

Aus der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Klinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Schipper

Evaluation des Outcomes von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen in  
Abhängigkeit von deren Komorbidität und weiteren Tumor-assoziierten Faktoren

Dissertation

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

vorgelegt von  
Sabine Sternal

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Kathrin Scheckenbach

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Der Anfang aller Wissenschaft ist die Empirie, die Ableitung der Erkenntnis aus der täglichen Erfahrung. So ist die Grundwissenschaft vom Krebs die ärztliche Beobachtung und die Klinik der Krebskrankheit Anfang aller Krebsfragen.

M. Borst (1931)

Diese Arbeit widme ich meinem Ehemann Sebastian Sternal für viele liebe Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation, für seine Geduld und seine moralische Unterstützung.

## I. Zusammenfassung

Kopf-Hals-Karzinome sind der sechsthäufigste bösartige Tumor weltweit. Bei den meisten Kopf-Hals-Karzinomen handelt es sich mit einem Anteil von ca. 90 % um Plattenepithelkarzinome. Die Überlebensrate liegt bei dieser Form von Tumoren nach fünf Jahren bei ca. 40 bis 50 % und hat sich in den letzten Jahrzehnten trotz neuer multimodaler Therapiekonzepte nur wenig verbessert. Überlebenslimitierend ist dabei oftmals das Auftreten von Metastasen oder Rezidiven. Zur prätherapeutischen Abschätzung des Patientenoutcomes werden in der klinischen Praxis vor allem das Tumorstadium und das Alter verwendet. Komorbiditätsindizes werden seltener erhoben, obwohl sie positiv zur Einschätzung des Therapieerfolges beitragen könnten.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den prädiktiven Wert verschiedener Einflussfaktoren auf den individuellen Outcome eines Patienten zu beurteilen und hierdurch eine Optimierung der klinischen und prätherapeutischen Beurteilungskriterien zu erreichen. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Bewertung des Einflusses der Komorbiditäten eines Patienten auf seinen Outcome.

Die Studiengruppe umfasste 283 Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsklinik Düsseldorf, für die zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2014 in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde eine Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich gestellt wurde. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mittels eines standardisierten Case Report Form (CRF) mit 108 Kriterien und basiert auf Abfragen der Patientenverwaltungsprogramme der Universitätsklinik. Die Komorbiditätsindizes wurden anhand der Patientenaufnahmebögen erhoben.

Die statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut Darmstadt mittels der Softwares Microsoft Excel 2016 und IBM SPSS Statistics 25 sowie der internen, hierfür modifizierten Software des Fraunhofer Instituts Darmstadt IGD Health. Zentrale Endpunkte waren das Ein- und Fünf-Jahresüberleben sowie der Rezidivstatus der Patienten.

Als Ergebnis wurde für verschiedene Parameter eine hohe Relevanz für den Outcome ermittelt. Bei den individuellen Patientenmerkmalen war dies insbesondere das Alter eines Patienten. Es überlebten etwa die Hälfte der unter 50-jährigen Patienten mindestens fünf Jahre, während die über 65-jährigen diese Marke nur zu etwa einem Viertel erreichten. Eine ähnlich große Korrelation besaßen der Tabakkonsum und der Alkoholabusus der Patienten. Bei aktivem Tabakkonsum lag das Fünf-Jahresüberleben mehr als 10 % unter dem Wert der Patienten, die das Rauchen aufgegeben hatten oder nie geraucht haben. Ebenso reduzierten ein aktiver oder ehemaliger Alkoholabusus das Fünf-Jahresüberleben um etwa 10 %.

Ein weiterer wichtiger Faktor war das Tumorstadium. Tendenziell war das Überleben eines Patienten schlechter, je höher sein Stadium war. Ein Ausreißer stellte das Stadium 2 im Bereich des Fünf-Jahresüberlebens dar, dass mit einem Wert von 51,7 % die beste Prognose zeigte. An zweiter Stelle folgte Stadium 3 mit 45,2 % und erst an dritter Stelle das Stadium 1 mit 40,7 %. Entsprechend war bei der vorliegenden Patientenkohorte die alleinige Betrachtung der Stadieneinteilung für die Einschätzung des Langzeitüberlebens nicht ausreichend.

Der prädiktive Wert der klassischen individuellen und klinischen Parameter kann durch die Komorbiditätsindizes unterstützt werden. Diese zeigten in der vorliegenden Studie eine besonders starke Korrelation sowohl gegenüber dem Rezidivstatus als auch gegenüber dem Ein- und Fünf-Jahresüberleben. Betrachtet wurden die vier Komorbiditätsindizes Kaplan-Feinstein-Index (KFI), Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27), Charlson Comorbidity Index (CCI) und Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI). Für den KFI konnte ein stetiger Zusammenhang zum Ein- und Fünfjahresüberleben ermittelt werden. Der ACE-27, eine neuere Version des KFI, der ein identisches Bewertungsschema besitzt, aber einige weitere Erkrankungen umfasst, zeigt eine

ähnliche gute Vorhersagekraft wie der KFI. Sowohl der CCI als auch der WUHNCI erfassten die Last der Vorerkrankungen dagegen weniger genau, da hier viele Patienten mit der Ausprägung 0, also als nicht vorerkrankt, bewertet wurden. Auf der anderen Seite wurden höhere Werte in der vorliegenden Patientenkohorte kaum erreicht, weshalb keine streng stetigen Zusammenhänge ermittelt werden konnten. Rechnerisch hatte der ACE-27 die stärkste Korrelation zum Rezidivstatus, während beim Ein-Jahresüberleben der WUHNCI und beim Fünf-Jahresüberleben der KFI die höchsten Korrelationen zeigten.

Um die Prognosefähigkeit der Einzelparameter zu verbessern, wurden die Komorbiditätsindizes in Abhängigkeit zu Krebsstadium und Alter gesetzt. Dafür wurden die drei Parameter Tumorstadium, Alter und ACE-27 in eine dreidimensionale Grafik gegen das Fünf-Jahresüberleben der Patienten aufgetragen und in einen Gesamtscore (Stadium, Alter und Comorbidity – SAC) umgewandelt. Dieser Gesamtscore wurde mit dem Outcome korreliert. Hierbei zeigte sich, dass der SAC eine deutlich höhere Korrelation zum Rezidivstatus, zum Ein-Jahresüberleben und zum Fünf-Jahresüberleben aufwies als die jeweiligen Einzelparameter.

Für die vorliegende Patientenkohorte konnte somit gezeigt werden, dass durch die Betrachtung der drei Einflussgrößen Tumorstadium, Alter und Komorbiditätsstatus eine verbesserte Abschätzung des Outcomes eines Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom erzielt werden kann. Entsprechend sollten diese Parameter zukünftig bei der Krebsregistrierung einheitlich erhoben und ausgewertet werden. Durch die Definition eines einheitlichen Scores auf Basis dieser drei Faktoren könnte zudem eine neue Kennzahl geschaffen werden, die sowohl einen Nutzen für die Therapieplanung und die epidemiologische und klinische Forschung hätte als auch eine höhere Objektivität bei der gesamtheitlichen Bewertung einer Tumorerkrankung bieten würde.

## II. Summary

Head and neck carcinomas are the sixth most common malignant tumor worldwide. Approximately 90 % of head and neck carcinomas are squamous cell carcinomas. The survival rate in this form of tumor is at 40 to 50 % and has improved only slightly in recent decades although new multimodal therapy concepts were developed. The limiting factors for survival are often the occurrence of metastases or tumor recurrences. For the pre-therapeutic assessment of the outcome, currently the tumor stage and age are used in clinical practice. Comorbidity indices, in contrast, are collected less frequently, although they could contribute positively to the assessment of the success of a therapy.

The aim of this study is to assess the predictive value of various influencing factors to the individual outcome of patients with head and neck carcinomas and thereby to achieve an optimization of the clinical and pre-therapeutic assessment criteria. In particular, the focus of this study rests on the evaluation of the impact of the patient's comorbidities to his outcome.

The study group included 283 patients of the University Hospital of Dusseldorf, for whom a first diagnosis of squamous cell carcinoma in the head and neck area was made between 01.01.2009 and 31.12.2014 in the Clinic of Otorhinolaryngology. The data were collected retrospectively through a standardized Case Report Form (CRF) with 108 criteria and based on queries from the patient management programs of the University Hospital. The comorbidity indices were collected with the aid of the patient admission forms.

The statistical evaluation was carried out in cooperation with the Fraunhofer Institute Darmstadt with the software Microsoft Excel 2016 and IBM SPSS Statistics 25, and an internal software modified for this purpose by the Fraunhofer Institute Darmstadt (IGD Health). The central endpoints in this study were the one- and five-year survival and the tumor recurrence.

As a result of the study various parameters were identified as highly relevant for the outcome. From the patient's characteristics, the age of a patient was of particular importance. About half of the patients under 50 years survived at least five years, while only about a quarter of the patients with a minimum age of 65 years reached this mark. A similarly high correlation had tobacco consumption and alcohol abuse. With active tobacco use, the five-year survival was more than 10 % below the survival of patients who had quit smoking or had never smoked. Equally alcohol abuse or former abuse reduce the five-year survival by more than 10 %.

Another important parameter was the tumor stage. Survival tended to be worse the higher the stage was. An exception in this study was the five-year survival, where stage 2 was associated with the best prognosis of 52 % survivors. Second ranked was stage 3 with 45 % and stage 1 only took third place with 41 %. This shows that for the assessment of the long-term survival, the staging alone seems to be insufficient.

The predictive value of those common individual and clinical parameters can be supported by the more complex comorbidity indices. In this study the correlation between the comorbidity indices and the tumor recurrence as well as the one- and five-year survival was particularly high. Thereby the four indices Kaplan-Feinstein-Index (KFI), Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27), Charlson Comorbidity Index (CCI) and Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI) were considered. For KFI, a steadily correlation with one- and five-year survival was found. ACE-27, a newer version of KFI, which has an identical rating scheme, but includes several other diseases and disorders, has a similarly good predictive power as the KFI. Both, the CCI and the WUHNCI, assess the burden of pre-existing diseases less accurately, since many characteristics are rated with 0, which equals to non-pre-diseased patients. In contrast, higher values were barely reached in the present cohort. Because of this, no strictly steady relationship was found. Computationally, the ACE-27 had

the highest correlation with tumor recurrence, while in one-year survival the WUHNCI and in five-year survival the KFI had the highest correlation.

To improve the prognostic power of the individual parameters, the comorbidity indices were combined with tumor stage and age. Thus, the three parameters tumor stage, age, and ACE-27 were plotted in a three-dimensional graph against the five-year survival and converted into a total score (stage, age, and comorbidity – SAC). This new total score was correlated with the outcome of the patients. As a result, the SAC showed a much higher correlation with the tumor recurrence, the one-year survival, and the five-year survival than the respective individual parameters.

For the present patient cohort, it could be shown that a more precise prognosis of the outcome of patients with head and neck cancer could be achieved by the evaluation of the three parameters UICC stage, age, and comorbidity status. Hence, these three parameters should in future be consistently gathered and assessed in cancer registration. By defining a standardized score, based on these three parameters, benefits in several areas such as therapy planning, epidemiological and clinical research, and the objectivity in the assessment of the severity of the cancer disease could be reached.

### III. Inhaltsverzeichnis

I.	Zusammenfassung.....	IV
II.	Summary .....	VI
III.	Inhaltsverzeichnis.....	VIII
IV.	Abbildungsverzeichnis.....	XI
V.	Tabellenverzeichnis .....	XIII
VI.	Abkürzungsverzeichnis .....	XVII
1.	Einleitung.....	1
2.	Grundlagen.....	2
2.1.	Ätiologie und Epidemiologie .....	2
2.1.1.	Ätiologie .....	2
2.1.2.	Epidemiologie .....	2
2.1.3.	Risikofaktoren.....	4
2.2.	Definition des Outcomes.....	5
2.3.	Klassifizierung der Einflussgrößen auf den Outcome.....	6
2.3.1.	Individuelle Patientenmerkmale .....	6
2.3.2.	Klinische Parameter.....	6
2.3.3.	Primäre Therapie.....	8
2.3.4.	Komorbidität .....	12
3.	Material und Methoden .....	18
3.1.	Vorgehen zur Datenerhebung.....	18
3.2.	Beschreibung der primären Outcomes der Patientengruppe.....	18
3.2.1.	Gesamtüberleben.....	19
3.2.2.	Rezidivstatus.....	19
3.3.	Beschreibung der sekundären Outcomes .....	20
3.3.1.	Tracheotomie .....	20
3.3.2.	PEG .....	20
3.3.3.	Sprechqualität .....	21
3.3.4.	Xerostomie .....	21
3.4.	Beschreibung der individuellen Patientenmerkmale der Patientengruppe .....	21
3.4.1.	Alter .....	22
3.4.2.	Geschlecht .....	22
3.4.3.	Rauchen .....	22
3.4.4.	Alkohol.....	23



