eines *Random effects model* in *pooled* HR's analysiert. Die gepoolte Analyse zeigt bei allen Überlebensparametern ein signifikantes Ergebnis, was bedeutet dass die PNI sowohl bei **OS**: HR= 1,694; 95% CI: 1,497-1,918; p= <0,004 (Abb. 14), bei **DFS**: HR= 1,910; 95% CI=1,644-2,218; p= <0,001 (Abb. 15), bei **DSS**: HR=1,896; 95% CI=1,570-2,291; p= <0,001 (Abb. 16), als auch bei **LRC/LC/RC**: HR=2,305; 95% CI=1,666-3,190; p= <0,001 (Abb. 17) mit einem schlechteren Outcome korreliert. Bezüglich der Heterogenität (I<sup>2</sup>) zwischen den Studien ergaben die Modalitäten OS (I<sup>2</sup>= 42 %) eine niedrige Heterogenität, DFS, DSS (I<sup>2</sup>= 58,2 % bzw. 63,4 %) und LRC/LC/RC (I<sup>2</sup>= 74,8 %) moderate Heterogenität. Bestätigt wird eine bestehende Heterogenität in und auch zwischen den Studien durch die signifikanten p-Werte bei *Cochran's Q-Test* (0,004 - <0,001). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse im Sinne eines *one-study-removed*-Modells zeigte, dass die *pooled* HR's (Effektgröße) bezüglich aller Modalitäten nicht signifikant beeinflusst wurde (Daten werden nicht dargestellt). Die *publication bias*-Analyse ergab für die Parameter OS und DFS einen symmetrischen Funnel plot (Abb. 18, 19), bei DSS und LRC/LC/RC liegt ein Hinweis auf leichte Asymmetrie und somit auf eine eventuelle Publikationsverzerrung vor (Abb. 20, 21).



Signifikante Ergebnisse der *pooled* HR's aus Kapitel 7.3. mitsamt ihren studienspezifischen Daten und HR's wurden mittels Forest plots generiert und graphisch dargestellt (Abb. 14 - 19). Hazard Ratios >1 (Rechts der „Linie des Nulleffekts“) indizieren ein schlechteres Survivaloutcome für PNI positive Tumoren, verglichen mit PNI negativen Tumoren, und sind insofern signifikant, falls der 95% CI die „Linie des Nulleffekts“ (HR=1) nicht überschreitet.

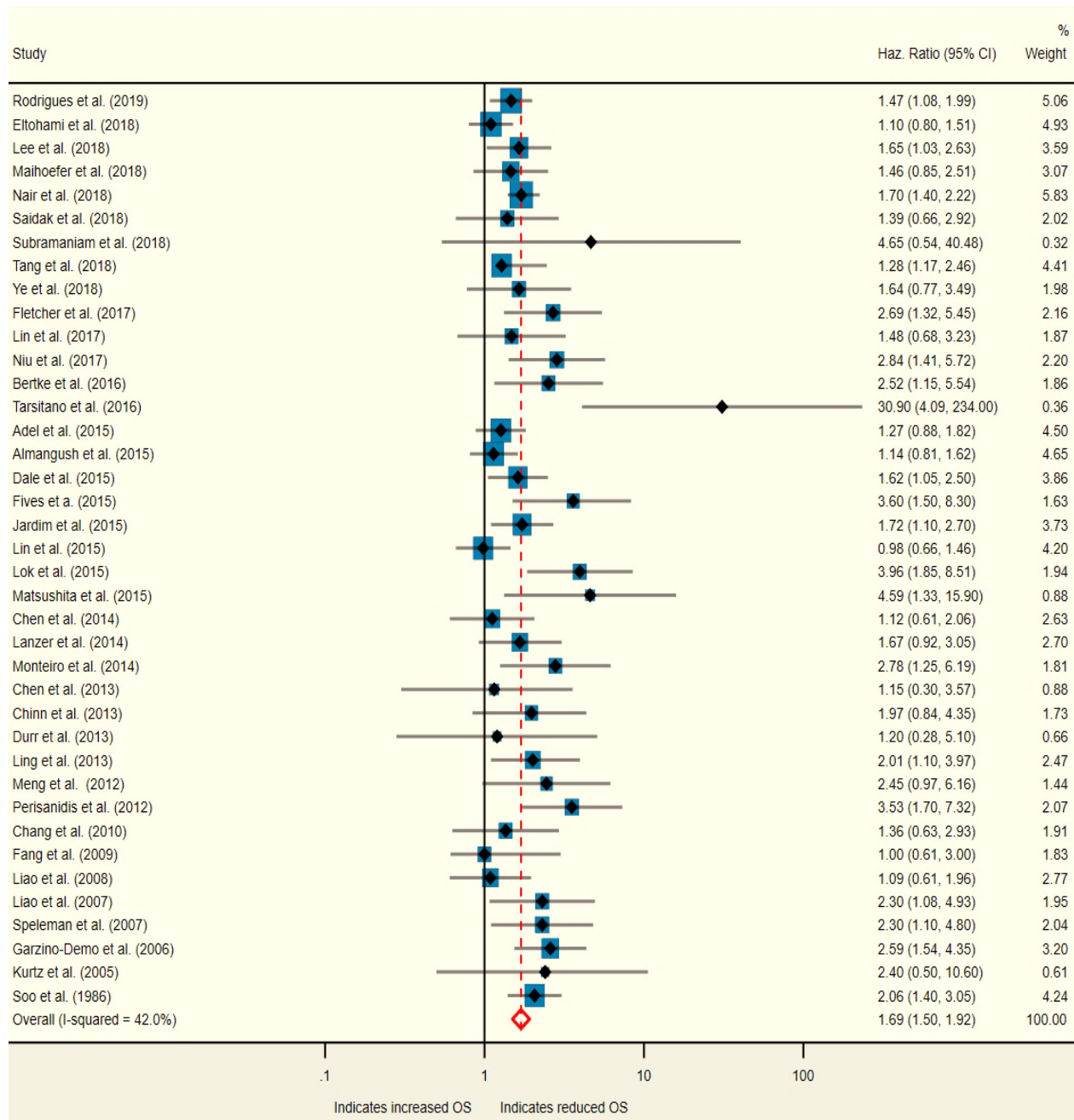


Abbildung 14: Forest plot OS;  $p = <0,001$ ,  $z = 8,432$ . Heterogenität:  $I^2 = 42\%$ , Cochran's  $Q = 65,51$   $p = 0,004$

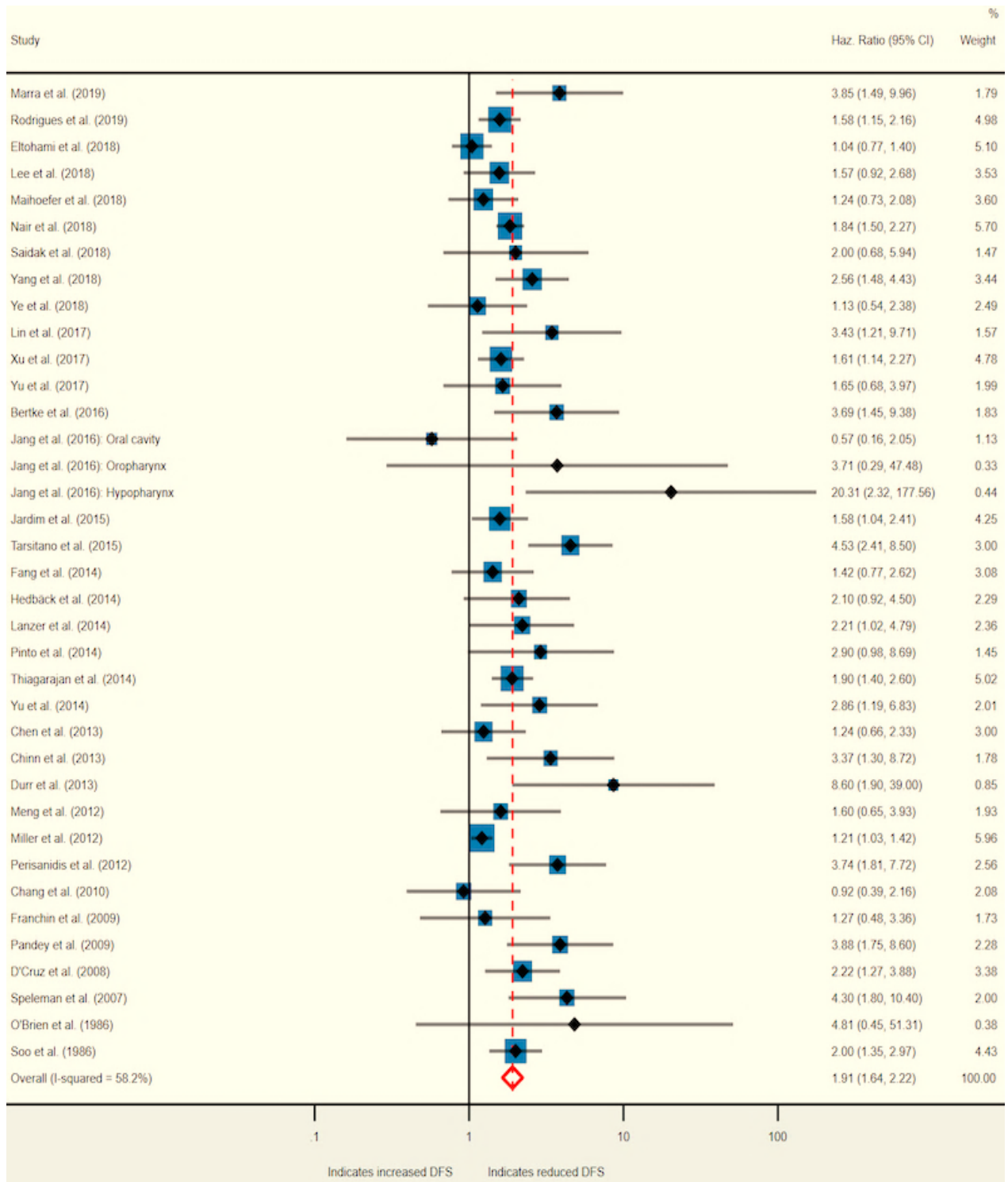


Abbildung 15: Forest plot DFS;  $p < 0,001$ ,  $z = 8,473$ . Heterogenität:  $I^2 = 58,2\%$ , Cochran's  $Q = 86,8$   $p < 0,001$