3.4.5.	Familienanamnese .....	24
3.4.6.	Hämoglobinbereich .....	24
3.5.	Beschreibung der klinischen Parameter der Patientengruppe .....	24
3.5.1.	Lokalisation.....	25
3.5.2.	TNM-Klassifikation.....	25
3.5.3.	Grading .....	26
3.5.4.	Fakultative Deskriptoren .....	26
3.5.5.	R-Klassifikation .....	27
3.5.6.	Tumorstadium .....	27
3.5.7.	HPV-Status.....	27
3.6.	Beschreibung der primären Therapie .....	28
3.6.1.	Intention der Therapie .....	28
3.6.2.	Chirurgie .....	28
3.6.3.	Radiotherapie .....	29
3.6.4.	Chemotherapie.....	29
3.6.5.	Nachsorge.....	30
3.7.	Beschreibung der Komorbiditäten der Patientengruppe.....	30
4.	Statistische Auswertung und Methodik .....	32
4.1.	Vorgehen zur Bewertung des Outcomes .....	32
4.2.	Statistischer Hintergrund .....	32
4.2.1.	IBM SPSS Statistics.....	32
4.2.2.	IGD Health .....	33
4.2.3.	Korrelationskoeffizient nach Pearson .....	33
4.2.4.	Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman .....	33
4.2.5.	Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendall.....	34
4.2.6.	Chi-Anpassungstest .....	35
4.2.7.	P-Wert .....	35
4.3.	Darstellung der Bewertung der Abhängigkeiten.....	35
4.3.1.	Allgemeine Korrelationstabelle .....	36
4.3.2.	Gesamtüberlebenstabelle .....	36
4.3.3.	Detailkorrelation .....	37
4.3.4.	Gesamtüberlebensmatrix.....	37
5.	Ergebnisse .....	38
5.1.	Bewertung des primären Outcomes .....	38
5.1.1.	Bewertung des Rezidivstatus .....	38
5.1.2.	Bewertung des Gesamtüberlebens .....	39

5.2.	Bewertung der individuellen Patientenmerkmale .....	40
5.2.1.	Alter .....	40
5.2.2.	Geschlecht .....	42
5.2.3.	Rauchen .....	44
5.2.4.	Alkohol.....	45
5.2.5.	Familienanamnese .....	46
5.2.6.	Hämoglobinbereich .....	46
5.3.	Bewertung der klinischen Parameter.....	48
5.3.1.	Lokalisation.....	48
5.3.2.	TNM-Klassifikation.....	50
5.3.3.	Grading .....	51
5.3.4.	Fakultative Deskriptoren .....	52
5.3.5.	R-Klassifikation .....	53
5.3.6.	Tumorstadium .....	53
5.3.7.	HPV-Status.....	55
5.4.	Bewertung der primären Therapie.....	57
5.4.1.	Intention.....	60
5.4.2.	Chirurgie .....	60
5.4.3.	Radiotherapie .....	63
5.4.4.	Chemotherapie.....	63
5.5.	Bewertung der Komorbidität .....	64
5.5.1.	KFI (Kaplan-Feinstein-Index).....	64
5.5.2.	ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation 27) .....	66
5.5.3.	CCI (Charlson Comorbidity Index) .....	68
5.5.4.	WUHNCI (Washington University Head and Neck Comorbidity Index) .....	70
5.6.	Multivariate Bewertung des primären Outcomes .....	72
5.7.	Bewertung des sekundären Outcomes .....	75
5.7.1.	Tracheotomie .....	75
5.7.2.	PEG .....	77
5.7.3.	Sprechqualität .....	80
5.7.4.	Xerostomie .....	81
6.	Diskussion.....	84
6.1.	Diskussion der Datenerhebung .....	84
6.1.1.	Outcome.....	85
6.1.2.	Alkohol.....	85
6.1.3.	TNM-Klassifikation.....	85

6.1.4.	Komorbiditätsindizes.....	86
6.2.	Diskussion der statistischen Auswertung.....	86
6.3.	Diskussion der Ergebnisse .....	87
6.3.1.	Diskussion des Outcomes.....	87
6.3.2.	Diskussion der individuellen Patientenmerkmale.....	92
6.3.3.	Bewertung der klinischen Parameter.....	99
6.3.4.	Diskussion der primären Therapie .....	104
6.3.5.	Diskussion der Komorbidität .....	106
6.3.6.	Diskussion der multivariaten Bewertung.....	118
6.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	120
7.	Anhang .....	121
A.	TNM-Klassifikation.....	121
B.	KFI.....	124
C.	ACE-27 .....	125
D.	CCI.....	127
E.	WUHNCI.....	128
F.	Referenzen .....	129

## IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Diagramm zur Altersverteilung.....	22
Abbildung 2:	Verteilung des Rauchstatus .....	23
Abbildung 3:	Verteilung des Alkoholkonsums .....	23
Abbildung 4:	Konsumierte Gläser pro Patient pro Tag .....	24
Abbildung 5:	Verteilung der Lokalisation des Tumors .....	25
Abbildung 6:	Verteilung des T-Status.....	25
Abbildung 7:	Verteilung des N-Status .....	26
Abbildung 8:	Verteilung des M-Status .....	26
Abbildung 9:	Verteilung des Tumorstadiums.....	27
Abbildung 10:	Verteilung der Radiatio bei einer Radiotherapie .....	29
Abbildung 11:	Beispielmatrix zur Detailkorrelation .....	37
Abbildung 12:	Farbcodierung der Korrelationsstärke.....	37
Abbildung 13:	Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit dem Rezidivstatus .....	41
Abbildung 14:	Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit der Therapie.....	41
Abbildung 15:	Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit dem Nikotinkonsum.....	42
Abbildung 16:	Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit der Lokalisation.....	42
Abbildung 17:	Korrelation des Geschlechts mit dem Rezidivstatus.....	43
Abbildung 18:	Korrelation des Geschlechts mit dem Hämoglobinwert.....	43
Abbildung 19:	Korrelation des Geschlechts mit der Gabe von Carboplatin.....	43
Abbildung 20:	Korrelation des Geschlechts mit der Lokalisation.....	44
Abbildung 21:	Korrelation des Nikotinkonsums mit dem Alkoholkonsum .....	44
Abbildung 22:	Korrelation des Nikotinkonsums mit dem Resektionsstatus.....	45
Abbildung 23:	Korrelation der Familienanamnese mit dem Grading des Plattenepithelkarzinoms ....	46

Abbildung 24: Korrelation des Hämoglobinbereichs mit dem Rezidivstatus.....	47
Abbildung 25: Korrelation des Hämoglobinbereichs mit der Therapieintention.....	48
Abbildung 26: Korrelation des Hämoglobinbereichs mit dem ACE-27 .....	48
Abbildung 27: Korrelation der Lokalisation mit dem Rezidivstatus .....	49
Abbildung 28: Korrelation der Lokalisation mit den sonstigen Tumoren .....	49
Abbildung 29: Korrelation des Tumorstadiums mit dem Rezidivstatus.....	54
Abbildung 30: Korrelation des Tumorstadiums mit der Therapie.....	54
Abbildung 31: Korrelation des Tumorstadiums mit einer Chemotherapie.....	55
Abbildung 32: Korrelation des Tumorstadiums mit den weiteren HNO-Tumoren .....	55
Abbildung 33: Korrelation des Nikotinkonsums mit dem HPV-Status .....	56
Abbildung 34: Korrelation des Tumorstadiums mit dem HPV-Status.....	56
Abbildung 35: Korrelation der Lokalisation mit dem HPV-Status .....	56
Abbildung 36: Korrelation der Therapie mit dem Rezidivstatus .....	59
Abbildung 37: Korrelation des KFI mit der Therapie .....	59
Abbildung 38: Korrelation der Intention der Therapie mit dem Rezidivstatus.....	60
Abbildung 39: Korrelation der postoperativen Komplikationen mit einer Tracheotomie.....	62
Abbildung 40: Korrelation der postoperativen Komplikationen mit der Sprechqualität.....	62
Abbildung 41: Korrelation der Radiotherapie mit dem Rezidivstatus .....	63
Abbildung 42: Korrelation der Chemotherapie mit dem Rezidivstatus .....	63
Abbildung 43: Korrelation der Chemotherapie mit dem Kapseldurchbruch des Lymphknotens.....	63
Abbildung 44: Korrelation des KFI mit dem Rezidivstatus .....	65
Abbildung 45: Korrelation des ACE-27 mit dem Rezidivstatus.....	67
Abbildung 46: ACE-27 aufgetragen gegen die Tumorstadien .....	67
Abbildung 47: Korrelation des CCI mit dem Rezidivstatus .....	69
Abbildung 48: Korrelation des WUHNCI mit dem Rezidivstatus.....	71
Abbildung 49: 3-D Darstellung der Verteilung des Fünf-Jahresüberleben gegenüber dem Alter bei Erstdiagnose, dem ACE-27 und dem Tumorstadium .....	74
Abbildung 50: Korrelation der Tracheotomieversorgung mit dem Rezidivstatus.....	76
Abbildung 51: Korrelation der Tracheotomie mit dem T-Status anderer HNO-Tumore .....	76
Abbildung 52: Korrelation der Tracheotomie mit dem R-Status anderer Tumore .....	76
Abbildung 53: Korrelation der Tracheotomie mit der Sprechqualität .....	77
Abbildung 54: Korrelation der Tracheotomie mit einer PEG .....	77
Abbildung 55: Korrelation der Tracheotomie mit der Lokalisation.....	77
Abbildung 56: Korrelation des PEG-Status mit dem Vorliegen von Rezidiven.....	78
Abbildung 57: Korrelation des PEG-Status mit dem Rezidivstatus .....	79
Abbildung 58: Korrelation des PEG-Status mit der Lokalisation .....	79
Abbildung 59: Korrelation des PEG-Status mit dem Hämoglobinbereich.....	79
Abbildung 60: Korrelation des PEG-Status mit der vom Krebs betroffenen Seite .....	80
Abbildung 61: Korrelation der Sprechqualität mit dem Vorliegen von Rezidiven .....	81
Abbildung 62: Korrelation der Xerostomie mit dem Rezidivstatus.....	82
Abbildung 63: Korrelation der Xerostomie mit einer Radiotherapie.....	82
Abbildung 64: Vergleich des Fünf-Jahresüberlebens allgemein und mit Xerostomie .....	83
Abbildung 65: Korrelation der oralen Hygiene mit der Sprechqualität .....	84
Abbildung 66: Gesundheitsziele (Nies, Celik <sup>97</sup> ) .....	89
Abbildung 67: Berechnung der TNM-Klassifikation bis zur 7. Auflage (Malloy <sup>134</sup> ).....	121
Abbildung 68: T-Klassifikation bis zur 7. Auflage (zusätzlich T0) sowie ab der 8. Auflage für HPV-16 negative Oropharynxkarzinome (Malloy <sup>134</sup> ).....	121
Abbildung 69: N-Klassifikation bis zur 7. Auflage (außer ENE - Extranodal Extension) sowie ab der 8. Auflage für HPV-16 negative Oropharynxkarzinome (Malloy <sup>134</sup> ).....	121

Abbildung 70: Berechnung der TNM-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 negative Oropharynxkarzinome (IVc immer bei M1) (Malloy <sup>134</sup> ) .....	122
Abbildung 71: T-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (kein Unterscheidung T4a/b) (Malloy <sup>134</sup> ) .....	122
Abbildung 72: Klinische N-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (Malloy <sup>134</sup> ) .....	122
Abbildung 73: Pathologische N-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (Malloy <sup>134</sup> ) .....	122
Abbildung 74: Berechnung der pathologischen TNM-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (IV immer bei M1) (Malloy <sup>134</sup> ) .....	122
Abbildung 75: Berechnung der klinischen TNM-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (IV immer bei M1) (Malloy <sup>134</sup> ) .....	123
Abbildung 76: Bewertungsskala des Kaplan-Feinstein-Index (KFI) - Englisch (Kaplan and Feinstein <sup>75</sup> ) .....	124
Abbildung 77: Bewertungsskala des Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27 <sup>(81)</sup> ) – Englisch .....	126
Abbildung 78: Bewertungsskala des Charlson Index (CCI) – Englisch (Yang, Chen <sup>135</sup> ) (Piccirillo, Lacy <sup>86</sup> ) .....	127
Abbildung 79: Bewertungsskala des Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI) – Englisch (Piccirillo, Lacy <sup>86</sup> ) .....	128

## V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie und Überlebensraten bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen in Deutschland (ZfKD <sup>3</sup> ) .....	3
Tabelle 2: Stadieneinteilung für Karzinome der Schleimhaut außer Nasopharynx (Weber, Schmid <sup>44</sup> )..	8
Tabelle 3: Verteilung des Gesamtüberlebens .....	19
Tabelle 4: Verteilung des Rezidivstatus.....	20
Tabelle 5: Verteilung der Tracheotomie .....	20
Tabelle 6: Verteilung der Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie .....	21
Tabelle 7: Verteilung der Sprechqualität.....	21
Tabelle 8: Anteil von Laryngektomien bei Provox-Sprachkanüle.....	21
Tabelle 9: Verteilung der Xerostomie .....	21
Tabelle 10: Altersverteilung .....	22
Tabelle 11: Geschlechtsverteilung .....	22
Tabelle 12: Verteilung der Familienanamnese.....	24
Tabelle 13: Verteilung des Hämoglobinbereichs .....	24
Tabelle 14: Verteilung des Gradings.....	26
Tabelle 15: Verteilung der fakultativen Deskriptoren.....	27
Tabelle 16: Verteilung der R-Klassifikation .....	27
Tabelle 17: Verteilung des HPV-Status.....	28
Tabelle 18: Verteilung der Art der Therapie .....	28
Tabelle 19: Verteilung der Intention der Therapie.....	28
Tabelle 20: Verteilung der Operationsart .....	28
Tabelle 21: Verteilung der postoperativen Komplikationen .....	29
Tabelle 22: Verteilung der Chemotherapie.....	30
Tabelle 23: Verteilung der Komorbiditätsindizes.....	31
Tabelle 24: Beispiel zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten für Pearson's Phi (2*2-Felder-Matrix) .....	33

Tabelle 25: Berechnung der Rangdifferenzen für Spearman's Rho .....	34
Tabelle 26: Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten für Kendall's Tau.....	34
Tabelle 27: Beispiel zur Berechnung des Chi-Werts.....	35
Tabelle 28: Erläuterung allgemeine Korrelationstabelle.....	36
Tabelle 29: Erläuterung Gesamtüberlebenstabelle .....	36
Tabelle 30: Korrelationsstärke des Rezidivstatus zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1) .....	38
Tabelle 31: Korrelationsstärke des Fünf-Jahresüberlebens zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1) .....	39
Tabelle 32: Korrelationsstärke des Ein-Jahresüberlebens zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1).....	40
Tabelle 33: Überleben in Abhängigkeit vom Alter (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	40
Tabelle 34: Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	42
Tabelle 35: Überleben in Abhängigkeit vom Rauchstatus (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	44
Tabelle 36: Überleben in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	45
Tabelle 37: Überleben in Abhängigkeit vom kombinierten Nikotin- und Alkoholkonsum (inklusive ehemaligem Konsum) (vgl. Kapitel 4.3.2).....	46
Tabelle 38: Überleben in Abhängigkeit vom starken kombinierten Nikotin- und Alkoholkonsum (py >30 + Abusus/ ehem. Abusus) (vgl. Kapitel 4.3.2).....	46
Tabelle 39: Überleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	46
Tabelle 40: Überleben in Abhängigkeit von Hämoglobin (vgl. Kapitel 4.3.2).....	47
Tabelle 41: Mit dem Hämoglobin korrelierende Parameter (vgl. Kapitel 4.3.1).....	47
Tabelle 42: Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation (vgl. Kapitel 4.3.2).....	49
Tabelle 43: Überleben in Abhängigkeit vom T-Status (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	50
Tabelle 44: Überleben in Abhängigkeit vom N-Status (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	50
Tabelle 45: Überleben in Abhängigkeit vom M-Status (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	51
Tabelle 46: Überleben in Abhängigkeit von Lymphknoten mit Kapseldurchbruch (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	51
Tabelle 47: Zusammenhang zwischen Fernmetastasen und Lymphknotenkapseldurchbruch .....	51
Tabelle 48: Überleben in Abhängigkeit vom Grading (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	51
Tabelle 49: Auftreten von Lymphknotenmetastasen (N) in Abhängigkeit vom Grading (vgl. Kapitel 4.3.2).....	52
Tabelle 50: Auftreten von Fernmetastasen (M) in Abhängigkeit vom Grading .....	52
Tabelle 51: Überleben in Abhängigkeit mit einer Resektion (vgl. Kapitel 4.3.2).....	52
Tabelle 52: Überleben in Abhängigkeit von den fakultativen Deskriptoren L, V und Pn (vgl. Kapitel 4.3.2).....	53
Tabelle 53: Überleben in Abhängigkeit von der R-Klassifikation (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	53
Tabelle 54: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	54
Tabelle 55: Überleben in Abhängigkeit vom HPV-Status (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	55
Tabelle 56: Überleben in Abhängigkeit vom HPV-Status und einer Radiotherapie (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	57
Tabelle 57: Überleben in Abhängigkeit vom HPV-Status und der Lokalisation Oropharynx (vgl. Kapitel 4.3.2).....	57
Tabelle 58: Überleben in Abhängigkeit von der Therapie (vgl. Kapitel 4.3.2).....	58
Tabelle 59: Überleben in Abhängigkeit von einer Tumorsektion in Kombination mit weiteren Therapien .....	58
Tabelle 60: Überleben in Abhängigkeit von einer laserchirurgischen Tumorsektion in Kombination mit weiteren Therapien.....	59
Tabelle 61: Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintention (vgl. Kapitel 4.3.2).....	60
Tabelle 62: Überleben in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs (vgl. Kapitel 4.3.2) .....	61
Tabelle 63: Überleben in Abhängigkeit der postoperativen Komplikationen (vgl. Kapitel 4.3.2).....	61
Tabelle 64: Korrelationen der Dauer des Krankenhausaufenthalts nach OP mit weiteren Parametern .....	62

Tabelle 65: Korrelationsstärke der verschiedenen Komorbiditätsindizes zum Outcome im Vergleich	64
Tabelle 66: Überleben in Abhängigkeit vom KFI (vgl. Kapitel 4.3.2)	64
Tabelle 67: KFI aufgetragen gegen die Tumorstadien	65
Tabelle 68: Korrelationsstärke des KFI zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)	66
Tabelle 69: Überleben in Abhängigkeit vom ACE-27 (vgl. Kapitel 4.3.2)	66
Tabelle 70: Korrelationsstärke des ACE-27 zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)	68
Tabelle 71: Überleben in Abhängigkeit vom CCI (vgl. Kapitel 4.3.2)	68
Tabelle 72: CCI aufgetragen gegen die Tumorstadien	69
Tabelle 73: Korrelationsstärke des CCI zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)	70
Tabelle 74: Überleben in Abhängigkeit vom WUHNCI (vgl. Kapitel 4.3.2)	70
Tabelle 75: WUHNCI aufgetragen gegen die Tumorstadien	71
Tabelle 76: Korrelationsstärke des WUHNCI zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)	72
Tabelle 77: Einteilung für den SAC-Wert	72
Tabelle 78: Beispiel Berechnung SAC	73
Tabelle 79: Korrelation für Alter, ACE-27 und Stadium	73
Tabelle 80: ACE-27 aufgetragen gegen die Tumorstadien und das Alter in Abhängigkeit zum prozentualen Fünf-Jahresüberleben	73
Tabelle 81: ACE-27 aufgetragen gegen die Tumorstadien und das Alter in Abhängigkeit zum Fünf-Jahresüberleben	74
Tabelle 82: Korrelationsstärke der Tracheotomie zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)	75
Tabelle 83: Überleben in Abhängigkeit von der Tracheotomieversorgung (vgl. Kapitel 4.3.2)	75
Tabelle 84: Korrelationsstärke der PEG zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)	78
Tabelle 85: Überleben in Abhängigkeit von der Versorgung mit einer PEG (vgl. Kapitel 4.3.2)	78
Tabelle 86: Korrelationsstärke der Sprechqualität zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)	80
Tabelle 87: Überleben in Abhängigkeit von der Sprechqualität (vgl. Kapitel 4.3.2)	81
Tabelle 88: Korrelationsstärke der Xerostomie zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)	81
Tabelle 89: Überleben in Abhängigkeit von Xerostomie (vgl. Kapitel 4.3.2)	82
Tabelle 90: Vergleich der Bildung eines Rezidivs und dem KFI mit der Verteilung in der Studie „Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry“ (Piccirillo, Tierney <sup>80</sup> )	89
Tabelle 91: Vergleich der Altersverteilung mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (Bundesamt <sup>102</sup> )	92
Tabelle 92: Vergleich der Altersverteilung mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> )	93
Tabelle 93: Vergleich der Altersverteilung mit der Studie „Impact of Age at Diagnosis on Prognosis and Treatment in Laryngeal Cancer“ (Reizenstein, Bergström <sup>104</sup> )	93
Tabelle 94: Vergleich der Geschlechtsverteilung mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (Bundesamt <sup>108</sup> )	94
Tabelle 95: Vergleich der Geschlechtsverteilung mit der deutschlandweiten Verteilung von Patienten mit Tumoren im Mundhöhlen- und Rachenbereich (ZfKD <sup>3</sup> )	94
Tabelle 96: Vergleich der Geschlechtsverteilung mit den Studien „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> ) und „Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index“ (Piccirillo, Lacy <sup>86</sup> )	95
Tabelle 97: Vergleich des Rauchstatus mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (Bundesamt <sup>110</sup> )	96
Tabelle 98: Vergleich des Rauchstatus mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> )	96
Tabelle 99: Vergleich des Alkoholkonsums mit der Allgemeinbevölkerung (Kraus, Piontek <sup>87</sup> )	97
Tabelle 100: Vergleich der T-Klassifikation mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> )	99
Tabelle 101: Vergleich des Gradings mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> )	100



Tabelle 102: Vergleich des Stadiums mit der Studie „Larynxkarzinom - Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben“ (Pantel and Guntinas-Lichius <sup>14</sup> ) .....	101
Tabelle 103: Vergleich des Fünf-Jahresüberleben pro Stadium mit der Studie „Perioperative Complications, Comorbidities, and Survival in Oral or Oropharyngeal Cancer“ (Ribeiro, Kowalski <sup>118</sup> ) .....	102
Tabelle 104: Vergleich des Stadiums mit der Studie „Perioperative Complications, Comorbidities, and Survival in Oral or Oropharyngeal Cancer“ (Ribeiro, Kowalski <sup>118</sup> ) .....	103
Tabelle 105: Kreuztabelle HPV-Status und Nikotinstatus (HPV-basiert).....	103
Tabelle 106: Kreuztabelle HPV-Status und Nikotinstatus (nikotinbasiert).....	103
Tabelle 107: Übersicht und Vergleich der verschiedenen Komorbiditätsindizes (Kaplan and Feinstein <sup>75</sup> ·Charlson, Pompei <sup>84</sup> ·Piccirillo, Lacy <sup>86</sup> ·Piccirillo, Costas <sup>124</sup> ·Sarfati <sup>125</sup> ) .....	107
Tabelle 108: Vergleich der KFI-Verteilung mit der Studie „Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck“(Clark, McCluskey <sup>129</sup> ) .....	110
Tabelle 109: Vergleich der ACE-27-Verteilung mit den Studien „Feasibility study of the retrospective use“ und „Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> ) (Piccirillo, Tierney <sup>80</sup> ) .....	111
Tabelle 110: Vergleich des Fünf-Jahresüberleben beim ACE-27 mit der Studie „Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry“ (Piccirillo, Tierney <sup>80</sup> ).....	111
Tabelle 111: Vergleich der CCI-Verteilung mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> ) .....	112
Tabelle 112: Vergleich der WUHNCI-Verteilung mit den Studien „Feasibility study of the retrospective use“ und „Development of a New Head and Neck Cancer–Specific Comorbidity Index“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> ) (Piccirillo, Lacy <sup>86</sup> ) .....	114
Tabelle 113: Vergleich des Fünf-Jahresüberleben beim WUHNCI mit der Studie „Development of a New Head and Neck Cancer–Specific Comorbidity Index“ (Rogers, Aziz <sup>103</sup> ) (Piccirillo, Lacy <sup>86</sup> ) .....	114
Tabelle 114: Übersicht der Verteilung der Komorbiditätsindizes (gekürzt).....	116
Tabelle 115: Übersicht des Fünf-Jahresüberlebens der Komorbiditätsindizes.....	116
Tabelle 116: Übersicht des Ein-Jahresüberlebens der Komorbiditätsindizes .....	117
Tabelle 117: Vergleich der Vor- und Nachteile der Komorbiditätsindizes .....	117
Tabelle 118: Bewertungsskala des Charlson Index (CCI) - Deutsch (Charlson, Pompei <sup>84</sup> ) .....	127
Tabelle 119: Bewertungsskala des Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI) – Deutsch (Piccirillo, Lacy <sup>86</sup> ).....	128



## VI. Abkürzungsverzeichnis

1-JÜ	Ein-Jahresüberleben
5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜ	Fünf-Jahresüberleben
ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation 27
ASCO	American Society of Clinical Oncology
bzw.	beziehungsweise
CCI	Charlson Comorbidity Index
CIS	carcinoma in situ
CT	Chemotherapie
CUP	cancer of unknown primary origin
DRG	diagnosis related groups
EGFR	epidermal growth factor receptor
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	humanes Papilloma Virus
(K)	Kendall
KFI	Kaplan-Feinstein-Index
L	Lymphgefäßinvasion
M-Stadium	Fernmetastasen
MW	Mittelwert
n/a	not applicable (nicht zutreffend)
n.b.	nicht bestimmt
N-Stadium	Lymphknotenstatus
NNH	Nasennebenhöhle
OPSCC	oropharyngeal squamous cell carcinoma
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
(P)	Pearson
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
pN	perineurale Invasion

pRCT	primäre Radiochemotherapie
py	pack year (Packungsjahr, Einheit für Tabakkonsum)
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
(S)	Spearman
s.o.	siehe oben
STI	sexually transmitted infections (sexuell übertragbare Infektionen)
T-Stadium	Tumorgröße
V	venöse Invasion
WUHNCI	Washington University Head and Neck Comorbidity Index
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut in Berlin

## 1. Einleitung

Kopf-Hals-Karzinome sind der sechsthäufigste bösartige Tumor weltweit (Wittekind, Weber<sup>1</sup>). Im Jahr 2012 wurde bei insgesamt 686.328 Personen ein Kopf-Hals-Karzinom nach ICD-10 diagnostiziert (Gupta, Johnson<sup>2</sup>). Bei 90 % dieser Tumore handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (Wittekind, Weber<sup>1</sup>). Die Überlebensrate von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich variiert dabei in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie Lokalisation, Grading und Tumorstadium und konnte trotz neuer multimodaler Therapiekonzepte in den letzten Jahren nur wenig verbessert werden (Wittekind, Weber<sup>1</sup>). So versterben ca. 50 bis 60 % der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach ihrer Erstdiagnose (ZfKD<sup>3</sup>). Dies liegt oftmals an spät gestellten Diagnosen und dem eher wenig gesundheitsbewussten Patientenkontext (starker Alkohol- und Tabakkonsum, schlechte orale Hygiene) (Wittekind, Weber<sup>1</sup>). Ein weiterer Grund für die hohe Sterblichkeit ist die Rate an Rezidivtumoren, die bei etwa 10 bis 25 % liegt, sowie die häufige Metastasierung (ZfKD<sup>3</sup> · Hildebrandt and Keilholz<sup>4</sup>).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den prädiktiven Wert des Gesamt- und Tumorstatus eines Patienten für den individuellen Outcome zu beurteilen und hierdurch eine Optimierung der klinischen prätherapeutischen Beurteilungskriterien zu erreichen. Der Fokus der Studie liegt dabei auf der Betrachtung der Komorbiditäten von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.