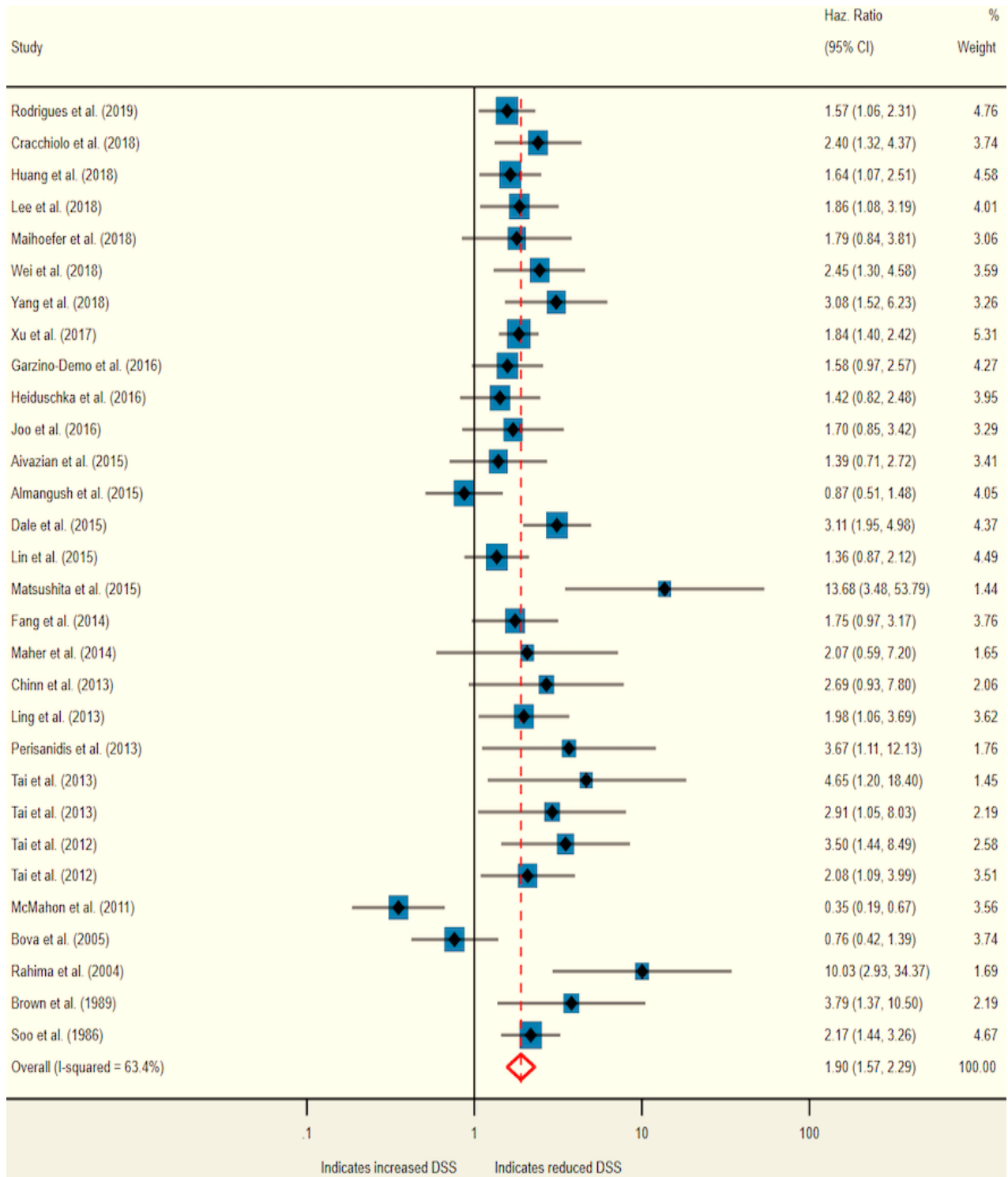


Abbildung 16: Forest plot DSS;  $p < 0,001$ ,  $z = 6,634$ . Heterogenität:  $I^2 = 63,4\%$ , Cochran's  $Q = 79,18$   $p < 0,001$

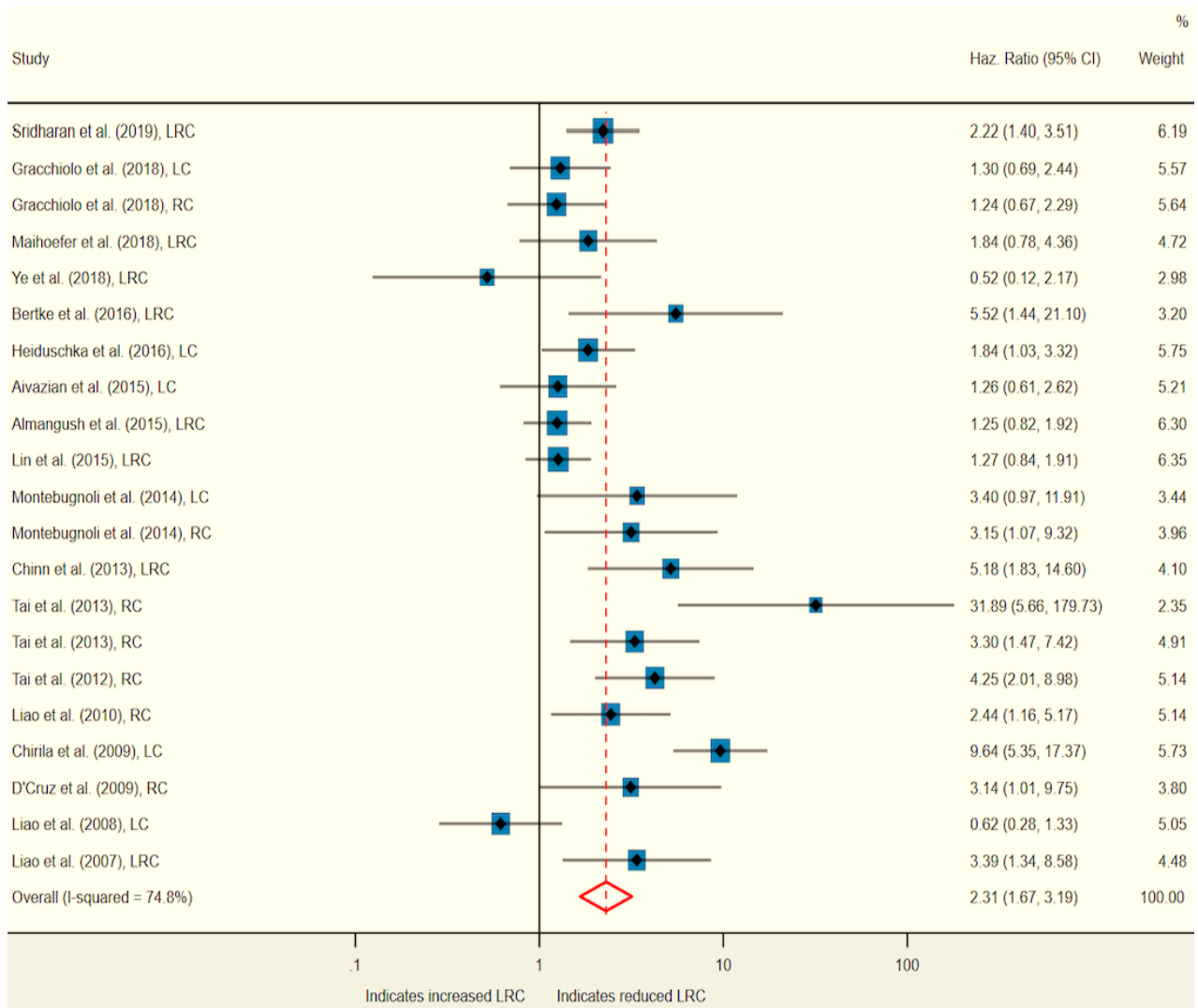


Abbildung 17: Forest plot LRC/LC/RC;  $p = <0,001$ ,  $z = 5,038$ . Heterogenität:  $I^2 = 74,8\%$ , Cochran's  $Q = 79,28$   $p = <0,001$