Als Endpunkte zur Bewertung des Outcomes werden das Gesamtüberleben (Ein- und Fünf-Jahresüberleben), das Auftreten eines Rezidivs sowie die Behandlungsfolgen, spezifiziert über das Vorhandensein von Tracheotomie, Sprechprothese, PEG und Xerostomie, definiert. Als relevante Einflussgrößen werden die individuellen Merkmale der Patienten, deren klinische Parameter, die gewählte Therapie sowie deren Begleiterkrankungen betrachtet. Zur Bewertung der Begleiterkrankungen wurden vier verschiedene Komorbiditätsindizes bestimmt (ACE-27, KFI, WUHNCI und CCI) und miteinander verglichen.

In die Studiengruppe werden alle Tumorpatienten inkludiert, die ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs aufwiesen und im Zeitraum von 2009 bis 2015 in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für diese retrospektive Analyse liegt vor (interne Studiennummer: 5347R, Registrierungs-ID: 2015124693, Genehmigung am 19.02.2016).

Um das oben beschriebene Studienergebnis zu erzielen, werden in Kapitel 2 die Grundlagen zur Erfassung und Bewertung der Einflussgrößen beschrieben. In Kapitel 3 wird die betrachtete Patientenkohorte anhand der dokumentierten Einflussgrößen und der ermittelten Endpunkte detailliert beschrieben. In Kapitel 4 werden die Methodik und das Vorgehen bei der statistischen Auswertung erläutert. Abschließend werden die ermittelten Korrelationen in Kapitel 5 beschrieben und in Kapitel 6 diskutiert.

## 2. Grundlagen

Um sich einen Überblick über die Thematik zu verschaffen, wird im Folgenden auf die Ätiologie und Epidemiologie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich eingegangen und die wichtigsten Risikofaktoren beschrieben. Anschließend wird der Begriff Outcome für diese Studie definiert und die Einflussgrößen auf diesen klassifiziert.

### 2.1. Ätiologie und Epidemiologie

Kopf-Hals-Tumor ist ein Überbegriff für alle Tumorentitäten, die im Kopf-Hals-Bereich auftreten. Dazu zählen bösartige Tumore der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx, der Nase und der Nasennebenhöhle. Die häufigsten bösartigen Tumore im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome. Seltener treten Adenokarzinome und Sarkome auf (Wittekind, Weber<sup>1</sup>). In dieser Studie werden nur Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region untersucht.

Um die Relevanz von Krebs auf das Leben der Bevölkerung zu verdeutlichen, sind folgend zwei Zitate aus dem deutschen Zentrum für Krebsregisterdaten vorgestellt. „Nach derzeitigem Stand erkrankt jeder zweite Mann und jede zweite Frau im Laufe des Lebens an Krebs.“ Hieraus lässt sich ableiten, dass ein Großteil der Bevölkerung direkt oder indirekt von Krebs betroffen ist oder sein wird und sich mit den Konsequenzen und der Therapie auseinandersetzen muss. Weiter heißt es: „Die Weltgesundheitsorganisation WHO geht davon aus, dass sich weltweit mehr als 30 % aller Krebsfälle durch Vorbeugung verhindern ließen.“ (ZfKD<sup>3</sup>) Zusammen mit der derzeitigen Schätzung, dass etwa 16 % aller Krebserkrankungen in Deutschland dem Rauchen zuzuschreiben sind, liefert dies überzeugende Argumente für eine verstärkte Aufmerksamkeit für dieses Thema (Parkin, Bray<sup>5</sup>).

#### 2.1.1. Ätiologie

Die Genese für Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs sind vielfältig. Es handelt sich um eine multifaktorielle Entstehung, bei der es in den Zellen zu einer zunehmenden genetischen Instabilität verbunden mit dem Auftreten somatischer Mutationen kommt (Wittekindt, Wagner<sup>6</sup>, Estève, Riboli<sup>7</sup>). Die Schleimhaut entartet schrittweise. Histologisch treten zuerst leichte, mittelgradige und schwere Dysplasien auf, die sich dann zu einem Carcinoma in situ und einem Plattenepithelkarzinom entwickeln können. Klinisch imponieren Dysplasien, Carcinoma in situ und kleine Karzinome oftmals als Schleimhautleukoplakien oder Erythroplakien. Als noxenassoziierte Risikofaktoren sind unter anderem Tabak- und Alkoholkonsum bekannt (Parkin, Bray<sup>5</sup>).

Ein weiterer Risikofaktor ist die Infektion mit onkogenen humanen Papillomaviren (HPV). Hier überwiegen die Subtypen HPV-16 und HPV-18 (Ostwald, Rutsatz<sup>8</sup>, Wittekindt, Wagner<sup>9</sup>). HPV-assoziierte Tumore finden sich vor allem im Oropharynx. In Studien wurde HPV-16 in 60 bis 85 % der HPV-positiven Oropharynxkarzinomen nachgewiesen (Wittekindt, Wagner<sup>6</sup>, Däppen<sup>10</sup>). Aufgrund ihrer molekularen Diversität, die zumeist mit einem besseren Therapieansprechen gegenüber platinbasierter Radiochemotherapie einhergeht, wurden sie seit der achten Fassung der TNM-Klassifikation als eine eigenständige, onkologische Entität definiert (Wittekindt<sup>11</sup>).

#### 2.1.2. Epidemiologie

Plattenepithelkarzinome im Bereich von Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf sind die häufigsten bösartigen Tumore des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes (Maier, Tisch<sup>12</sup>). Mit einer jährlichen Inzidenz von weltweit ca. 610.000 (560.000 HNSCC und 50.000 OPSCC) und jährlich über 300.000 Todesfällen ist das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs der sechsthäufigste Krebs weltweit (Van Monsjou, Balm<sup>13</sup>).

Seit 2009 ist die Erfassung von Krebserkrankungen in Deutschland in allen Bundesländern gesetzlich festgeschrieben, sodass es im Bereich der epidemiologischen Forschung erst seit wenigen Jahren präzise örtliche und belastbare Zahlen zur Auswertung gibt (Pantel and Guntinas-Lichius<sup>14</sup>).

Das deutsche Krebsregister unterscheidet bei der Erhebung der Fallzahlen der Kopf-Hals-Tumore zwischen zwei Regionen, den Larynxkarzinomen und den Karzinomen im Bereich von Mundhöhle und Rachen.

Der prozentuale Anteil an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs lag im Jahr 2014 in Deutschland bei den Männern im Bereich Mundhöhle und Rachen bei 3,7 % und für Larynxkarzinome bei 1,2 %. Bei Frauen lag der Wert für Mundhöhle und Rachen bei 1,6 % und für Larynxkarzinome bei 0,2 % (ZfKD<sup>15</sup>·ZfKD<sup>16</sup>). Fasst man die Tumorlokalisationen und die Geschlechterverteilung zusammen, so ergibt sich insgesamt ein prozentualer Anteil von 3,4 %, was deutlich unter dem weltweiten Anteil von ca. 8 % liegt (Wittekind, Weber<sup>1</sup>).

Insgesamt sind Männer häufiger von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich betroffen. Bei Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen liegt der Anteil der Männer bei 71,2 %, während bei Larynxkarzinomen Männer etwa sechsmal häufiger betroffen sind als Frauen (ZfKD<sup>15</sup>).

In den letzten 15 Jahren sind die Erkrankungsraten der Frauen bei Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen sowie bei Larynxkarzinomen gestiegen, während die Fallzahlen beider Ausprägungen bei Männern gesunken sind. Dies wird insbesondere im Zusammenhang mit dem veränderten Tabakkonsumverhalten der Frauen in den 1980er und 1990er Jahren und dem demografischen Wandel gesehen (Kehlkopf ZfKD<sup>15</sup>·Mundhöhle und Rachen ZfKD<sup>16</sup>).

Insgesamt haben in der Altersgruppe über 60 Jahre die Erkrankungs- und Sterberaten zugenommen, bei den Jüngeren dagegen abgenommen. Bei Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen erkranken Männer im Mittel mit 63 Jahren und Frauen mit 66 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter bei Larynxkarzinomen liegt bei Männern bei 66 Jahren und bei Frauen bei 65 Jahren (Kehlkopf ZfKD<sup>15</sup>·Mundhöhle und Rachen ZfKD<sup>16</sup>).

Interessant ist der geschlechterspezifische Unterschied der Fünf-Jahresüberlebensrate bei Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen. Diese liegt bei Frauen mit 59 % deutlich höher als bei Männern mit 48 %. Bei Larynxkarzinomen zeigt sich dagegen ein geringerer Unterschied zwischen Männern (63 %) und Frauen (64 %) (Kehlkopf ZfKD<sup>15</sup>·Mundhöhle und Rachen ZfKD<sup>16</sup>).

In der Erhebung des ZfKD wurde auch die Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht erhoben. Beachtenswert ist hierbei, dass jedes dritte Mundhöhlen- und Rachenkarzinom bei Frauen im frühen Stadium T1 diagnostiziert wird, während nur jede vierte Erkrankung bei Männern im Stadium T1 erkannt wird. Larynxkarzinome werden hingegen häufiger bei Männern im frühen Stadium T1 erstdiagnostiziert als bei Frauen (44 % bei Männern, 37 % bei Frauen). Zudem werden Karzinome des Mundhöhlen- und Rachenbereichs seltener in frühen Stadien entdeckt als Larynxkarzinome, (Kehlkopf ZfKD<sup>15</sup>·Mundhöhle und Rachen ZfKD<sup>16</sup>). Dies könnte zum Beispiel daran liegen, dass Tumore in diesem sensiblen Bereich aufgrund der rasch einsetzenden Heiserkeit zumeist früher symptomatisch werden (vgl. Tabelle 1).

	Mundhöhlen- und Rachenkarzinome		Larynxkarzinom		Gesamt
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
<b>Neuerkrankungen</b>	9.130	3.700	2.980	520	16.330
<b>Sterbefälle</b>	4.095	1.353	1.301	224	6.973
<b>Prävalenz</b>	28.200	12.600	10.900	1.800	53.500
<b>Fünf-Jahresüberleben</b>	48 %	59 %	63 %	64 %	-
<b>Zehn-Jahresüberleben</b>	36 %	50 %	49 %	48 %	-

Tabelle 1: Epidemiologie und Überlebensraten bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen in Deutschland (ZfKD<sup>3</sup>)

### 2.1.3. Risikofaktoren

Ein relevantes, kausales Agens für Krebserkrankungen des oberen Aerodigestivtrakts ist der Tabakkonsum. Bei Rauchern mit über 30 Packyears (py) erhöht sich das Risiko um den Faktor 4,8, bei Rauchern mit mehr als 60 py sogar um den Faktor 23,4 (Pantel and Guntinas-Lichius<sup>14</sup>). Bei einem Plattenepithelkarzinom des oberen Atem- und Verdauungstraktes als Primärtumor steigt das Risiko für Zweitmalignome bei fortgesetztem Nikotinkonsum um ca. 5 % pro Jahr (Harrison<sup>17</sup>).

Auch Alkoholkonsum zählt zu den exogenen Faktoren für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen. Bei der Verstoffwechslung von Ethanol kommt es zur Bildung des giftigen Metaboliten Acetaldehyd. Dieser schädigt die DNA und trägt so zur Tumorentstehung bei (Lehnerdt, Hoffmann<sup>18</sup>).

Gerade der Konsum von hochprozentigem Alkohol steht im Verdacht Kehlkopfkrebs hervorzurufen. Die Kombination von Nikotin und Alkohol gilt als besonders schädlich. Eine Metaanalyse von über 500 Studien verglich das relative Risiko von starken Trinkern mit dem Risiko bei moderatem oder keinem Alkoholkonsum. Die Analyse ergab ein mehr als 5,1-fach erhöhtes relatives Risiko für Mundhöhlen- und Rachenkarzinome und ein 2,6-fach erhöhtes relatives Risiko für Larynxkarzinome bei starkem Alkoholkonsum (Bagnardi, Rota<sup>19</sup>). In einer anderen Studie wurde bei kombiniertem Alkohol- und Nikotinkonsum eine Erhöhung des Risikos um den Faktor 13 angegeben (Pantel and Guntinas-Lichius<sup>14</sup>).

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung teilt Alkoholkonsum folgendermaßen ein:

- Risikoarmer Konsum: Männer: > 0–24 g, Frauen: > 0–12 g
- Riskanter Konsum: Männer: > 24–60 g, Frauen: > 12–40 g
- Gefährlicher Konsum: Männer: > 60 g, Frauen: > 40 g
- Rauschtrinken: Mindestens 1 Tag mit fünf oder mehr Gläsern Alkohol bei einer Trinkgelegenheit

(Stander, Orth<sup>20</sup>)

Islami et al. haben eine Risikostratifizierung zur Krebsentwicklung auf die konsumierte Alkoholmenge vorgenommen. Bei einem Konsum von 25 g, 50 g und 100 g Alkohol pro Tag erhöht sich das Risiko etwa um den Faktor 1,75, 2,85 und 6 bis 11 (Islami, Tramacere<sup>21</sup>).

Die Beurteilung der Relevanz des Alkoholeinflusses auf die Krebsentstehung gehen zwar auseinander, insgesamt kann man aber von einer deutlichen Erhöhung des Risikos an Krebs zu erkranken ausgehen.

Im arbeitsmedizinischen Bereich wirken vor allem inhalative Stäube krebserregend im oberen Aerodigestivtrakt. Eine berufliche Exposition von Gefahrenstoffen wie Arsen, polyzyklischen, aromatischen Kohlenwasserstoffen und Asbest geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Karzinoms einher (Harrison<sup>17</sup>). Bei einer Untersuchung konnte eine arbeitsstoffassoziierte Krebsrisikoerhöhung durch die Arbeit mit Asbest um den Faktor 8,7, mit Zementstäuben um den Faktor 12,9 und mit aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) um den Faktor 6,6 ermittelt werden (Maier, Dietz<sup>22</sup>).

Eine Hauptrolle für die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms im Oropharynxbereich spielt HPV-16. HPV ist neben dem Epstein-Barr-Virus ein Vertreter der transformierenden humanen Herpesviren, die in Zusammenhang mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs gebracht werden können (Niedobitek<sup>23</sup>). HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome weisen für unterschiedliche geographische Regionen, z.B. Europa und die USA, verschiedene Häufigkeiten auf und nehmen tendenziell zu (Däppen<sup>10</sup>). Ihre Inzidenz liegt im deutschen Sprachraum bei ca. 20 bis 40 % (Wittekindt, Wagner<sup>6</sup>

Quabius, Haag<sup>24</sup>). Sie betreffen eher jüngere Menschen als Tabak- und Alkoholkonsum assoziierte Kopf-Hals-Karzinome (Ang, Harris<sup>25</sup>). Auch in der Metastasendiagnostik kann ein positiver HPV-16 Nachweis im Metastasengewebe auf das Vorliegen eines Oropharynxkarzinoms als Primärtumor hindeuten (Lehnerdt, Hoffmann<sup>18</sup>). Eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), speziell mit HPV-16, HPV-18, HPV-31 und HPV-33, kann das Risiko für oropharyngale Krebserkrankungen erhöhen. In einer Studie von 2016 wurde ein starker Zusammenhang zwischen HPV-Infektionen und dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen hergestellt. Die HPV-16 Infektion der Probanden erhöhte die Wahrscheinlichkeit an einem Plattenepithelkarzinom im Bereich des Oropharynx zu erkranken um das 22,4-fache (Agalliu, Gapstur<sup>26</sup>). Eine überwiegend sexuelle Übertragung wird angenommen. Die HPV-Infektion wird zu den sexuell übertragbaren Infektionen (STI) gezählt (Bremer, Dudareva-Vizule<sup>27</sup>).

Die Rolle der HPV-Infektion bei der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen im Larynxbereich ist umstritten. 2009 gab es hierzu eine Untersuchung, die in einer Patientenkohorte mit CIS im Bereich des Larynx bei 16 % der Patienten einen HPV-positiven Status im Tumorgewebe nachweisen konnte (Baumann, Cohen<sup>28</sup>).

Das Auftreten von Karzinomen bei Verwandten ersten Grades wurde auf eine Erhöhung des Krebsrisikos untersucht. In einer Studie, die sich mit der familiären Disposition bezüglich des Auftretens der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich befasst, wurden Zwillingspaare untersucht. Bei Zwillingen von erkrankten Patienten ist das Risiko, ebenfalls an einem Karzinom in diesem Bereich zu erkranken, bis zu 14,6-fach erhöht gegenüber der Normalbevölkerung (Cloos, Spitz<sup>29</sup>). Als mögliche Gründe hierfür werden genetisch eingeschränkte DNA-Reparaturmechanismen sowie eine abweichende Aktivität von Enzymen, die Prokarzinogene aktivieren, gesehen (Maier, Tisch<sup>12</sup>).

In Studien ergaben sich zudem Hinweise, dass Diabetes mellitus ein relevanter Faktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen sein könnte. Zudem wiesen Patienten mit Diabetes ein geringeres Gesamtüberleben auf (Zaoui, Doll<sup>30</sup>).

Als protektiver Faktor gilt der Verzehr von Früchten und Gemüse (Graham, Mettlin<sup>31</sup>). Hierbei ist der Gehalt an Antioxidantien wie Vitamin A, C und E, Riboflavin,  $\beta$ -Karotin, Flavone, Oltipraz, Dithiolthione, Proteaseninhibitoren, Selen und Zink relevant. Bei einer vitaminarmen Ernährung wurde dagegen in mehreren Studien eine Korrelation zu Krebserkrankungen nachgewiesen (Mackerras, Buffler<sup>32</sup>).

## 2.2. Definition des Outcomes

Unter Outcome wird das Gesamtergebnis einer Therapie verstanden. Ein deutsches Synonym ist der Behandlungserfolg. Das Gesamtergebnis der Therapie ergibt sich aus einer systematischen Evaluierung von definierten Endpunkten. In der Onkologie werden als übliche Endpunkte der Rezidivstatus zu einem bestimmten Zeitpunkt, die Überlebenszeit oder das Vorliegen von Metastasen genutzt (Dudeck, Wagner<sup>33</sup>).

Zur Beurteilung der Ergebnisqualität werden meistens das krankheitsfreie Überleben bzw. das Überleben insgesamt herangezogen (Hoffmann<sup>34</sup>). Eine Möglichkeit, das Überleben darzustellen und vergleichbar zu machen, ist die Betrachtung nach Zeitintervallen. Anhand des Ein-Jahresüberlebens kann vor allem die Verträglichkeit der Therapie bewertet werden. Das Fünf-Jahresüberleben ist insbesondere relevant für die Definition der Heilung vom Krebs und eine übliche Kennzahl des Langzeitüberlebens im Bereich der Onkologie.

Neben diesen primären Outcomes wird vermehrt die Qualität des Lebens als sekundärer Outcome betrachtet. Die Qualität des Lebens wird dabei mithilfe von Faktoren wie den kurz- und langfristigen



Nebenwirkungen einer Therapie oder den persönlichen Distress des Patienten während und nach der Tumorbehandlung bestimmt. Die Qualität des Lebens wird entsprechend stark durch die Radikalität und die dadurch entstehenden Folgen einer Therapie beeinflusst und hat einen großen Einfluss auf den subjektiv vom Patienten wahrgenommenen und dadurch auch objektivierbaren Erfolg einer Behandlung (Kopp, Albert<sup>35</sup>, Bullinger<sup>36</sup>, Dietz, Meyer<sup>37</sup>, Bücheler, Ehnes<sup>38</sup>).

### 2.3. Klassifizierung der Einflussgrößen auf den Outcome

Der Outcome einer Tumorbehandlung kann durch verschiedene Parameter beeinflusst werden. Diese werden im Folgenden in vier Kategorien unterteilt: individuelle Patientenmerkmale, klinische Parameter, Therapie und Komorbiditäten.

#### 2.3.1. Individuelle Patientenmerkmale

Die individuellen Merkmale eines Patienten umfassen dessen körperlichen Status bei Erstaufnahme. Sie werden i.d.R. durch den stationären Aufnahmebogen bei der Erstdiagnose dokumentiert, der die Anamnese und die klinischen Untersuchungsergebnisse beinhaltet. Erfasst werden Merkmale wie Alter, Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie die Familienanamnese. Zudem wird der Hämoglobinwert betrachtet, da ein niedriger Hämoglobinwert mit einer verminderten lokalen Kontrolle und einem reduzierten Gesamtüberleben korreliert (Lehnerdt, Hoffmann<sup>18</sup>).

#### 2.3.2. Klinische Parameter

Unter den klinischen Parametern werden diejenigen Einflussgrößen zusammengefasst, die das Plattenepithelkarzinom und den weiteren klinischen Zustand genauer beschreiben. Zu den klinischen Parametern zählen Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Fernmetastasen (TNM-Klassifikation), Tumorlokalisation, der Malignitätsgrad des Tumors (Grading) sowie der HPV-Status. Als Vertiefung der TNM-Klassifikation werden die fakultativen Deskriptoren und die R-Klassifikation betrachtet. Als Ableitung aus der TNM-Klassifikation ergibt sich zudem das Tumorstadium.

##### 2.3.2.1. Lokalisation

Die Lokalisation hat einen großen Einfluss auf die klinische Symptomatik und die Therapie. Auch die Genese ist in den unterschiedlichen Lokalisationen verschieden. Bei Beschwerden im Kopf-Hals-Bereich, die länger als 2 bis 4 Wochen anhalten, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

Nasopharynxkarzinome sind häufig symptomarm, können aber die Tuba eustachii verlegen und somit zu Otitis media oder Nasenbluten führen. Karzinome im Bereich der Mundhöhle imponieren häufig als nicht heilende Ulcera. Ist die Zunge oder der Zungengrund betroffen, imponiert häufig eine eingeschränkte Motilität und verwaschene Sprache. Oro- und Hypopharynxkarzinome sind meist symptomarm und können zu Dysphagie, Fremdkörpergefühl des Schlundes oder lokalen Schmerzen führen sowie unspezifische Ohrenscherzen verursachen. Häufiges Erstsymptom der Larynxkarzinome ist anhaltende Heiserkeit (Hildebrandt and Keilholz<sup>4</sup>).

##### 2.3.2.2. TNM-Klassifikation

Das Tumor, Nodus und Metastasen System (TNM) wurde ursprünglich von Denoix und Schwartz zwischen 1943 und 1952 entwickelt. Seit 1954 erarbeitet ein eigens gegründetes Forscherteam Methoden, um die Klassifikation auf Krebs aller Lokalisationen auszudehnen. 1988 schlossen sich die beiden Krebsverbände AJCC (American Joint Committee on Cancer) und UICC (Union International Contre le Cancer) zusammen und entwickelten ein allgemeines Klassifikationssystem für die TNM-Klassifizierung. Das System dient der vereinheitlichten anatomischen Klassifizierung von Tumoren und erlaubt Aussagen über die Prognose sowie Vergleichbarkeit zwischen Tumoren. Durch die permanente Weiterentwicklung gibt es Staging-Klassifikationen für eine Vielzahl von Erkrankungsarten und Unterarten (Wittekind<sup>11</sup>, Piccirillo<sup>39</sup>).



Anhand der TNM-Klassifikation wird die Größe und Ausbreitung des Tumors (T), der Befall ableitender Lymphknoten (N – „Node“) und das Vorhandensein von Metastasen (M) bewertet. Diese werden in sechs T-Kategorien (T0, TCIS, T1, T2, T3, und T4), die sich auf die Größe des Tumors beziehen, vier N-Kategorien (N0, N1, N2 N3), die das Ausmaß des Lymphknotenbefalls abbilden, und zwei M-Kategorien (M0 und M1), die beschreiben, ob Metastasen vorhanden sind, eingeteilt.

Für Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches ergeben sich getrennte TNM-Klassifikationen in Abhängigkeit der unterschiedlichen Lokalisationen und seit der 8. Auflage des HPV-Status. Die Klassifikationen sind der Arbeit tabellarisch angehängt (vgl. Anhang A).

Das TNM-Staging kann sowohl klinisch (mit dem Präfix c für clinical gekennzeichnet) anhand von Bildgebung als auch nach der histologischen Untersuchung der Tumorpräparate bei erfolgter chirurgischer Therapie durch den Pathologen (mit dem Präfix p für pathological gekennzeichnet) erhoben werden. Die klinische TNM-Einschätzung ist ausschlaggebend für die Wahl der Therapie.

2003 erschien die 6. Auflage der TNM-Klassifikation, 2010 die 7. Auflage und 2017 die aktuelle 8. Auflage (Wittekind<sup>11</sup>·Wittekind<sup>40</sup>·Wittekind<sup>41</sup>).

#### *2.3.2.3. Grading (Histologischer Differenzierungsgrad)*

Neben dem TNM-Staging ist das Grading von großer Bedeutung bei der Charakterisierung des Tumors. Nach einer Probenbiopsie, meist durch eine Panendoskopie gewonnen, oder nach erfolgter chirurgischer Resektion von Tumor und/oder Metastase(n) wird das Gewebe unter dem Mikroskop von einem Pathologen untersucht. Dieser beurteilt den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes. In die Beurteilung gehen das Ausmaß der Keratinisierung, der Grad der zellulären Pleomorphie und der Mitoseindex ein.

Das Grading unterteilt sich in vier Stufen: G1 (hohe Differenzierung), G2 (mittelgradige Differenzierung), G3 (geringgradige Differenzierung) und G4 (keine Differenzierung / Entdifferenzierung / Anaplasie). Hierbei gilt, je geringer ein Tumor differenziert ist, desto schlechter ist die Prognose (Krams<sup>42</sup>·Wittekind<sup>43</sup>). Der prognostische Wert des Gradings ist im Vergleich zum Tumorstadium in der Regel geringer, da der überwiegende Anteil der Plattenepithelkarzinome als mittelgradig differenziert (G2) befundet wird (Lehnerdt, Hoffmann<sup>18</sup>).