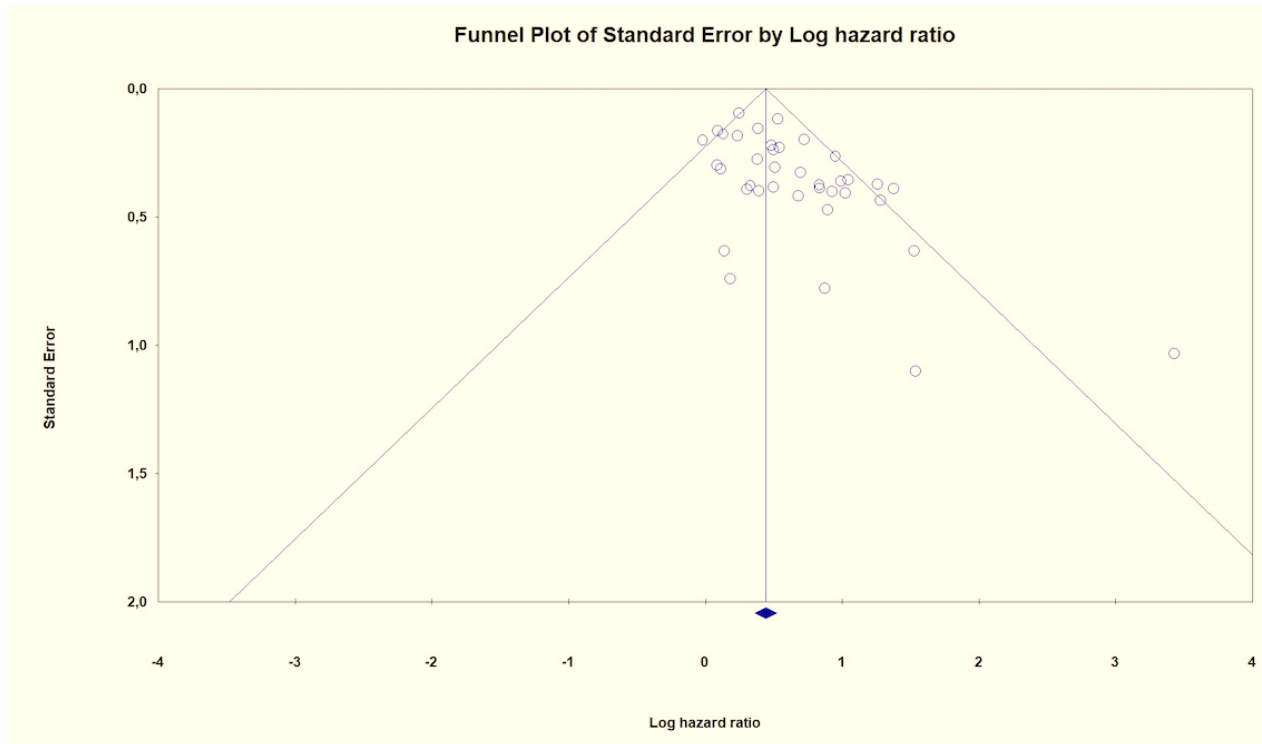


Abbildung 18: Funnel plot of Standard Error OS

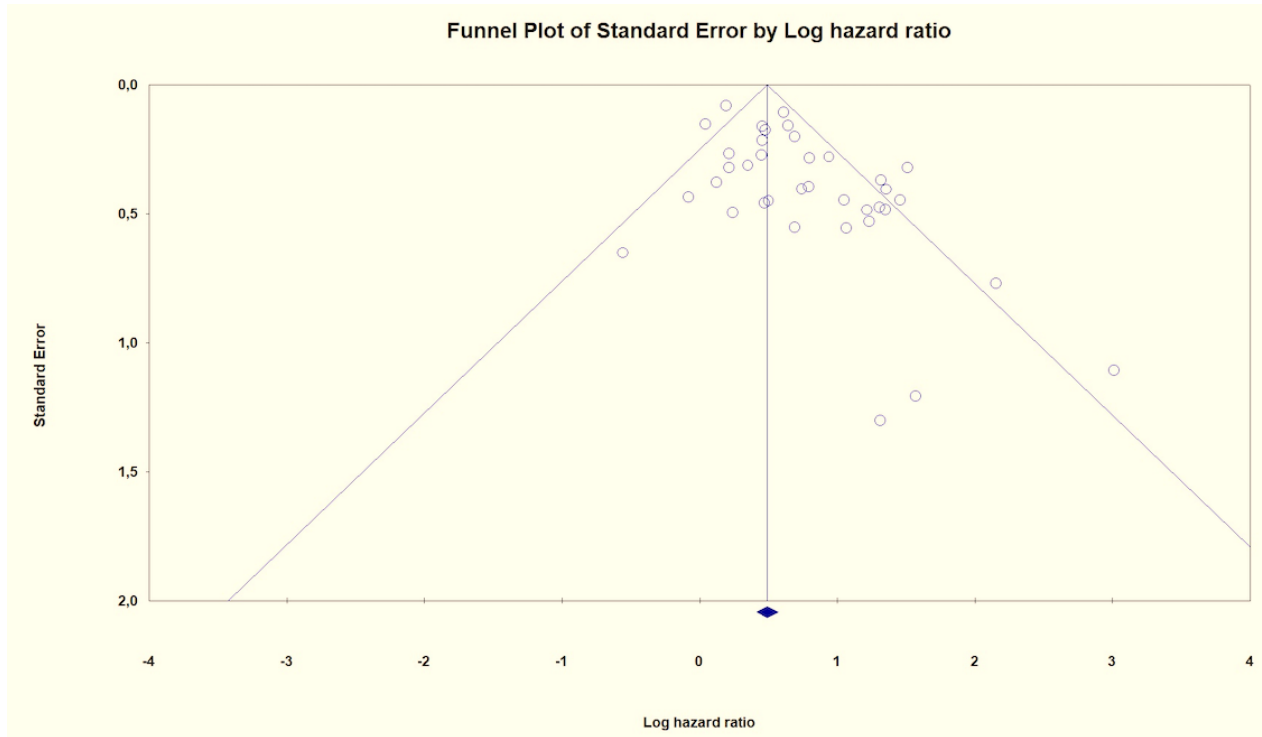


Abbildung 19: Funnel plot of Standard Error DFS

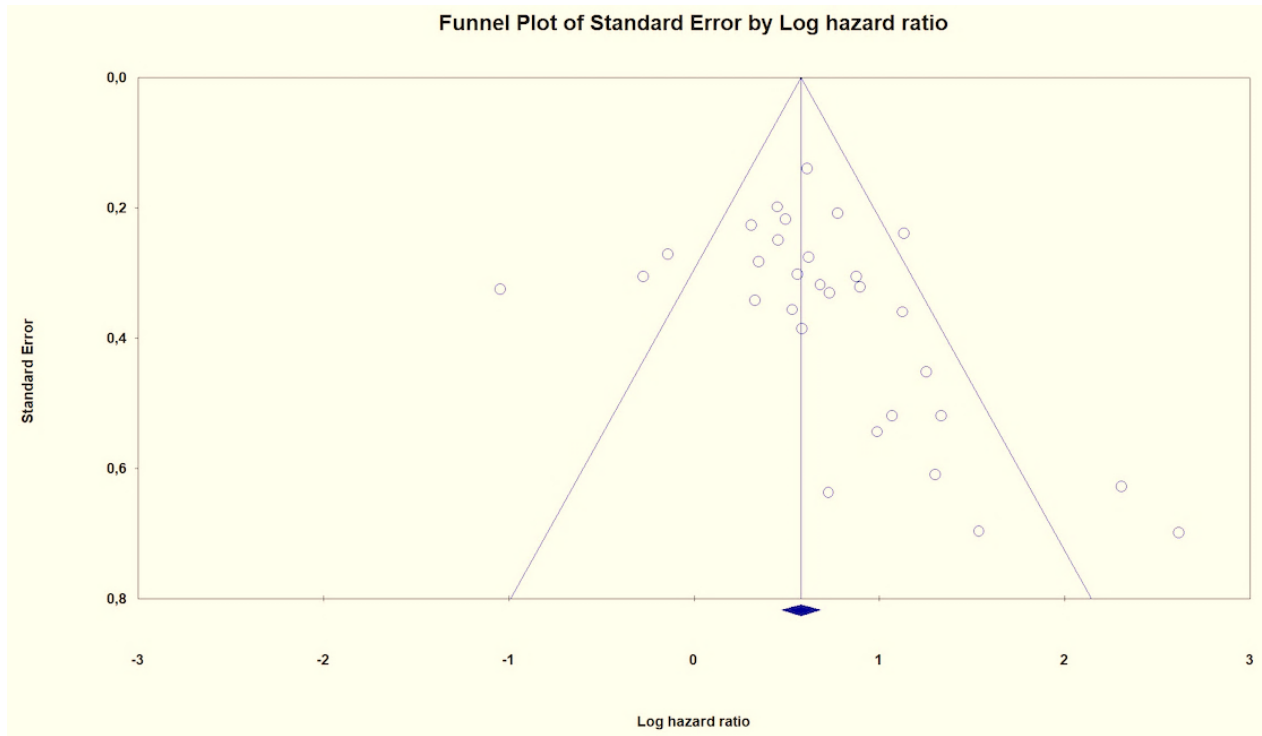


Abbildung 20: Funnel plot of Standard Error DSS/CSS

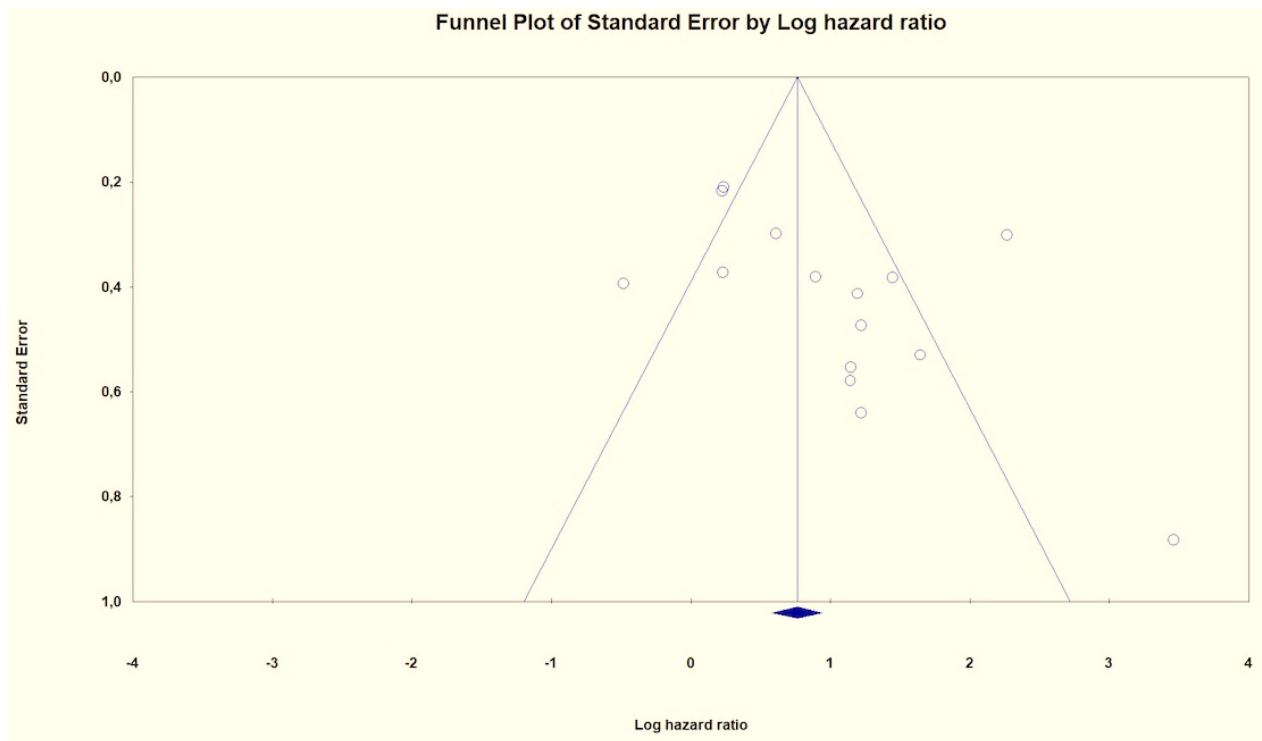


Abbildung 21: Funnel plot of Standard Error LRC/LC/RC

## 8. Diskussion und Schlussfolgerung

Unsere Metaanalyse bietet aussagekräftige Hinweise dafür, dass die perineurale Invasion einen prognostischen und prädiktiven Marker bezüglich verschiedener Überlebensparameter bei HNSCC darstellt. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt rekapitulieren:

- 1) Patienten mit einem SCC im Kopf-/Halsbereich zeigten eine signifikante Korrelation zwischen positiver PNI und verringertem Gesamtüberleben (OS).
- 2) Bei Patienten mit einem SCC im Kopf-/Halsbereich zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer perineuralen Invasion und verringertem tumorspezifischem Überleben bzw. krankheitsfreiem Überleben (DSS bzw. DFS).
- 3) Patienten mit einem SCC im Kopf-/Halsbereich zeigten eine signifikante Korrelation zwischen positiver PNI und verringertem rezidiv-freiem Überleben (LRC, LC, RC).

Während viele Studien einen Zusammenhang zwischen dem Einfluss der PNI auf das Gesamtüberleben bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-/Halsbereich beschreiben (12,117,119,123,125,126,130,134,135,139,150), liegen demgegenüber auch Studien vor, welche keine signifikante Korrelation fanden (84,106,115,124,136,149,156).

Auch der Einfluss der PNI auf das tumorspezifische Überleben (CSS), zeigte in der Recherche in einigen Studien nicht signifikante Ergebnisse (115,138,143) auf. Hingegen konnten jedoch signifikante Korrelationen in mehreren Untersuchungen aufgezeigt werden (104,105,111,113,114,150,152).

Bezüglich eines Zusammenhangs des Einflusses der PNI auf das DFS, also dem krankheitsfreien Überleben, gilt es ähnlich wie bei OS und DSS zu sagen, dass im Vorfeld Studien sowohl signifikante Ergebnisse (12,104,110,111,117,149,173), als auch nicht signifikante Ergebnisse (115,118,122,143,145) aufwiesen.

In den letzten Jahrzehnten haben sich viele Forschungsgruppen auf die Identifizierung aussagekräftiger prognostischer Relevanz der PNI konzentriert, um die klinische Entscheidungsfindung, die Therapie und das Behandlungsergebnis zu verbessern.

Die vorgefundene heterogene Studienlage hat uns dazu motiviert, inkonsistent vorliegende Ergebnisse aus Einzelstudien zusammenzufassen, um den Einfluss der perineuralen Invasion auf diverse Überlebensparameter und Endpunkte zu überprüfen.