#### *2.3.2.4. Fakultative Deskriptoren*

Um die Aggressivität, das Wachstumsverhalten und das Ausmaß eines Tumors zu beschreiben, werden bei Vorliegen eines chirurgischen Präparates zusätzlich zur TNM-Klassifikation und dem Grading die Umgebungsinfiltrationen berücksichtigt und klassifiziert: der Grad der Lymphgefäßinvasion (L), die perineurale Invasion (Pn) und die Veneninvasion (V).

Die Lymphgefäßinvasion L kann folgende Werte einnehmen: LX (Lymphgefäßinvasion kann nicht bestimmt werden), L0 (keine Lymphgefäßinvasion) und L1 (Lymphgefäßinvasion vorhanden).

Die perineurale Invasion Pn kann analog zu L die folgenden Werte einnehmen: PnX, Pn0 und Pn1.

Die Veneninvasion V besitzt die folgenden Werte: VX (Veneninvasion kann nicht bestimmt werden), V0 (keine Veneninvasion), V1 (mikroskopische Veneninvasion) und V2 (makroskopische Veneninvasion) (Wittekind<sup>43</sup>).

#### *2.3.2.5. R-Klassifikation*

Von größter prognostischer Bedeutung ist die Residualtumorklassifikation (R-Klassifikation). Aus historischen Gründen ist sie kein obligater Bestandteil der TNM-Klassifikation, wird jedoch regelhaft durchgeführt, da sie die therapeutische Entscheidung und insbesondere die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie essentiell beeinflusst. Durch die Residualtumorklassifikation wird beschrieben, ob nach einer Behandlung noch ein Tumorrest vorliegt. Die R-Klassifikation besitzt die

folgenden Ausprägungen: RX (Residualtumor kann nicht bestimmt werden), R0 (kein Residualtumor), R1 (mikroskopischer Residualtumor) und R2 (makroskopischen Tumorrest) (Wittekind<sup>11</sup>). Wenn mikroskopisch kein Tumorrest vorliegt, aber der Sicherheitsabstand im Gesunden zu gering ist, wird dies als „close margin“ bezeichnet.

### 2.3.2.6. Tumorstadien

Je nach Ausbreitung und Invasivität eines Tumors spricht man von verschiedenen Krebsstadien. Die einzelnen Stadien sollen die Erkrankten in einheitliche Kohorten mit ähnlichen Überlebensraten einteilen (Wittekind<sup>43</sup>).

Das Tumorstadium wird nach internationalen Normen auf Basis der TNM-Klassifikation gebildet. Dafür werden die 48 möglichen TNM-Klassifikationen in vier Hauptstadien eingeteilt. Stadium 4 wird weiterhin in drei Unterkategorien unterteilt (Stage 4a, 4b, 4c). Die genaue tumorspezifische Einteilung ist dem Buch „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ im jeweiligen Kapitel zu entnehmen (Wittekind<sup>11</sup>). Eine Übersicht gibt Tabelle 2. Eine genauere Auflistung befindet sich in Anhang A.

Stadium	T	N	M
1	T1	N0	M0
2	T2	N0	M0
3	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0 / N1	M0
4a	T1-3	N2	M0
	T4a	N0 – N2	M0
4b	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
4c	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung für Karzinome der Schleimhaut außer Nasopharynx (Weber, Schmid<sup>44</sup>)

### 2.3.2.7. Onkogene humane Papillomaviren (HPV)

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass onkogene humane Papillomaviren einen großen Einfluss auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen, vor allem im Bereich des Oropharynx, haben. Insbesondere die viralen Onkoproteine E6 und E7 sind für die krebserzeugende Wirkung entscheidend, da sie die Tumorsuppressorgene p53 und pRb deaktivieren (Smith, Rubenstein<sup>45</sup>). Dies hat Auswirkungen auf das Apoptoseverhalten, die Differenzierung, die Transformation und die Proliferation der Zellen, die die Onkogenese begünstigen können. HPV-assoziierte Karzinome können auch ohne weitere Noxen und bei einer eher untypischen, also jüngeren, Klientel sowie bei immunsupprimierten Patienten auftreten (Syrjanen and Syrjanen<sup>46</sup>).

### 2.3.3. Primäre Therapie

Patienten mit Plattenepithelkarzinomen werden, je nach Ausprägung der individuellen Patientenmerkmale und der klinischen Parameter, unterschiedlich behandelt. Diese primäre Therapie wird im Zuge dieser Studie im Folgenden betrachtet.

Wenn ein Patient mit Verdacht auf einen malignen Tumor in die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde überwiesen wird, wird zunächst eine klinische Untersuchung in der Ambulanz durchgeführt. Bei weiterhin konsistentem Verdacht werden Staginguntersuchungen durchgeführt. In der Regel umfassen diese die Computertomografie und/oder eine Magnetresonanztomographie des Kopf-Hals-Bereichs, des Thorax und ggf. des Abdomens. Alternativ oder zusätzlich kann eine Sonografie des Abdomens durchgeführt werden. Obligat ist eine Panendoskopie in Narkose (Mikrolaryngoskopie, starre Oro-/ Hypopharyngoskopie, flexible Ösophagogastro- und Tracheobronchoskopie sowie Epipharyngoskopie je nach Lokalisation), bei der Gewebeproben für die pathologische Untersuchung

gewonnen werden, die Tumorausdehnung lokal definiert und ggf. weitere Schleimhautveränderungen des oberen Atemtraktes diagnostiziert werden (Dyckhoff<sup>47</sup>).

Die Proben werden histologisch ausgewertet und die weitere Therapie in professionellen Tumorboards mit Vertretern aller beteiligten Fachdisziplinen geplant. Bei der Entscheidungsfindung zur individuell besten Therapie spielen dabei viele Faktoren eine Rolle. Der wichtigste Faktor ist die TNM-Klassifikation (vgl. Kapitel 2.3.2.2). Diese gibt die Richtung der Therapie vor. Zudem ist insbesondere die genaue Tumorlokalisation (vgl. Kapitel 2.3.2.1) relevant, da eine Tumornähe zu lebenswichtigen Strukturen eine Resektion mit Sicherheitsabstand unmöglich machen kann.

Neben diesen vergleichsweise objektiven, klinischen Parametern werden bei der Therapiefindung die individuellen Patientenmerkmale und die Gesamtheit der Komorbiditäten betrachtet. Diese sind umfangreich und komplex, weshalb als Tumorboard ein Expertenteam mit großer klinischer Erfahrung aus mehreren Fachdisziplinen notwendig ist. Um diese Faktoren objektivierbar und vergleichbar zu machen, wäre ein einheitliches System zur Unterstützung der Entscheidungsfindung relevant.

Tumorchirurgie und systemische Therapien, wie Radio- und Chemotherapien oder Immuntherapie (Antikörpertherapie, Checkpointinhibitoren), beeinflussen das ganze Leben eines Patienten. Heilungschancen, Verbesserungen oder Verschlechterungen der Lebensqualität, funktionelle und kosmetische Beeinträchtigungen müssen gut abgewägt werden. Als Leitfaden können Leitlinien genutzt werden, die auf Basis von Studienergebnissen und Expertenmeinungen anhand objektivierbarer, tumorassoziierter Parameter Therapieempfehlungen geben. Nichtsdestotrotz muss bei der Therapiefindung immer der Patient miteinbezogen werden, um zu ermitteln, welche Therapie für ihn persönlich in Zusammenschau aller Vor- und Nachteile die beste ist. Der Patientenwunsch kann manchmal rational nicht nachvollziehbar erscheinen, muss aber dennoch berücksichtigt werden.

Letztendlich wird als Ergebnis aus diesem Prozess für jeden Patienten eine individuelle Therapie entwickelt. Diese besteht in der Regel aus mehreren Teildisziplinen, die im Folgenden betrachtet werden.

#### *2.3.3.1. Intention der Therapie*

Eine kurative Therapieintention zielt auf die Heilung des Patienten ab, für die auch sehr umfangreiche und radikale Einschränkungen in Kauf genommen werden. Per Definition ist die Heilung die völlige Wiederherstellung der Gesundheit (Restitutio ad integrum). Dabei ist es nachrangig, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Gesundung ist (van Oorschot<sup>48</sup>). Im onkologischen Bereich wird unter Heilung vor allem ein R0-Status und Rezidivfreiheit definiert.

Gilt eine Erkrankung als unheilbar, weil z.B. der Tumor nicht komplett entfernt werden kann und sich auch einer kurativen konservativen Therapie entzieht oder eine nicht beherrschbare Metastasierung vorliegt, so ist die Therapieintention in der Regel palliativ. Eine palliative Therapie ist vor allem auf die Lebensqualität und das Ende des Lebens ausgerichtet (Schwarz and Krauß<sup>49</sup>). Hierbei ist der palliativmedizinische Ansatz nicht als eine spezifische Behandlungsstrategie zu verstehen, sondern beinhaltet ein ganzheitliches, personalisiertes Konzept. Durch neue Entwicklungen im Bereich der palliativen Medizin wurde in manchen Bereichen der Onkologie das Überleben von palliativ behandelten Patienten so stark verlängert, dass die Tumorerkrankung als chronische Erkrankung gewertet werden kann (van Oorschot<sup>48</sup>).

Bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs kommen als Therapieformen in erster Linie die chirurgische Therapie, die Strahlentherapie, die Chemotherapie und die Immuntherapie alleinig oder als Kombinationstherapien zum Einsatz.

### 2.3.3.2. Chirurgie

Eine chirurgische Therapie zielt darauf ab, das entartete Gewebe möglichst vollständig zu entfernen und dadurch Kuration zu erzielen. Der für die Prognose relevanteste Faktor bei der chirurgischen Therapie eines Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereiches ist, wie bei den meisten Krebsarten, die Möglichkeit der vollständigen Resektion des Tumors (Shingaki, Nomura<sup>50</sup>). Schon eine Resektionsgrenze unter 5 mm, also eine „close margin“ Resektion, gilt als negativer prognostischer Parameter (Alicandri-Ciuffelli, Bonali<sup>51</sup>).

In einer Studie von 2005 wurden drei Gruppen, die sich in der Invasionstiefe des Plattenepithelkarzinoms und dem Kapseldurchbruch unterscheiden, untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass diese Parameter einen starken Einfluss auf das Fünf-Jahresüberleben haben (Langendijk, Slotman<sup>52</sup>).

Der Lymphknoten- und Kapselstatus korreliert eng mit dem Gesamtüberleben. Wenn in der Bildgebung oder klinisch ein Verdacht einer Metastasierung in die Lymphknoten besteht oder ein erhöhtes Risiko für okkulte Metastasen vorliegt, sollte eine Neck Dissection, also eine Lymphknotenausräumung des Halsbereichs, durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde<sup>53</sup>·Wolff<sup>54</sup>). Im Kopf-Hals-Bereich metastasieren Plattenepithelkarzinome vor allem lymphogen. Eine hämatogene Metastasierung ist selten, kann aber vorkommen (Wurm, Wehrhan<sup>55</sup>). Bei etwa 80 % der Patienten mit Hypopharynxkarzinom, 70 % der Patienten mit Oropharynxkarzinom, 50 % der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und 25 % der Patienten mit Larynxkarzinom zeigen sich zum Zeitpunkt der Operation lymphogene Metastasen (Vahl and Hoffmann<sup>56</sup>). Lymphknotenmetastasen werden umso wahrscheinlicher, je größer der Tumor und je höher das Grading sind (Remmert, Rottmann<sup>57</sup>).

Schon 1888 erkannten Ärzte, dass bei Geschwülsten im Halsbereich eine Lymphknotenausräumung eine positive Auswirkung auf das Überleben hat. Damals wurden sehr großräumig M. sternocleidomastoideus, alle Lymphknoten der Level I–V, N. accessorius, N. hypoglossus, N. vagus, V. jugularis interna und A. carotis entfernt (Ferlito, Rinaldo<sup>58</sup>). In neuen Verfahren wird deutlich weniger mutilierend operiert und es wurden alternative Strategien zur Maximierung der Lebensqualität bei gleichzeitig größtmöglicher Sicherheit entwickelt.

Eine Differenzierung erfolgt zwischen der selektiven Neck Dissection und der radikalen Neck Dissection. Letztere beinhaltet auch die Entfernung des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und dem N. accessorius (Vahl and Hoffmann<sup>56</sup>). Variationen und Zwischenformen werden regelhaft durchgeführt. Das Ausmaß einer Neck Dissection und die Lokalisation der entfernten Lymphknoten wird in „Leveln“ definiert. Je nach Lokalisation des Primarius und der Metastasierung kann das Ausmaß variieren.

### 2.3.3.3. Radiotherapie

Wie die Chirurgie zielt moderne Strahlentherapie nicht primär auf die Stabilisierung der Lebensqualität und eine Lebensverlängerung ab, sondern hat die Heilung eines Patienten als Ziel. Sie ist also kein palliativer Therapieansatz, sondern hat einen kurativen Anspruch.