Wie wir erkennen konnten, besteht eine konsistente Darstellung über alle Modalitäten hinweg, die festgelegte Nullhypothese, nach welcher die PNI keinen Einfluss auf das Überleben hat, kann folglich verworfen werden. In der Subgruppe LRC/LC/RC ist die Effektgröße am stärksten, gefolgt von DFS, DSS und OS.

Wenn man die Anzahl der eingeschlossenen Studien pro Jahr betrachtet, erkennt man, dass in den Jahren 1980 - 2010 17 Studien in unsere Analyse inkludiert wurden, von 2010 bis 2019 waren es hingegen 59. Das dürfte einerseits damit zusammenhängen, dass sich die Art und Qualität der statistischen Analyse im Laufe der Zeit verändert hat und somit viele Studien unsere Inklusionskriterien nicht erfüllten, andererseits kann man davon ausgehen, dass die Forschungstätigkeit im vorliegenden Gebiet stark zugenommen hat.

Im Laufe der Studienselektion sind wir auf einige wenige Studien gestoßen, welche die perineurale Invasion noch eingehender untersucht haben, für die Auswertung im Sinne einer Metaanalyse waren jedoch nicht genügend dieser Sorte vorhanden. Brandwein-Gensler et al. (174) teilten ihr Kollektiv in zwei Subgruppen (Nerven >1mm, Nerven <1mm) und fanden statistische Signifikanz bezüglich OS in beiden Kohorten. Die Modalität Local control hingegen war nur für Nerven >1mm statistisch signifikant. Auch Chirila et al. (76) haben die Prognose des Vorhandenseins einer PNI bezüglich Local control untersucht, hierbei wiesen sie auch für Nerven mit einem Durchmesser von <1mm eine statistische Signifikanz auf ( $p=0,00001$ ). Wei et al. (120) haben anhand der Anzahl der betroffenen Herde drei quantitative Subgruppen gebildet: no PNI vs. low PNI (1-5 Herde) vs. high PNI (>5 Herde). Das 5y DSS beträgt für no PNI 88,6 % (ref.), für low PNI 75,2 % ( $p=0,004$ ) und für high PNI 33,8 % ( $p=0,001$ ), ebenso wies das OS statistische Signifikanz auf. Tai et al. (151) fanden eine Korrelation bezüglich der Tumorgröße (>6mm) und dem Vorhandensein von perineuraler Invasion in Bezug auf Lymphknotenmetastasen ( $p=0,001$ ) und verringertem 5y DSS ( $p=0,006$ ). Aivazian et al. (138) untersuchten den Einfluss der PNI auf das lokale Rezidivrisiko und fanden heraus, dass einzeln befallene Nerven keine Signifikanz ( $p=0,279$ ) aufwiesen, hingegen mehrere involvierte Nerven schon ( $p=0,023$ ). Zusätzlich wurde die Größe (Durchmesser) der befallenen Nerven untersucht: hierbei stellten sie fest, dass Nerven <1mm, nicht mit einem lokalen Rezidivrisiko einhergehen ( $p=0,833$ ), Nerven >1mm hingegen eine statistische Signifikanz aufweisen ( $p=0,047$ ). Studien mit solch eingehenden Analysen sollten unserer Meinung nach in



Zukunft vermehrt durchgeführt werden, um die Prognoseeinschätzung zu verbessern bzw. Behandlungsentscheidungen positiv zu beeinflussen.

Auch in Bezug auf univariate und multivariate statistische Ergebnisse zeigen sich Differenzen, so gibt es Studien, in welchen der univariate Test ein signifikantes Ergebnis, die multivariate Modellierung hingegen ein nicht signifikantes Ergebnis präsentieren (103,118,127,136,147,167). Verantwortlich für diese Inkongruenz des Effekts ist der Fakt, dass im Rahmen von multivariaten Analysen mehrere Risikofaktoren untersucht werden, die dazu führen, dass der Effekt einer PNI in den Hintergrund rückt. In genannten Studien stellen fortgeschrittene Tumorstadien, ein erhöhtes Alter sowie lymphovaskuläre Invasion Beispiele für Hochrisikofaktoren dar.

Unsere Metaanalyse stellt nach derzeitigem Kenntnisstand die zweite Untersuchung dar, welche die Rolle der perineuralen Invasion hinsichtlich der Prognose bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-/Halsbereich untersucht hat und einen Zusammenhang zwischen positiver PNI und einem schlechteren Gesamtüberleben, einem schlechteren tumorspezifischen Überleben und einem schlechteren krankheitsfreien Überleben aufzeigt.

Die zweite uns bekannte Metaanalyse von Zhu et al. (175) aus dem Jahr 2019 spiegelt unsere Ergebnisse in allen Belangen wieder. Auch wenn sich die Anzahl der eingeschlossenen Studien ( $n=18$ ) und die Anzahl des Gesamtpatientenkollektivs ( $n=3894$ ) unterscheiden, konnte die Forschungsgruppe um Zhu signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer PNI und dem overall survival (HR: 2,8; 95% CI: 1,88-4,16), dem disease-free survival (HR: 2,42; 95% CI: 1,92-3,05) und dem disease-specific survival (HR: 2,60; 95% CI: 1,86-3,63) feststellen. Der Effekt zwischen der PNI-positiven und der PNI-negativen Gruppe kann folglich auch größer sein, um statistische Signifikanz zu beweisen, unter Einbeziehung von höheren Fallzahlen steigt jedoch die statistische Power.

Zeitgleich zur hier vorliegenden Arbeit wurde an der Abteilung für Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie im Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien eine Metaanalyse zum Einfluss der PNI auf die Prognose von cHNSCC (Cutaneous Head-/Neck Squamous Cell Carcinoma), durch den Kollegen Herrn cand. med. dent. Apts Nuhaev, durchgeführt. Auch hier fielen die Fallzahlen geringer aus, jedoch konnten ähnliche Ergebnisse aufgezeigt werden, die die Rolle der PNI als prognostischen Marker untermauern: OS (HR 2,039 [1,201-3,462]  $p= 0,008$ ), DFS (HR 2,355 [1,553-3,570]  $p= <0,001$ ), DSS (HR 1,752 [1,164-2,636]  $p= 0,007$ ), LRC (HR 2,072 [1,429-3,002]  $p= <0,001$ ).

Zusätzlich zur Metaanalyse von Zhu 2019 et al. (175) zu den Parametern OS/DFS/DSS wurde in unserer Metaanalyse der Einfluss der PNI auf die loko-regionäre, die lokale und die regionale Rezidivkontrolle untersucht. Almangush et al. (133) fanden im Vorfeld heraus, dass die PNI ein unabhängiger Prädiktor für Halslymphknotenmetastasen ist (HR: 1,25 CI: 0,82-1,92), was jedoch damit zusammenhängen dürfte, dass nur Tumoren im Stadium T1-T2 untersucht wurden. Nur Hochrisikofaktoren wie Invasionsstiefe >4mm und Alter (75-99) zeigten statistische Signifikanz. Aivazian et al. (138) fanden statistische Signifikanz für LC (HR 2,24 [1,31-3,85] p= 0,003) und RC (HR 2,27 [1,31-3,95] p= 0,004) nur in univariater Analyse. In multivariater Ausführung wurden für beide Modalitäten, LC (HR 1,30 [0,69-2,44] p= 0,416) und RC (HR 1,24 [0,67-2,29] p= 0,496), keine signifikante Korrelation gefunden. Grund hierfür ist wiederum, dass die PNI von Hochrisikofaktoren wie Invasionsstiefe >5mm (HR 2,21[1,04-4,68] p= 0,039) und positivem Lymphknotenstatus (HR 4,85 [2,12-11,08] p= <0,001) unterdrückt wurde. Die Forschungsgruppe um Ye et al. (121) konnte keine statistische Signifikanz (HR 0,52 [0,12-2,17] p= 0,369) bezüglich der lokoregionären Kontrolle auffinden, was damit zusammenhängen dürfte, dass die Anzahl der PNI-positiven Patienten (n=14) niedrig ist. Rahima et al. (169) und auch D’Cruz et al. (163) fanden statistische Signifikanz bezüglich der regionären Rezidivkontrolle. Miller et al. (153) hingegen fanden heraus, dass die Anzahl der infiltrierten zervikalen Lymphknoten mit der PNI korrelierte. Ergänzend zur Analyse von LRC wurden in unserer statistischen Untersuchung die Modalitäten LC und RC getrennt voneinander untersucht. Im Zuge dieser Analyse wurden jeweils 8 Studien inkludiert. In der LC konnten wir ein statistisch signifikantes Ergebnis aufzeigen (HR 2,048 [1,010-4,154] p= 0,047), in der RC war es uns möglich eine hoch-signifikante Korrelation aufzuzeigen (HR 3,274 [1,969-5,444] p= <0,001).

Von hoher Wichtigkeit im Rahmen der Interpretation der vorliegenden Arbeit ist es, relevante limitierende Faktoren unserer Metaanalyse genauer zu betrachten: Zum einen zeigten sich häufig Einzelstudien mit geringen Fallzahlen (n Patienten 25-2036 (Range)), zum anderen waren größtenteils retrospektive Studien (n retrospektiv 74 von 76) eingeschlossen. Die Stichprobengröße ist bei den Endpunkten OS/DFS/DSS unserer Meinung nach ausreichend groß, bei der LRC, LC und RC ist die Stichprobengröße allerdings geringer, weshalb die drei Modalitäten zusammengelegt wurden. Zu kleine Stichprobengrößen würden die Aussagekraft einschränken, könnten demnach zu einer Ergebnisverzerrung führen und eine falsche Interpretation dieser ermöglichen.

In den Modalitäten DFS ( $I^2= 58,2\%$ ), DSS ( $I^2= 63,4\%$ ) und LRC/LC/RC ( $I^2= 74,8\%$ ) hat unsere statistische Untersuchung moderate Heterogenität aufgezeigt. Diese könnte die Genauigkeit der Gesamtergebnisse, selbst unter Verwendung des Zufallseffektmodells (*random effects model*), beeinflussen. Dass in Metaanalysen häufig Heterogenität gefunden wird, haben Higgins et al. in einer Studie demonstrieren können, in welcher 509 Metaanalysen inkludiert waren – etwa 25 % der Studien wiesen Heterogenitäten jenseits 50 % auf (99).

Ein weiterer relevanter Aspekt ist die Tatsache, dass das Tumorstaging in den inkludierten Studien von I-IV reicht, der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer positiven PNI im Krankheitsverlauf allerdings unklar ist. Wird die PNI zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert, wirkt sich dies negativ auf die Prognose aus, was ebenso zu einer Ergebnisverzerrung führen könnte. Des Weiteren zeigt sich eine leichte bis moderate Publikationsverzerrung in unserer Studie, wie in der Untersuchung des tumorspezifischen Überlebens und der loko-regionären Kontrolle dargestellt (Siehe Abb. 20, 21), was darauf zurückzuführen sein könnte, dass negative und/oder nicht-signifikante Ergebnisse seltener veröffentlicht werden.

Unsere Ergebnisse legen schlussendlich trotz einiger Limitationen dar, dass die Information bezüglich PNI Positivität/Negativität verwendet werden könnte, um die Prognoseeinschätzung und Behandlungsentscheidungen bei HNSCC-Patienten zu vereinfachen und einen individuellen Therapieansatz erlauben. Studien mit größerer Stichprobenzahl und mit prospektivem Charakter, sowie homogenere Subgruppenanalysen sind zusätzlich notwendig, um die Ergebnisse zu verifizieren und zu untermauern. Darüber hinaus ist ein besseres Verständnis der molekularen Pathophysiologie der PNI unerlässlich, um Risikogruppen zu identifizieren und den Mechanismus der Ausbreitung in einem HNSCC einerseits zu verstehen und andererseits zu verhindern oder zu verlangsamen.

## 9. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update. (2008)146. doi:10.1038/npp.2011.85
2. Kademani D. Oral Cancer. *Mayo Clin Proc* (2007) **82**:878–887. doi:10.4065/82.7.878
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* (2011) **61**:69–90. doi:10.3322/caac.20107
4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* (2009) **45**:309–316. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.06.002
5. Statistik Austria - Österreichisches Krebsregister und Todesursachenstatistik. (2017)  
Available at:  
[https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/kopf\\_hals/021751.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/kopf_hals/021751.html) [Accessed July 6, 2018]
6. Wittekind C, Weber A, Weidenbach H. Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. *Onkologe* (2001) **7**:498–504. doi:10.1007/s007610170102
7. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, Steuer-Vogt MK, Schwenzer K, Sautier W, Chucholowski M, Eckel R, Faas I, Wilmes E, et al. Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. *Laryngo-Rhino-Otologie* (2002) **81**:499–508. doi:10.1055/s-2002-33285
8. Chen J, Katz R V, Krutchkoff DJ. Intraoral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer* (1990) **66**:1288–1296. doi:10.1002/1097-0142(19900915)66:6<1288::aid-cncr2820660632>3.0.co;2-n
9. Grajewski S, Quarcoo D, Uibel S, Scutaru C, Groneberg D, Spallek M. Eine szientometrische Analyse der Leukoplakie und Erythroplakie. *Laryngorhinootologie* (2010) **89**:210–215. doi:10.1055/s-0029-1243624
10. Riechelmann H. Berufliche Verursachung und Bewertung von Mundhöhlen- und Rachentumoren. *Laryngorhinootologie* (2002) **81**:573–579. doi:10.1055/s-2002-33365
11. Santos H, dos Santos T, Paz A, Cavalcanti Y, Nonaka C, Godoy G, Alves P. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal* (2016) **21**:e151–e156. doi:10.4317/medoral.20770

12. Jardim JF, Francisco AL, Gondak R, Damascena A, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2015) **44**:23–28. doi:10.1016/j.ijom.2014.10.006
13. D. Thænnessen, H. Hof, R. Krempien, M.W. Mçnter, M. Bischof, K.K. Herfarth, D. Schulz-Ertner KF. “Kopf-Hals-Tumoren,” in (Springer). Available at: [https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-540-68520-3\\_17.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-540-68520-3_17.pdf) [Accessed June 26, 2018]
14. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for ;2016. (2016) Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C00-C14> [Accessed July 6, 2018]
15. Hunter KD, Parkinson EK, Harrison PR. Profiling early head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* (2005) **5**:127–35. doi:10.1038/nrc1549
16. Weber A, Tannapfel A. Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* (2002) **50**:35–42. doi:10.1007/s106-002-8063-2
17. Reichart PA. Orale präkanzeröse Konditionen- eine Übersicht. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* (2003) **7**:201–207. doi:10.1007/s10006-003-0483-y
18. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* (2003) **14**:47–62. doi:10.1177/154411130301400105
19. Bouquot J, Ephros H. Erythroplakia: the dangerous red mucosa. *Pract Periodontics Aesthetic Dent* (1995) **7**:59–65.
20. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* (2018) **125**:582–590. doi:10.1016/j.oooo.2018.03.011
21. Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P, Reboiras-López D, García-García A, Gándara-Rey J-M. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* (2010) **15**:e832-8. doi:10.4317/medoral.15.e832
22. Axéll T, Pindborg J, Smith C, Waal I van der. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala. *J Oral Pathol Med* (1996) **25**:49–54.

23. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* (2007) **36**:575–580. doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x
24. Liu W, Shi LJ, Wu L, Feng JQ, Yang X, Li J, Zhou ZT, Zhang CP. Oral Cancer Development in Patients with Leukoplakia – Clinicopathological Factors Affecting Outcome. *PLoS One* (2012) **7**: doi:10.1371/journal.pone.0034773
25. Diz P, Gorsky M, van der Waal I, Johnson NW, Kragelund C, Manfredi M, Odell E, Thongprasom K, Warnakulasuriya S, Bagan JV. Oral leukoplakia and erythroplakia; a protocol for diagnosis and management. *EAOM* (2011)
26. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* (2006) **7**:149–156. doi:10.1016/S1470-2045(06)70577-0
27. Nesslerer T, Letzel S, Nowak D, Schmitz-Spanke S. *Umweltmedizin: Neue Erkenntnisse aus Wissenschaft und Praxis*. ecoMed Medizin (2017).
28. Brandwein-Gensler M, Smith R V. Prognostic indicators in head and neck oncology including the New 7th edition of the AJCC staging system. *Head Neck Pathol* (2010) **4**:53–61. doi:10.1007/s12105-010-0161-y
29. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF. Snuff Dipping and Oral Cancer among Women in the Southern United States. *N Engl J Med* (1981) **304**:745–749. doi:10.1056/NEJM198103263041301
30. Sapkota A, Zaridzeb D, Szeszenia-Dabrowska N, Matesd D, Fabiánová E, Rudnaif P, Janout I V, Holcatová I, Brennan P, Boffetta P, et al. Indoor air pollution from solid fuels and risk of upper aerodigestive tract cancers in Central and Eastern Europe. *Environ Res* (2013) **120**:90–95. doi:10.1016/j.envres.2012.09.008
31. Maier H, Tisch M, Enderle G, Dietz A, Weidauer H. Berufliche Exposition gegenüber Farben , Lacken und Lösungsmitteln und Krebsrisiko im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes. *HNO* (1997) **45**:905–906. doi:https://doi.org/10.1007/s001060050172
32. Peng W, Liu YJ, Wu N, Sun T, He XY, Gao YX, Wu CJ. *Areca catechu* L. (Arecaceae): A review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *J Ethnopharmacol* (2015) **164**:340–356. doi:10.1016/j.jep.2015.02.010
33. Cullen JW, Blot W, Henningfield J, Boyd G, Mecklenburg R, Massey MM. Health consequences of using smokeless tobacco: summary of the Advisory Committee’s report to the Surgeon General. *Public Health Rep* (1986) **101**:355–373. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1477739/pdf/pubhealthrep00182-0017.pdf>

34. Lazos JP, Piemonte ED, Lanfranchi HE, Brunotto MN. Characterization of chronic mechanical irritation in oral cancer. *Int J Dent* (2017) **2017**: doi:10.1155/2017/6784526
35. Assmann G, Sotlar K. HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinogenese. *Pathologe* (2011) **32**:391–398. doi:10.1007/s00292-011-1442-2
36. Michaud DS, Langevin SM, Eliot M, Nelson HH, Pawlita M, McClean MD, Kelsey KT. High-risk HPV types and head and neck cancer. *Int J Cancer* (2014) **135**:1653–61. doi:10.1002/ijc.28811
37. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* (2008) **26**:612–619. doi:10.1200/JCO.2007.14.1713
38. Patel SG, Shah JP. TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity. *CA Cancer J Clin* (2005) **55**:242–258. doi:10.3322/canjclin.55.4.242
39. Buser K. “Einteilung und Klassifikation maligner Tumoren,” in *Onkologische Krankenpflege* (Springer), 29–37. doi:10.1007/978-3-662-53955-2
40. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittenkind C. *TNM - Classification of Malignant Tumors*. 7th ed. (2009).
41. 8th Edition of the UICC TNM classification. *1 Dez 2016* (2016) Available at: <https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published> [Accessed May 8, 2020]
42. Schwenzer N, Ehrenfeld M. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. Vol. 4th E. © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York (2010).
43. Doescher J, Veit JA, Hoffmann TK. Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation: Neuerungen für das Fachgebiet Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. *HNO* (2017) **65**:956–961. doi:10.1007/s00106-017-0391-3
44. Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland*. (2015). doi:10.17886/rkipubl-2015-004
45. Guggenheimer J, Verbin R, Johnson J, Horkowitz C, EN. M. Factors Delaying the Diagnosis of Oral and Oropharyngeal Carcinomas. *Cancer* (1989) **64**:932–935. doi:10.1002/1097-0142(19890815)64:4<932::aid-cnrcr2820640428>3.0.co;2-y
46. Horowitz A. Has the time come for opportunistic oral cancer screening? *Br Dent J* (2003) **194**:493. doi:<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4810067>

47. Tandon S, Shahab R, Benton JI, Ghosh SK, Sheard J, Jones TM. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: Comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* (2008) **30**:1246–52. doi:10.1002/hed.20849
48. Kämmerer, P.W., Morbach, T., Schneider D. Diagnostik potenziell maligner Mundschleimhautveränderungen in der Zahnarztpraxis. *wissen kompakt* (2017) **11**:105–120. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11838-017-0045-z>
49. Bornstein MM, Lys O, Altermatt HJ, Stauffer E, Buser D. Primärdiagnose beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* (2005) **115**:542–548.
50. Grégoire V, Lefebvre J, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) **21**:184–186. doi:10.1093/annonc/mdq185
51. Mahajan S, Barker C, Pandit-Taskar N. FDG PET/CT in staging cutaneous squamous cell carcinoma. *JNM* (2019) **40**:744–751. doi:10.1097/MNM.0000000000001029
52. Shah JP, Patel SG. *Head and Neck Surgery and Oncology*. 3th. Edinburgh: Mosby Ltd. (2003).
53. Baykul T, Yilmaz HH, Aydin Ü, Aydin MA, Aksoy MÇ, Yildirim D. Early diagnosis of oral cancer. *J Int Med Res* (2010) **38**:737–749. doi:10.1177/147323001003800302
54. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case–control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* (2004) **33**:525–32. doi:10.1111/j.1600-0714.2004.00222.x
55. Johnson NW, Warnakulasuriy S, Tavassoli M. Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk matters for head and neck, especially oral, cancer and precancer. *Eur J Cancer Prev* (1996) **5**:5–17.
56. Kreppel M, Nazarli P, Grandoch A, Safi A, Zirk M, Nickenig H, Scheer M, Rothamel D, Hellmich M, Zöller JE. Clinical and histopathological staging in oral squamous cell carcinoma – Comparison of the prognostic significance. *Oral Oncol* (2016) **60**:68–73. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.07.004
57. Wheless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngol - Head Neck Surg* (2010) **143**:650–654. doi:10.1016/j.otohns.2010.07.020
58. Wuthrick E, Zhang Q, Machtay M. Institutional Clinical Trial Accrual Volume and