Die Radiotherapie ermöglicht zumeist eine Erhaltung der Organe, ist jedoch mit teils massiven Nebenwirkungen behaftet. Zu diesen gehören unter anderem Mukositis, Xerostomie, orale Infekte und Störungen des Geschmackssinns. Als Spätkomplikation kommt es, neben dem Auftreten eines Zweittumors, zu Osteoradionekrosen (Bornstein, Filippi<sup>59</sup>). Um eine riskante Operation zu vermeiden, erhalten vor allem ältere Patienten bevorzugt eine primäre Radiochemotherapie. Auch bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen und daraus resultierender Inoperabilität kommt die Radiotherapie vermehrt zum Einsatz (Knecht, Bussmann<sup>60</sup>).

Nach der Operation kann eine adjuvante Strahlentherapie erfolgen. Diese zielt auf eine Senkung der lokoregionalen Rezidivrate ab. Vor allem ist sie bei fortgeschrittenen Tumoren (pT3/pT4), bei Lymphknotenbefall und bei R1- oder close margin Situation indiziert. Während bei R0-Situation zumeist eine Dosis von 60 Gy ausreicht, werden bei einer R1-Resektion in der Regel 66 Gy appliziert (Knecht, Bussmann<sup>60</sup>).

Eine primäre, definitive Radiochemotherapie (pRCT) hat eine Dosis von ca. 66 bis 74 Gy. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass vor allem HPV-positive Oropharynxkarzinome von Nichtrauchern gut auf Bestrahlung ansprechen (Ang, Harris<sup>25</sup>·Hermann and Christiansen<sup>61</sup>·Lee, Harris<sup>62</sup>).

Eine Radiotherapie kann situationsabhängig mit einer zumeist platinbasierten Chemotherapie und/oder Antikörpertherapie mit EGFR-Rezeptoragonisten (Cetuximab) kombiniert werden.

#### *2.3.3.4. Chemotherapie*

Die alleinige Chemotherapie wird bei Kopf-Hals-Karzinomen nur in palliativer Intention eingesetzt, da sie alleinig keine kurative Wirkung zeigt. Durch eine Kombination der adjuvanten Strahlentherapie mit einer simultanen Chemotherapie können gegenüber der reinen Radiotherapie deutlich bessere Outcomes erzielt werden (Cooper, Pajak<sup>63</sup>). Bei Kopf-Hals-Karzinomen kommt vor allem Cis- oder Carboplatin als Radiosensitizer zum Einsatz.

Als Chemotherapeutika werden bei Kopf-Hals-Karzinomen vor allem Cisplatin, Carboplatin, 5-FU, Mitomycin und Paclitaxel alleinig oder als Kombinationstherapie eingesetzt. Es finden jedoch auch diverse weitere Chemotherapeutika Anwendung.

Eine Studie von 2004 hat gezeigt, dass eine adjuvante Chemotherapie einen deutlichen Fünf-Jahresüberlebensvorteil für Patienten mit hohem Rezidivrisiko ergibt. Daher wird bei ausreichendem Allgemeinzustand im Anschluss an die radikale Tumoresektion eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin empfohlen. Hiervon können gerade junge, ansonsten gesunde Patienten profitieren (Bernier, Domette<sup>64</sup>).

Tumore mit dem Stadium 4b können mit einer neoadjuvanten Induktionschemotherapie mit TPF (Paclitaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil) und einer anschließenden definitiven Radiochemotherapie kurativ behandelt werden.

Goldstandard der palliativen Therapie ist seit dem ASCO 2007 das sog. EXTREME-Schema nach Vermorken (Vermorken, Mesia<sup>65</sup>). Hier konnte dargestellt werden, dass eine zusätzliche Gabe des EGFR-Antikörpers Cetuximab eine Verbesserung der alleinigen Chemotherapie im Outcome der Patienten erbrachte. Neuerdings konkurrieren immuntherapeutische Strategien mit Checkpointinhibitoren mit dem EXTREME-Schema (siehe Kapitel 2.3.3.5).

#### *2.3.3.5. Immuntherapie*

Zu den bei Kopf-Hals-Karzinomen regelmäßig verabreichten Immuntherapeutika gehören der EGFR-Antikörper Cetuximab und seit 2017 die Checkpointinhibitoren (Muratori, La Salvia<sup>66</sup>). Hier sind Nivolumab, ein humaner, monoklonaler IgG4 Antikörper, und Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen. Adressiert werden vor allem rezidierte und/oder metastasierte Kopf-Hals-Karzinome. Studien zur Kombination mit Radiotherapie, Chirurgie und anderen Immuntherapeutika finden derzeit vermehrt statt. Eine Erweiterung des Spektrums sowie die Einführung weiterer Immuntherapeutika ist in naher Zukunft zu erwarten (Haddad<sup>67</sup>·Yeh and Guddati<sup>68</sup>).

#### *2.3.3.6. Nachsorge*

Die Krebsnachsorge dient der Früherkennung von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und Zweitumoren. Hierzu gibt es verschiedene Leitlinien entsprechend der jeweiligen Lokalisationen. Die

ideale Nachsorge wird abhängig vom Risikoprofil entschieden. Das individuelle Risikoprofil eines Patienten basiert unter anderem auf dem initialen TNM-Stadium, dem Primärtumorgebiet und den angewendeten Therapieverfahren.

Beispielhaft ist hier die Nachsorgeempfehlung des Larynxkarzinoms beschrieben. Im Vordergrund der Nachsorge des Larynxkarzinoms stehen regelmäßige Nachsorgetermine mit klinischer Untersuchung einschließlich Endoskopie und einer Ultraschalluntersuchung des Halses zur Darstellung des Lymphknotenstatus als primäre Metastasierungslokalisation. Bei Verdacht oder Nachweis eines Rezidivs oder bei metastasenverdächtigen Symptomen sollte eine Schnittbildgebung durchgeführt werden. Wenn sich der Verdacht auf ein Rezidiv in der Bildgebung erhärtet, sollte, je nach Ausgangsbefund, eine weitere Abklärung mittels Laryngoskopie, Videolaryngoskopie oder Mikrolaryngoskopie erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft<sup>69</sup>). In den Leitlinien sind keine fixen Zeitabstände verankert, da diese individuell entschieden werden müssen. Die Nachsorge sollte jedoch regelhaft durchgeführt werden. Im klinischen Alltag hat sich vielfach folgender Rhythmus durchgesetzt: Bei einem bisher rezidivfreien Patienten ist in den ersten 2 Jahren mindestens alle 3 Monate eine Nachsorge durchzuführen. Bei hohem Risiko wird dieser Rhythmus für die ersten zwei Jahre auf 6 Wochen erhöht. Im Anschluss sind 3 Jahre lang mindestens alle 6 Monate Kontrolluntersuchungen erforderlich. Ergänzend sollte gerade bei größeren Tumoren in den ersten 2 bis 4 Monaten nach Vollendung der Therapie eine erneute Schnittbildgebung und ggf. Panendoskopie erfolgen, die dann optimalerweise jährlich wiederholt wird. Bei erneutem Karzinomverdacht ist zur Abklärung des Befunds eine Panendoskopie mit Probeentnahme des verdächtigen Gewebes zu veranlassen.

In neueren Studien wird der Einfluss weiterer apparativer Verfahren auf die Qualität der Nachsorge geprüft. Gute Ergebnisse erzielte die Sonographie durch geschulte Untersucher. Empfohlen werden sonographische Kontrollen im ersten Jahr in Abständen von sechs Wochen bei einem hohen Risiko und von maximal drei Monaten bei niedrigem Risiko. Im zweiten und dritten Jahr werden diese Abstände auf drei Monate erhöht, während im vierten und fünften Jahr sechsmonatige Abstände ausreichen (Künzel, Bozzato<sup>70</sup>).

#### 2.3.4. Komorbidität

Bei der Betrachtung von Überlebenszeiten im onkologischen Bereich müssen viele Faktoren berücksichtigt werden. Gerade bei bösartigen Tumoren, die vermehrt im hohen Lebensalter auftreten, spielen Komorbiditäten eine wichtige Rolle für die Lebensqualität, das Auftreten von Komplikationen und die Überlebenszeit (Valderas, Starfield<sup>71</sup>).

Der Begriff der Komorbidität ist dabei nicht leicht zu fassen und wird teilweise kontrovers verwendet. Laut Definition ist eine Komorbidität ein weiteres, diagnostisch abgrenzbares Krankheitsbild, das zusätzlich zu einer Grunderkrankung (Indexerkrankung) vorliegt (Kaplan and Feinstein<sup>72</sup>).

Diese diagnosezentrierte Sichtweise wird von Beyer kritisch betrachtet, weil bei multimorbiden Patienten teilweise der ganze Therapieansatz geändert werden muss (Beyer, Otterbach<sup>73</sup>). Folgende Beispiele verdeutlichen die Berechtigung der Kritik. Ein Patient, der an einem Stadium 1 Plattenepithelkarzinom des Oropharynx erkrankt ist, kann nicht kurativ behandelt werden, wenn gleichzeitig auch ein metastasiertes, weiteres Karzinom vorliegt. Bei Vorerkrankungen der Niere kann die Möglichkeit zur Chemotherapie stark eingeschränkt sein. Diese und viele weitere Faktoren können die therapeutischen Optionen stark beschränken und die Therapie und Zielsetzung verändern. Darum werden aus vielen Studien Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten ausgeschlossen. Entsprechend gibt es wenige evidenzbasierte Studien und Behandlungsempfehlungen, die die Komorbiditätslast berücksichtigen. Wünschenswert wären Leitlinien, die die relevantesten Komorbiditäten berücksichtigen und hierfür Behandlungsempfehlungen geben (Van Weel and Schellevis<sup>74</sup>).



Kaplan und Feinstein standen vor ebendiesem Problem und trafen Unterscheidungen bezüglich der Relevanz von Komorbiditäten. Eine prognostische Komorbidität erfasst nur Erkrankungen, welche einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate haben. Dies gilt sowohl für die Komorbidität, die für sich alleinstehend einen relevanten Einfluss auf den Outcome hat, als auch für die Komorbidität, die erst in Kombination mit der Indexerkrankung relevant wird.

Eine zweite Differenzierung besteht zwischen Erkrankungen, die mit der Indexerkrankung zusammenhängen, und unabhängigen Erkrankungen. Hier eine genaue Differenzierung zu treffen, ist teilweise sehr schwierig und kann nur spezifisch erfolgen (Kaplan and Feinstein<sup>75</sup>). Ein bekanntes, auf viele schwerwiegende Erkrankungen zutreffendes Beispiel ist die Depression. So gibt es Studien, die belegen, dass Patienten, die an Depression erkrankt sind, vermehrt an Krebs leiden. Andersherum kann auch die Diagnose Krebs eine Depression auslösen (Berndt<sup>76</sup>).

Neben der oben genannten, allgemeingültigen Definition von Komorbidität gibt es im Kontext von Tumorleiden weitere Definitionen. Hier wird eine Komorbidität eher als Summe der psychischen und physischen Erkrankungen verstanden, die neben der Tumorerkrankung vorliegen (Senninger and Preusser<sup>77</sup>). Dabei können Komorbiditäten auch Ursachen, Komplikationen oder Folgen der Grunderkrankung sein.

Diese beiden unterschiedlichen Definitionen lassen sich am Beispiel Hypertonie darstellen. Hypertonie tritt bei bis zu 25 % der Krebspatienten auf (Senninger and Preusser<sup>77</sup>). Nach Senninger und Preusser ist dies eine weitere Erkrankung und dadurch als Komorbidität zu werten. Nach Kaplan und Feinstein könnte Hypertonie eine Folge der Indexerkrankung sein. In diesem Fall wäre eine eindeutige diagnostische Abgrenzung nicht möglich und Hypertonie wäre nicht als Komorbidität zu werten.

Um den Einfluss von Komorbiditäten auf den Outcome bei Tumorpatienten zu ermitteln, wurden bereits diverse Studien durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine multiple Komorbidität zum einen das Auftreten von postoperativen Komplikationen erhöht und zum anderen das Gesamtüberleben senkt (Bongers, Braakhuis<sup>78</sup>). Daher sollte die Schwere der Komorbidität bei der Behandlung der Grunderkrankung berücksichtigt werden (vgl. Kapitel 2.3.3) (Rübben<sup>79</sup>). Mögliche „Problempatienten“ (Senninger and Preusser<sup>77</sup>) können so frühzeitig identifiziert und ihre Behandlung entsprechend angepasst und personalisiert werden. Auch sind eine genaue Quantifizierung und Qualifizierung von Komorbiditäten für die onkologische Forschung wichtig, um statistische Verzerrungen bei der Auswertung von Studien zu vermeiden.

Die meisten Nebenerkrankungen können seit Einführung des DRG Systems (Diagnosis Related Groups System) 2003 in Deutschland aus Patientenakten erhoben werden, da sie relevant für die Abrechnung geworden sind. Andere, im DRG-System nicht abrechnungswürdigen Komorbiditäten werden teilweise nicht gut dokumentiert.

Um die Schwere der Komorbiditäten abschätzen zu können, wurden einige Komorbiditätsindizes (Scores) erstellt, die spezifisch für bestimmte Erkrankungen oder Erkrankungsgruppen validiert wurden. Die in dieser Studie betrachteten Komorbiditätsindizes werden im Folgenden kurz vorgestellt.