- Survival of Patients With Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* (2015) **33**:156–164.  
doi:10.1200/JCO.2014.56.5218
59. Cruveilhier J. *Maladies Des Nerfs Anatomie Pathologique Du Corps Humain*. 2nd ed. Paris (1835).
  60. Lippert H. *Lippert - Lehrbuch Anatomie*. 7. Edition. München: Urban & Fischer in Elsevier (2011).
  61. Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1985) **94**:426–427.
  62. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (1998) **124**:637–640.
  63. Chilton JK. Molecular mechanisms of axon guidance. (2006) **292**:13–24.  
doi:10.1016/j.ydbio.2005.12.048
  64. Kerjan G, Umr C, De E. The brain within the tumor : new roles for axon guidance molecules in cancers. (2005)1044–1056. doi:10.1038/sj.cdd.4401707
  65. Catalano P, Sen C, Biller H. Cranial neuropathy secondary to perineural spread of cutaneous malignancies. *Am J Otol* (1995) **16**:772–7.
  66. Cox CS, Stallworth DG, Ahmed KA, Trad J, Wenig B, Chung CH, John A. Perineural Tumor Spread Involving the Trigeminal and Facial Nerves : A Review of Critical Imaging Findings. *Ann otolaryngol rhinol* (2017) **4**:1177.
  67. Balamucki CJ, Mancuso AA, Amdur RJ, Kirwan JM, Morris CG, Flowers FP, Stoer CB, Cognetta AB, Mendenhall WM. Skin carcinoma of the head and neck with perineural invasion. *Am J Otolaryngol* (2012) **33**:447–454. doi:10.1016/j.amjoto.2011.11.004
  68. Frunza A, Slavescu D, Lascar I. Perineural invasion in head and neck cancers - a review. *J Med Life* (2014) **7**:121–123.
  69. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH AD. Perineural Invasion in Cancer. *Cancer* (2009) **115**:3379–3391. doi:10.1002/cncr.24396
  70. Mohs F, Theodore T. Modes of spread of cancer of skin. *AMA Arch Derm Syphilol* (1952) **66**:427–439. doi:10.1001/archderm.1952.01530290003001
  71. Blandino A, Gaeta M, Minutoli F, Pandolfo I. CT and MR findings in neoplastic perineural spread along the vidian nerve. *Eur Radiol* (2000) **10**:521–526.  
doi:10.1007/s003300050089

72. Ginsberg LE, De Monte F, Gillenwater AM. Greater superficial petrosal nerve: anatomy and MR findings in perineural tumor spread. *AJNR Am J Neuroradiol* (1996) **17**:389–393. Available at:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=8938317>
73. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edwards R, Donald P, McKennan K. Perineural spread of head and neck tumors: how accurate is MR imaging? *AJNR Am J Neuroradiol* (1998) **19**:701–706.
74. Ampil FL, Hardin JC, Peskind SP, Stucker FJ. Perineural invasion in skin cancer of the head and neck: a review of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg* (1995) **53**:34–38.
75. Feasel AM, Brown TJ, Bogle MA, Tschen JA, Nelson BR. Perineural Invasion of Cutaneous Malignancies. *Dermatol Surg* (2001) **27**:531–542.  
doi:<https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2001.00330.x>
76. Chirila M, Bolboaca SD, Cosgarea M, Tomescu E, Muresan M. Perineural invasion of the major and minor nerves in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2009) **140**:65–69. doi:10.1016/j.otohns.2008.10.019
77. Langendijk JA, Slotman BJ, Van Der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* (2005) **104**:1408–1417. doi:10.1002/cncr.21340
78. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, Patrikidou A, Xirou P, Kitikidou K, Bourlidou E, Vahtsevanos K, Antoniadis K. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer* (2010) **46**:1563–1572. doi:10.1016/j.ejca.2010.02.046
79. Niu LX, Feng ZE, Wang DC, Zhang JY, Sun ZP, Guo CB. Prognostic factors in mandibular gingival squamous cell carcinoma: A 10-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2017) **46**:137–143. doi:10.1016/j.ijom.2016.09.014
80. Dale OT, Aleksic T, Shah KA, Han C, Mehanna H, Rapozo DC, Sheard JD, Goodyear P, Upile NS, Robinson M, et al. IGF-1R expression is associated with HPV-negative status and adverse survival in head and neck squamous cell cancer. *Carcinogenesis* (2015) **36**:648–655. doi:10.1093/carcin/bgv053
81. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF,

- Cheng AJ, et al. Survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity: differences between pT4 N0 and other stage IVA categories. *Cancer* (2007) **110**:564–571. doi:10.1002/cncr.22814
82. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Hsu CW, Yeh KA, Chang YL, Lou PJ. The impact of perineural invasion and/or lymphovascular invasion on the survival of early-stage oral squamous cell carcinoma patients. *Ann Surg Oncol* (2013) **20**:2388–2395. doi:10.1245/s10434-013-2870-4
83. Chinn SB, Spector ME, Bellile EL, McHugh JB, Gernon TJ, Bradford CR, Wolf GT, Eisbruch A, Chepeha DB. Impact of perineural invasion in the pathologically N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2013) **149**:893–899. doi:10.1177/0194599813506867
84. Adel M, Kao HK, Hsu CL, Huang JJ, Lee LY, Huang Y, Browne T, Tsang NM, Chang YL, Chang KP. Evaluation of Lymphatic and Vascular Invasion in Relation to Clinicopathological Factors and Treatment Outcome in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Med* (2015) **94**:e1510. doi:10.1097/md.0000000000001510
85. Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ Res* (1976) **5**:3–8. doi:10.2307/1174772
86. Ziegler A, Lange S, Bender R. Systematische Übersichten und Meta-Analysen. *Dtsch med Wochenschr* (2004) **129**:T11–T15. doi:10.1055/s-2004-836077
87. Beelmann A. Aktuelle Probleme und Strategien der Metaanalyse Zur Systematik und Klassifikation von Metaanalysen. (1994) **5**:211–233.
88. Fricke R, Treinies G. *Einführung in die Meta-Analyse*. Bern; Stuttgart: Huber (1985).
89. Wolf F. *Meta-Analysis: Quantitative Methods For Research Synthesis*. Beverly Hills, California: Sage Publications (1986).
90. Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med* (2008) **75**:431–9.
91. Moher D, Cook D, Eastwood S. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* (1999) **354**:1896–1900.
92. Antes G, Zentrum DC, Meta- QR Von, Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen : Das PRISMA-Statement. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* (2011) **136**:9–15. doi:10.1055/s-

0031-1272978

93. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology ( STROBE ) Statement : Guidelines for reporting observational studies \*. *Int J Surg* (2014) **12**:1495–1499. doi:10.1016/j.ijssu.2014.07.013
94. Perisanidis C. Tabellenkalkulationsimplementierung. Available at: [http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/Perisanidis\\_HRp.xlsx](http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/Perisanidis_HRp.xlsx)
95. GetData Graph Digitizer v2.26. (2013)
96. Georgiev G. Team GIGAcaculator. Available at: <https://www.gigacalculator.com/calculators/hazard-ratio-calculator.php> [Accessed May 8, 2020]
97. Borenstein M, Hedges L V, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. 1st ed. John Wiley & Sons, Ltd (2009). doi:10.1002/9780470743386
98. Cochran WG. The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics* (1954) **10**:101–129. doi:10.2307/3001666
99. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *J Intell Inf Syst* (2003) **327**:557–560. doi:0.1136/bmj.327.7414.557
100. Jang JY, Kim MJ, Ryu G, Choi N, Ko YH, Jeong HS. Prediction of Lymph Node Metastasis by Tumor Dimension Versus Tumor Biological Properties in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancer Res Treat* (2016) **48**:54–62. doi:10.4143/crt.2014.332
101. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. (2009) **2535**:1–8. doi:10.1136/bmj.b2535
102. Kao HK, Löfstrand J, Loh CY, Lao WWK, Yi JS, Chang YL, Chang KP. Nomogram based on albumin and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the prognosis of patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Sci Rep* (2018) **8**:1–9. doi:10.1038/s41598-018-31498-z
103. Eltohami YI, Kao HK, Lao WWK, Huang Y, Abdelrahman M, Liao CT, Yen TC, Chang KP. The Prediction Value of the Systemic Inflammation Score for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)* (2018) **158**:1042–1050. doi:10.1177/0194599817751678
104. Yang X, Tian X, Wu K, Liu W, Li S, Zhang Z, Zhang C. Prognostic impact of perineural

- invasion in early stage oral tongue squamous cell carcinoma: Results from a prospective randomized trial. *Surg Oncol* (2018) **27**:123–128. doi:10.1016/j.suronc.2018.02.005
105. McMahon JD, Robertson GA, Liew C, McManners J, Mackenzie FR, Hislop WS, Morley SE, Devine J, Carton AT, Harvey S, et al. Oral and oropharyngeal cancer in the West of Scotland-long-term outcome data of a prospective audit 1999-2001. *Br J Oral Maxillofac Surg* (2011) **49**:92–98. doi:10.1016/j.bjoms.2009.12.013
106. Subramaniam N, Balasubramanian D, Low TH (Hubert), Murthy S, Clark JR, Thankappan K, Iyer S. Factors Affecting Survival in Surgically Salvaged Locoregional Recurrences of Squamous Cell Carcinoma of the Tongue. *J Oral Maxillofac Surg* (2018) **76**:1133.e1-1133.e6. doi:10.1016/j.joms.2017.12.029
107. Xu QS, Wang C, Li B, Li JZ, Mao MH, Qin LZ, Li H, Huang X, Han Z, Feng Z. Prognostic value of pathologic grade for patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* (2018) **24**:335–346. doi:10.1111/odi.12727
108. Hedback N, Jensen DH, Specht L, Fiehn AM, Therkildsen MH, Friis-Hansen L, Dabelsteen E, von Buchwald C. MiR-21 expression in the tumor stroma of oral squamous cell carcinoma: an independent biomarker of disease free survival. *PLoS One* (2014) **9**:e95193. doi:10.1371/journal.pone.0095193
109. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF, Cheng AJ, et al. Survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity: differences between pT4 N0 and other stage IVA categories. *Cancer* (2007) **110**:564–571. doi:10.1002/cncr.22814
110. Marra A, Violati M, Broggio F, Codecà C, Blasi M, Luciani A, Zonato S, Rabbiosi D, Moneghini L, Saibene A, et al. Long-term disease-free survival in surgically-resected oral tongue cancer: A 10-year retrospective study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* (2019) **39**:84–91. doi:10.14639/0392-100X-2336
111. Rodrigues RM, Bernardo VG, da Silva SD, Camisasca DR, Faria PA de S, Dias FL, Pinto LFR, Albano RM, Bergmann A, Lourenço S de QC. How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci* (2020) **28**:1–7. doi:10.1590/1678-7757-2019-0198
112. Sridharan S, Thompson LDR, Purgina B, Sturgis CD, Shah AA, Burkey B, Tuluc M, Cognetti D, Xu B, Higgins K, et al. Early squamous cell carcinoma of the oral tongue with histologically benign lymph nodes: A model predicting local control and vetting of the

- eighth edition of the American Joint Committee on Cancer pathologic T stage. *Cancer* (2019) **125**:3198–3207. doi:10.1002/cncr.32199
113. Cracchiolo JR, Xu B, Migliacci JC, Katabi N, Pfister DG, Lee NY, Patel SG, Ghossein RA, Wong RJ. Patterns of recurrence in oral tongue cancer with perineural invasion. *Head Neck* (2018) **40**:1287–1295. doi:10.1002/hed.25110
  114. Huang CY, Lin YS, Kang BH, Chang KP, Chi CC, Lin MY, Su HH, Chang TS, Lee HP, Lee CC. Log margin-to-thickness ratio improves disease-specific survival prediction in oral cancer: A single cancer centre database. *Clin Otolaryngol* (2019) **44**:63–69. doi:10.1111/coa.13237
  115. Maihoefer C, Schüttrumpf L, Marschner S, Scheu K, Hess J, Rietzler S, Walch A, Baumeister P, Kirchner T, Ganswindt U, et al. Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck – clinical results from the cohort of the clinical cooperation group “Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer.” *Radiat Oncol* (2018) **13**: doi:10.1186/s13014-019-1452-4
  116. Lee JR, Roh J-L, Lee SM, Park Y, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, Kim SY. Overexpression of cysteine-glutamate transporter and CD44 for prediction of recurrence and survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* (2018) **40**:2340–2346. doi:https://doi.org/10.1002/hed.25331
  117. Nair D, Mair M, Singhvi H, Mishra A, Nair S, Agrawal J, Chaturvedi P. Perineural invasion: Independent prognostic factor in oral cancer that warrants adjuvant treatment. *Head Neck* (2018) **40**:1780–1787. doi:10.1002/hed.25170
  118. Saidak Z, Clatot F, Chatelain D, Galmiche A. A gene expression profile associated with perineural invasion identifies a subset of HNSCC at risk of post-surgical recurrence. *Oral Oncol* (2018) **86**:53–60. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.09.005
  119. Tang G, Tang Q, Jia L, Xia S, Li J, Chen Y, Li H, Ding X, Wang F, Hou D, et al. High expression of TROP2 is correlated with poor prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* (2018) **214**:1606–1612. doi:10.1016/j.prp.2018.07.017
  120. Wei PY, Li WY, Tai SK. Discrete Perineural Invasion Focus Number in Quantification for T1-T2 Oral Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)* (2019) **160**:635–641. doi:10.1177/0194599818808510
  121. Ye LL, Oei RW, Kong FF, Du CR, Zhai RP, Ji QH, Hu CS, Ying HM. The prognostic value of preoperative prognostic nutritional index in patients with hypopharyngeal

- squamous cell carcinoma: A retrospective study. *J Transl Med* (2018) **16**:1–10.  
doi:10.1186/s12967-018-1391-0
122. Yu EH, Tu HF, Wu CH, Yang CC, Chang KW. MicroRNA-21 promotes perineural invasion and impacts survival in patients with oral carcinoma. *J Chin Med Assoc* (2017)  
doi:10.1016/j.jcma.2017.01.003
123. Niu LX, Feng ZE, Wang DC, Zhang JY, Sun ZP, Guo CB. Prognostic factors in mandibular gingival squamous cell carcinoma: A 10-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2017) **46**:137–143. doi:10.1016/j.ijom.2016.09.014
124. Lin CS, de Oliveira Santos AB, Silva EL, Matos LL, Moyses RA, Kulcsar MA, Pinto FR, Brandao LG, Cernea CR. Tumor volume as an independent predictive factor of worse survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* (2017)  
doi:10.1002/hed.24714
125. Fletcher KT, Gal TJ, Ebelhar AJ, Valentino J, Brill YM, Dressler E V., Aouad RK. Prognostic indicators and survival in salvage surgery for laryngeal cancer. *Head Neck* (2017) **39**:2021–2026. doi:10.1002/hed.24860
126. Tarsitano A, Asioli S, Morandi L, Monti V, Righi A, Morselli Labate AM, Nardi E, Foschini MP, Marchetti C. Laminin-5 and insulin-like growth factor-II mRNA binding protein-3 (IMP3) expression in preoperative biopsy specimens from oral cancer patients: Their role in neural spread risk and survival stratification. *J Craniomaxillofac Surg* (2016) **44**:1896–1902. doi:10.1016/j.jcms.2016.07.012
127. Heiduschka G, Virk SA, Palme CE, Ch'ng S, Elliot M, Gupta R, Clark J. Margin to tumor thickness ratio - A predictor of local recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* (2016) **55**:49–54. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.01.010
128. Garzino-Demo P, Zavattero E, Franco P, Fasolis M, Tanteri G, Mettus A, Tosco P, Chiusa L, Airoidi M, Ostellino O, et al. Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* (2016) **44**:1414–1421.  
doi:10.1016/j.jcms.2016.06.007
129. Joo YH, Cho KJ, Lee YS, Kim SY, Kim MS. Prognostic impact of perineural invasion in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* (2016) **136**:1069–1073.  
doi:10.1080/00016489.2016.1183041
130. Bertke MH, Shaughnessy JN, Forsthoefel MK, Cash LD, Silverman CL, Bumpous JM, Potts KL, Redman RA, Perez CA, Dunlap NE. Prognostic significance of HPV status in

- postoperative squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Community Support Oncol* (2016) **14**:215–220. doi:10.12788/jcso.0252
131. Fives C, Feeley L, O’Leary G, Sheahan P. Importance of lymphovascular invasion and invasive front on survival in floor of mouth cancer. *Head Neck* (2016) **38**:E1528-34. doi:10.1002/hed.24273
  132. Matsushita Y, Yanamoto S, Takahashi H, Yamada S, Naruse T, Sakamoto Y, Ikeda H, Shiraishi T, Fujita S, Ikeda T, et al. A clinicopathological study of perineural invasion and vascular invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2015) **44**:543–548. doi:10.1016/j.ijom.2015.01.018
  133. Almangush A, Bello IO, Coletta RD, Makitie AA, Makinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, Hagstrom J, Laranne J, Soini Y, et al. For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. *Virchows Arch* (2015) **467**:39–46. doi:10.1007/s00428-015-1758-z
  134. Lok BH, Chin C, Riaz N, Ho F, Hu M, Hong JC, Shi W, Zhang Z, Sherman E, Wong RJ, et al. Irradiation for locoregionally recurrent, never-irradiated oral cavity cancers. *Head Neck* (2015) **37**:1633–1641. doi:10.1002/hed.23806
  135. Dale OT, Aleksic T, Shah KA, Han C, Mehanna H, Rapozo DC, Sheard JD, Goodyear P, Upile NS, Robinson M, et al. IGF-1R expression is associated with HPV-negative status and adverse survival in head and neck squamous cell cancer. *Carcinogenesis* (2015) **36**:648–655. doi:10.1093/carcin/bgv053
  136. Lin YT, Chien CY, Lu CT, Lou SD, Lu H, Huang CC, Fang FM, Li SH, Huang TL, Chuang HC. Triple-positive pathologic findings in oral cavity cancer are related to a dismal prognosis. *Laryngoscope* (2015) **125**:E300-5. doi:10.1002/lary.25463
  137. Tarsitano A, Tardio ML, Marchetti C. Impact of perineural invasion as independent prognostic factor for local and regional failure in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* (2015) **119**:221–228. doi:10.1016/j.oooo.2014.10.004
  138. Aivazian K, Ebrahimi A, Low TH, Gao K, Clifford A, Shannon K, Clark JR, Gupta R. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: quantitative subcategorisation of perineural invasion and prognostication. *J Surg Oncol* (2015) **111**:352–358. doi:10.1002/jso.23821
  139. Monteiro LS, Amaral JB, Vizcaino JR, Lopes CA, Torres FO. A clinical-pathological and



- survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the North of Portugal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* (2014) **19**:e120-6.
140. Montebugnoli L, Gissi DB, Flamminio F, Gentile L, Dallera V, Leonardi E, Beccarini T, Foschini MP. Clinicopathologic parameters related to recurrence and locoregional metastasis in 180 oral squamous cell carcinomas. *Int J Surg Pathol* (2014) **22**:55–62. doi:10.1177/1066896913511982
  141. Maher NG, Hoffman GR. Elective neck dissection for primary oral cavity squamous cell carcinoma involving the tongue should include sublevel IIb. *J Oral Maxillofac Surg* (2014) **72**:2333–2343. doi:10.1016/j.joms.2014.05.022
  142. Yu EH, Lui MT, Tu HF, Wu CH, Lo WL, Yang CC, Chang KW, Kao SY. Oral carcinoma with perineural invasion has higher nerve growth factor expression and worse prognosis. *Oral Dis* (2014) **20**:268–274. doi:10.1111/odi.12101
  143. Fang KH, Kao HK, Chi LM, Liang Y, Liu SC, Hseuh C, Liao CT, Yen TC, Yu JS, Chang KP. Overexpression of BST2 is associated with nodal metastasis and poorer prognosis in oral cavity cancer. *Laryngoscope* (2014) **124**:E354-60. doi:10.1002/lary.24700
  144. Thiagarajan S, Nair S, Nair D, Chaturvedi P, Kane S V, Agarwal JP, D’Cruz AK. Predictors of prognosis for squamous cell carcinoma of oral tongue. *J Surg Oncol* (2014) **109**:639–644. doi:10.1002/jso.23583
  145. Pinto FR, de Matos LL, Palermo FC, Kulcsar MA, Cavalheiro BG, de Mello ES, Alves VA, Cernea CR, Brandao LG. Tumor thickness as an independent risk factor of early recurrence in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2014) **271**:1747–1754. doi:10.1007/s00405-013-2704-9
  146. Lanzer M, Gander T, Kruse A, Luebbers HT, Reinisch S. Influence of histopathologic factors on pattern of metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* (2014) **124**:E160-6. doi:10.1002/lary.24458
  147. Chen YW, Chen IL, Lin IC, Kao SY. Prognostic value of hypercalcaemia and leucocytosis in resected oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* (2014) **52**:425–431. doi:10.1016/j.bjoms.2014.02.014
  148. Tai SK, Li WY, Yang MH, Chu PY, Wang YF. Perineural invasion in T1 oral squamous cell carcinoma indicates the need for aggressive elective neck dissection. *Am J Surg Pathol* (2013) **37**:1164–1172. doi:10.1097/PAS.0b013e318285f684
  149. Durr ML, van Zante A, Li D, Kezirian EJ, Wang SJ. Oral tongue squamous cell carcinoma

- in never-smokers: analysis of clinicopathologic characteristics and survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2013) **149**:89–96. doi:10.1177/0194599813482876
150. Ling W, Mijiti A, Moming A. Survival pattern and prognostic factors of patients with squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective analysis of 210 cases. *J Oral Maxillofac Surg* (2013) **71**:775–785. doi:10.1016/j.joms.2012.09.026
  151. Tai SK, Li WY, Yang MH, Chu PY, Wang YF, Chang PM. Perineural invasion as a major determinant for the aggressiveness associated with increased tumor thickness in T1-2 oral tongue and buccal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* (2013) **20**:3568–3574. doi:10.1245/s10434-013-3068-5
  152. Perisanidis C, Kornek G, Poschl PW, Holzinger D, Pirklbauer K, Schopper C, Ewers R. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent marker of poor disease-specific survival in patients with oral cancer. *Med Oncol* (2013) **30**:334. doi:10.1007/s12032-012-0334-5
  153. Miller ME, Palla B, Chen Q, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA, Lai CK. A novel classification system for perineural invasion in noncutaneous head and neck squamous cell carcinoma: histologic subcategories and patient outcomes. *Am J Otolaryngol* (2012) **33**:212–215. doi:10.1016/j.amjoto.2011.06.003
  154. Perisanidis C, Perisanidis B, Wrba F, Brandstetter A, El Gazzar S, Papadogeorgakis N, Seemann R, Ewers R, Kyzas PA, Filipits M. Evaluation of immunohistochemical expression of p53, p21, p27, cyclin D1, and Ki67 in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* (2012) **41**:40–46. doi:10.1111/j.1600-0714.2011.01071.x
  155. Tai SK, Li WY, Chu PY, Chang SY, Tsai TL, Wang YF, Huang JL. Risks and clinical implications of perineural invasion in T1-2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck* (2012) **34**:994–1001. doi:10.1002/hed.21846
  156. Meng FY, Ko JY, Lou PJ, Wang CP, Yang TL, Chang CH, Chang YL, Chen TC. The determining risk factors for treatment outcomes in patients with squamous cell carcinoma of the hard palate. *Ann Surg Oncol* (2012) **19**:2003–2010. doi:10.1245/s10434-011-2214-1
  157. Tai SK, Li WY, Yang MH, Chang SY, Chu PY, Tsai TL, Wang YF, Chang PM. Treatment for T1-2 oral squamous cell carcinoma with or without perineural invasion: neck dissection and postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* (2012) **19**:1995–2002. doi:10.1245/s10434-011-2182-5
  158. Liao CT, Huang SF, Chen IH, Kang CJ, Lin CY, Fan KH, Wang HM, Ng SH, Hsueh C,

- Lee LY, et al. Tongue and buccal mucosa carcinoma: is there a difference in outcome? *Ann Surg Oncol* (2010) **17**:2984–2991. doi:10.1245/s10434-010-1174-1
159. Chang KP, Kao HK, Liang Y, Cheng MH, Chang YL, Liu SC, Lin YC, Ko TY, Lee YS, Tsai CL, et al. Overexpression of activin A in oral squamous cell carcinoma: association with poor prognosis and tumor progression. *Ann Surg Oncol* (2010) **17**:1945–1956. doi:10.1245/s10434-010-0926-2
160. Franchin G, Minatel E, Politi D, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, Savignano MG, Trovo M, Sulfaro S, Barzan L. Postoperative reduced dose of cisplatin concomitant with radiation therapy in high- risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* (2009) **115**:2464–2471. doi:10.1002/cncr.24252
161. Pandey M, Bindu R, Soumithran CS. Results of primary versus salvage surgery in carcinoma of the buccal mucosa. *Eur J Surg Oncol* (2009) **35**:362–367. doi:10.1016/j.ejso.2008.02.008
162. Fang KH, Kao HK, Cheng MH, Chang YL, Tsang NM, Huang YC, Lee LY, Yu JS, Hao SP, Chang KP. Histological differentiation of primary oral squamous cell carcinomas in an area of betel quid chewing prevalence. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2009) **141**:743–749. doi:10.1016/j.otohns.2009.09.012
163. D’Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, Pantvaidya GH, Chaukar DA, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head Neck* (2009) **31**:618–624. doi:10.1002/hed.20988
164. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF, Cheng AJ, et al. Does adjuvant radiation therapy improve outcomes in pT1-3N0 oral cavity cancer with tumor-free margins and perineural invasion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2008) **71**:371–376. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.015
165. Speleman L, Kerrebijn JD, Look MP, Meeuwis CA, Foekens JA, Berns EM. Prognostic value of plasminogen activator inhibitor-1 in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* (2007) **29**:341–350. doi:10.1002/hed.20527
166. Garzino-Demo P, Dell’Acqua A, Dalmaso P, Fasolis M, La Terra Maggiore GM, Ramieri G, Berrone S, Rampino M, Schena M. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* (2006) **34**:344–350. doi:10.1016/j.jcms.2006.04.004

167. Bova R, Goh R, Poulson M, Coman WB. Total pharyngolaryngectomy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx: a review. *Laryngoscope* (2005) **115**:864–869. doi:10.1097/01.mlg.0000158348.38763.5d
168. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, Robinson RA. Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma: increased incidence on re-review of slides and by using immunohistochemical enhancement. *Arch Pathol Lab Med* (2005) **129**:354–359. doi:10.1043/1543-2165(2005)129<354:paviiio>2.0.co;2
169. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2004) **97**:423–431. doi:10.1016/s1079210403006346
170. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* (1989) **64**:1195–1202.
171. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* (1986) **96**:1145–1148.
172. O'Brien CJ, Lahr CJ, Soong SJ, Gandour MJ, Jones JM, Urist MM, Maddox WA. Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue--wound adjuvant treatment be beneficial? *Head Neck Surg* (1986) **8**:401–408.
173. Xu B, Migliacci JC, Katabi N, Pfister DG, Lee NY, Patel SG, Ghossein RA, Wong RJ. Patterns of recurrence in oral tongue cancer with perineural invasion. (2018)1287–1295. doi:10.1002/hed.25110
174. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, Genden E, Urken ML, Wang BY. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* (2005) **29**:167–178. doi:10.1097/01.pas.0000149687.90710.21
175. Zhu J, Zhou R, Wang Y, Yu M. Perineural invasion as a prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Otolaryngol* (2019) **139**:1038–1043. doi:10.1080/00016489.2019.1655167

## 10. Anhang

### 10.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Mehrschnittfrequenz der Karzinogenese .....	12
<b>Abbildung 2:</b> Histologische Entwicklung eines oralen Karzinoms .....	15
<b>Abbildung 3:</b> Klinische Darstellung .....	15
<b>Abbildung 4:</b> Relatives Risiko .....	17
<b>Abbildung 5:</b> TNM-Klassifikation maligner Kopf- und Halstumoren .....	19
<b>Abbildung 6:</b> Stadieneinteilung (Staging) der Mundhöhlenkarzinome .....	21
<b>Abbildung 7:</b> Histologisches Grading.....	22
<b>Abbildung 8:</b> OPTG.....	23
<b>Abbildung 9:</b> Invasion eines Plattenepithelkarzinoms in den Alveolarknochenbereich .....	24
<b>Abbildung 10:</b> Aufbau eines peripheren Nervs .....	28
<b>Abbildung 11:</b> Mikroskopische Aufnahmen.....	30
<b>Abbildung 12:</b> Flow-Diagramm.....	43
<b>Abbildung 13:</b> Ergebnis des Quality assessment .....	47
<b>Abbildung 14:</b> Forest plot OS .....	49
<b>Abbildung 15:</b> Forest plot DFS.....	50
<b>Abbildung 16:</b> Forest plot DSS.....	51
<b>Abbildung 17:</b> Forest plot LRC/LC/RC.....	52
<b>Abbildung 18:</b> Funnel plot of Standard Error OS.....	53
<b>Abbildung 19:</b> Funnel plot of Standard Error DFS.....	53
<b>Abbildung 20:</b> Funnel plot of Standard Error DSS/CSS .....	54
<b>Abbildung 21:</b> Funnel plot of Standard Error LRC/LC/RC.....	54

### 10.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Veränderungen .....	13
<b>Tabelle 2:</b> Eigenschaften der eingeschlossenen Studien .....	45
<b>Tabelle 3:</b> Pooled Hazard Ratios .....	48

### 10.3 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer (TNM-Klassifikationssystem)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CHNSCC	Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma
CI	Confidence Interval
CMI	Chronic mechanical irritation
CSS	Cancer-specific survival
CT	Computertomographie
cTNM	Clinical Tumor/Nodes/Metastasis
DFS	Disease-free survival
DNA	Desoxyribonucleinacid
DSS	Disease-specific survival
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDG	Fludeoxyglucose
FOM	Floor of the mouth
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor
HNSCC	Head Neck squamous cell carcinoma
HP	Hypopharynx
HPV	Humanes Papilloma Virus
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LC	Local control
LRC	Locoregional control
LVI	Lymphovascular Invasion
LX	Larynx
MGSCC	Mandibular gingiva squamous cell carcinoma
MSCC	Maxillary squamous cell carcinoma
MRI	Magnetic resonance imaging

N	Nerv
NGF	Nerve growth factor
NNH	Nasennebenhöhlen
OCSCC	Oral cavity squamous cell carcinoma
OP	Oropharynx
OPTG	Orthopantomographie
OS	Overall survival
OSCC	Oral squamous cell carcinoma
OTSCC	Oral tongue squamous cell carcinoma
PET-CT	Positronenemissions-Computertomographie
PET-MRI	Positronenemissions-Magnetresonanztomographie
PFS	Progression-free survival
PNI	Perineural invasion
PNS	Perineural spread
PORT	Postoperative Radiotherapie
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
pTNM	Pathological Tumor/Nodes/Metastasis
QUORUM	Quality of Reporting of Meta-Analyses
RC	Regional control
RFS	Recurrence-free survival
SCC	Squamous cell carcinoma
STROBE	Strengthening Reporting of observational studies in Epidemiology
TNM	Tumor/Nodes/Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 11. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Perisandis für die Möglichkeit, an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Wien, einen Einblick ins wissenschaftliche Arbeiten bekommen zu haben und vor allem für die professionelle vorbildhafte Unterstützung zu jeglichem Zeitpunkt.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Co-Betreuer Dr. Celep bedanken, der mich mit dem Thema auf fachlichem Höchstniveau vertraut gemacht und mich während des Verfassens dieser Arbeit fortwährend unterstützt und begleitet hat.

Bei meinem Kommilitonen Aпти Nuahev möchte ich mich für den mentalen Beistand, die vielen Stunden, welche er in die statistische Datenerhebung gesteckt und ebenso für die harmonische Freundschaft, welche sich im Laufe dieses Prozesses gebildet hat, bedanken.

Der Dank, welchen ich meiner Familie und meiner Freundin aussprechen möchte, lässt sich nur schwer in Worte fassen. Bei der Verfolgung meines Ziels konnte ich immer auf eure Unterstützung, Fürsorge, Geborgenheit und Liebe zählen, auch wenn uns eine gewisse Entfernung getrennt hat. Ihr seid der Grund, warum ich mich entschieden habe nach Hause zu kehren und auch ihr seid es, die den Menschen aus mir gemacht haben, der ich heute bin. Edith, Konrad, Julia und Anna, ihr seid ein Geschenk des Himmels.

Zu guter Letzt danke ich all jenen, die meine Studienzeit in Wien unvergesslich gemacht haben – dieser Lebensabschnitt hat mich enorm geprägt!

*„Wir brauchen uns nicht weiter  
vor Auseinandersetzungen,  
Konflikten und Problemen  
mit uns selbst und anderen fürchten,  
denn sogar Sterne knallen  
manchmal aufeinander  
und es entstehen neue Welten.  
Heute weiß ich,  
das ist das Leben!“  
(Charlie Chaplin, 16/04/1959)*