#### *2.3.4.1. Kaplan-Feinstein-Index (KFI)*

In der Studie „Die Bedeutung der Klassifizierung von initialer Komorbidität bei der Bewertung des Outcomes von Diabetes mellitus.“, die 1974 von Kaplan und Feinstein veröffentlicht wurde, wird einer der ersten Komorbiditätsindizes vorgestellt, der Kaplan-Feinstein-Index (KFI). Durch diese Studie wurde auch der Begriff der Komorbidität wesentlich geprägt und definiert.

Ziel der Studie war es, die Probleme bei der systematischen Einordnung von Komorbiditäten zu identifizieren, eine Übersicht von relevanten, komorbiden Elementen zu erstellen und den prognostischen Wert dieser Klassifikation herauszuarbeiten.

Beim Erfassen von Komorbiditäten müssen für den KFI grundlegende Rahmenbegriffe definiert werden. So wird eine bestimmte Haupterkrankung untersucht. In der Studie von 1974 wurde Diabetes mellitus (DM) als Hauptkrankheit definiert. Der Initialzustand eines Patienten sollte bei der Diagnose der Haupterkrankung dokumentiert werden. Ein Folgezustand kann zu definierten Zeitpunkten erhoben werden.

Als prognostisch relevante Komorbidität wird eine Erkrankung definiert, die für sich oder in Kombination mit der Haupterkrankung die zukünftige Entwicklung des Outcomes beeinflusst. Für den Folgezustand relevant sind die Dauer der Haupterkrankung, die Schwere der Nebenerkrankungen und die Entwicklung neuer Komorbiditäten. Schwierig festzulegen ist, ob die Komorbidität für sich steht, also unabhängig ist, oder eine Folge der Haupterkrankung darstellt. Diese Klassifizierung ist vor allem für statistische Erhebungen relevant, da eine falsche Einteilung die Ergebnisse verzerren kann.

Untersucht wurden bei der Studie von Kaplan und Feinstein 188 Patienten, die im West Haven Veterans Administration Hospital im Zeitraum von 1959 bis 1962 an DM erkrankt waren und stationär behandelt wurden. Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren ein moribunder Zustand, DM, der unter Steroidtherapie aufgetreten war, weibliches Geschlecht und lost-to-follow-up. Zudem wurden nur Patienten berücksichtigt, deren Nullpunkt innerhalb von sechs Monaten nach der Erstdiagnose des DM lag. Als Nullpunkt wurde das Entlassdatum definiert, nachdem der Patient wegen seiner Haupterkrankung stationär behandelt wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war das Fünf-Jahresüberleben. Als sekundäre Endpunkte wurden Pathologien berücksichtigt, die klinisch-symptomatisch waren, wie z.B. eine Verschlechterung des Visus, pektanginöse Beschwerden und Claudicatio intermittens. Laborparameter oder für den Patienten nicht spürbare Verschlechterungen wie verminderte Pulse oder Retinopathien wurden nicht berücksichtigt.

Eine Schwierigkeit in der Datenerhebung des KFI stellt die Bewertung der Schwere der Komorbidität dar, vor allem, wenn es sich um eine fachfremde oder retrospektiv erhobene Erkrankung handelt. Um den Einfluss auf das Überleben nachzuweisen, sind die für das Überleben relevanten Komorbiditäten je nach Schwere in drei Grade eingeteilt. Hat ein Patient Schweregrad 0, so liegen keine relevanten Komorbiditäten vor. Bei Schweregrad 1 ist das Vitalsystem nur gering beeinträchtigt, häufig durch chronische Erkrankungen. Bei Schweregrad 2 kommt es durch Dekompensationen manchmal zu vitalen Bedrohungen und bei Schweregrad 3 ist die Erkrankung völlig dekompensiert und die Vitalfunktionen sind dauerhaft bedroht.

Bei der Erfassung der Komorbiditäten werden die folgenden Erkrankungsklassen betrachtet: Hypertension, kardiovaskuläre Erkrankungen, cerebrale oder psychiatrische Erkrankungen, respiratorische Erkrankungen, renale Erkrankungen, hepatische Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, peripher vaskuläre Erkrankungen, maligne Entartungen, Bewegungseinschränkungen, Alkoholabhängigkeit und eine Kategorie Diverses, die transfusionsbedürftiges Nasenbluten, chronisch aktive, nicht anders erwähnte Infektion und Kollagenosen umfasst. Es gibt also 12 Erkrankungskategorien, von denen 11 in die drei Schweregrade 0 (keine Erkrankung), 1 (milde Erkrankung), 2 (ernste Erkrankung) und 3 (schwere Erkrankung) eingeteilt werden können. Die peripheren Gefäßerkrankungen nehmen eine Sonderstellung ein, da sie nur mit 0, 1 und 2 bewertet werden können.

Für die Gesamtbewertung wird der höchste Schweregrad einer Erkrankungsklasse als Wert angenommen. Eine Ausnahme ist das Vorliegen von zwei Erkrankungsklassen mit dem Schweregrad



2, die zu einer Gesamtbewertung von Schweregrad 3 führen. Es findet also keine Addition der Werte statt, sondern es wird die Gesamtlast der Erkrankungen auf Basis definierter Regeln bewertet und in eine Skala von 0 bis 3 einsortiert. Dies stellte einen revolutionären Ansatz dar.

Neben der Schwere der Komorbidität wurde in der Studie von Kaplan und Feinstein das Alter der Patienten betrachtet, da dieses für das Fünfjahresüberleben eine wichtige Rolle spielt. Um die Ergebnisse der Studie vergleichbar zu machen, wurde daher die Kohorte in zwei Klassen eingeteilt: Patienten, die jünger als 55 Jahre sind, und Patienten ab 55 Jahren. Die Studie ergab, dass sowohl ein höheres Alter als auch ein höherer Score-Wert zu einem geringeren Fünf-Jahresüberleben führen. In der Studie konnte demonstriert werden, dass Komorbiditäten ein Confounder bei statistischen Überlegungen zum Überleben sind. Außerdem konnten relevante Komorbiditäten identifiziert und klassifiziert werden (Kaplan and Feinstein<sup>72</sup>).

In Anhang B befinden sich die Bewertungsklassen des KFI.

#### *2.3.4.2. Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27)*

1995 publizierten Piccirillo et al. einen Artikel, der sich mit der Frage nach einem guten Prognosescore für Kopf-Hals-Krebs beschäftigt. In diesem wird hervorgehoben, dass das TNM-System zwar eine gute Möglichkeit darstellt, Tumore hinsichtlich ihrer Größe und Invasivität zu beschreiben und so vergleichbar zu machen, dass aber der klinische Zustand des Patienten nicht berücksichtigt werde. Der klinische Zustand wird durch die Symptom- und die Komorbiditätslast beschrieben und besitzt laut Piccirillo et al. einen Einfluss auf die Prognose und die Abschätzung der Effektivität einer Behandlung. Durch eine statistische Auswertung wurde versucht, die Komorbidität von Larynxkarzinompatienten in das TNM-Staging-System, unter Erhaltung der vier TNM-Kategorien, zu integrieren. Als relevante Erkrankungen wurden signifikante Herzerkrankungen, schwere Hypertension, fortgeschrittene Tuberkulose, schwere Lebererkrankungen und kürzlich stattgehabte Schlaganfälle identifiziert (Piccirillo<sup>39</sup>).

Fünf Jahre später greift Piccirillo das Thema in einer weiteren Publikation auf. Die Komorbidität eines Krebspatienten sei ein für sich stehendes Attribut, aber nichtsdestotrotz habe es große Auswirkungen auf die Art der Behandlung, da hiervon die Auswahl des Behandlungsverfahrens und die Bewertung der Effektivität der Behandlung abhängen. Ziel dieser Studie war es, die Last der Komorbiditäten für Kopf-Hals-Krebspatienten analog zum KFI in vier Niveaus einzuteilen (keine, leichte, mittlere und schwere Komorbiditätslast) und diese Ergebnisse auf Patienten mit kolorektalen Karzinomen, Brust-, Lungen- und Prostatakarzinomen sowie gynäkologischen Karzinomen zu übertragen, um zu demonstrieren, dass Komorbiditäten allgemeingültig Einfluss auf den Outcome von Krebspatienten haben.

Zur Validierung dieser Theorie haben Piccirillo et al. Krebsregistrare geschult, damit diese die Komorbiditäten anhand eines modifizierten Kaplan-Feinstein-Index erfassten. Der KFI wurde von Piccirillo dahingehend modifiziert, dass Diabetes eine Komorbidität darstellt und dass einige Erkrankungen wie AIDS und Demenz ergänzt wurden. Die hinzugefügten Elemente wurden durch verfügbare Literatur und Expertenwissen in die Schweregrade eingeteilt.

Zwischen dem 01.01.1995 bis 31.01.2001 wurden in drei Krankenhäusern von den zuvor geschulten Krebsregistrarern Patientendaten erhoben. Die schon anhand des KFI und CCI dokumentierten Komorbiditäten wurden durch weitere Nebenerkrankungen und Expertenwissen ergänzt. Hierbei wurden die Häufigkeit und die klinische Relevanz der Erkrankungen berücksichtigt. Die Komorbiditätslast wurde von den Krebsregistrarern anhand der allgemeinen ICD-9 Verschlüsselung vorgenommen.

Anschließend wurde statistisch verglichen, welche Parameter, Komorbidität, Art der Behandlung oder TNM-Stadium, am besten mit dem Zwei-Jahresüberleben korreliert. Hierbei ergab sich für die

Komorbidität die höchste Odds Ratio von 2,77 bei einem zufriedenstellenden P-Wert von 0,03 (Piccirillo, Tierney<sup>80</sup>).

Auf Basis der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse haben Piccirillo et al. den KFI zu einem neuen Komorbiditätsindex weiterentwickelt, der Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27). Die Berechnung der Gesamtbewertung erfolgt dabei analog zum KFI. Für den ACE-27 werden jedoch 27 Items betrachtet, die in 12 Organsystemen sortiert sind (vgl. Anhang C). 26 dieser Items können mit den Werten 0 bis 3 bewertet werden. Lediglich die Fettleibigkeit nimmt eine Sonderstellung ein und kann als einziges Element nur mit 0 oder 2 (BMI > 38) bewertet werden (Piccirillo<sup>81</sup>).

Insgesamt stellt der ACE-27 ein reliables und valides Messinstrument zur Einschätzung der Komorbiditätslast bei Krebspatienten dar (Zhu, Zhong<sup>82</sup>). Elixhauser et al. kritisieren dagegen die Nutzung des ICD-Systems bei der Entwicklung und Validierung eines Scores, in diesem Fall des ACE-27, da ICD zur Abrechnung entwickelt wurde und die Dokumentation in diesem System der maximalen Gewinngenerierung und weniger der exakten und umfassenden Dokumentation von allen Erkrankungen dient (Elixhauser, Steiner<sup>83</sup>).

In Anhang C befinden sich die Items und Organsysteme des ACE-27.

#### *2.3.4.3. Charlson Index (CCI)*

Der Charlson Index bzw. Charlson Comorbidity Index (CCI) wurde 1987 von Charlson et al. vorgestellt (Charlson, Pompei<sup>84</sup>). Ziel bei seiner Entwicklung war, ein Instrument zu schaffen, das Vorerkrankungen in Quantität und Qualität bewerten kann, da bei vielen Studien schwer vorerkrankte Patienten ausgeschlossen würden. Hierdurch verlören die Studien an Allgemeingültigkeit, da reale Patienten häufig verschieden schwere Vorerkrankungen aufweisen und die Erkenntnisse der Studien auf diese Patienten nicht bezogen werden können. Durch eine Einteilung in Schweregrade von Komorbidität wurde versucht, eine Vergleichbarkeit zu erreichen und somit auch eine Randomisierung in Studien zu ermöglichen.

Zur Etablierung des Index wurden im New York Hospital während eines Monats im Jahr 1984 604 Patienten als Testkohorte erhoben und über ein Jahr beobachtet. Dabei wurden 30 Erkrankungen berücksichtigt und für jede Begleiterkrankung ein relatives Risiko (RR) des Versterbens bestimmt. Krankheiten, die unter dem festgelegten Schwellenwert von RR = 1,2 lagen, wurden im Zuge der Auswertungsphase ausgeschlossen. Erkrankungen mit einem höheren relativen Risiko wurden mit einer Gewichtung versehen. Hierdurch wurden 19 Nebenerkrankungen definiert, die als „comorbid conditions“ in den Index eingingen.

Die Validierungskohorte für die Ergebnisse der Erststudie bestand aus Patientinnen des New Haven Hospitals, die zwischen dem 01.01.1962 und dem 31.12.1969 behandelt wurden. Auf diese wurde der CCI retrospektiv angewendet. Die Kohorte bestand aus 685 Frauen, die histologisch gesichert ein Primärium Karzinom der Brust aufwiesen. In den Follow-up-Erhebungen wurde die Todesursache nach „durch Nebenerkrankungen verstorben“ und „durch Krebs verstorben“ sortiert. Verstorbene, die Metastasen aufwiesen, wurden als „durch Krebs verstorben“ erfasst.

Anhand der Validierungskohorte wurde der gewichtete Index final bewertet, sodass nun sowohl die Quantität als auch die Schwere der Komorbidität erfasst wird.

Die statistische Auswertung der Studie ergab, dass weder der TNM-Status noch der Lymphknotenstatus, die klinische Wachstumsrate oder der Menstruationsstatus signifikante Vorhersagen zum Überleben erlaubten. Nur das Alter und der neu entwickelte CCI korrelierten signifikant. Daher wurde der CCI so erweitert, dass bei Beobachtungszeiträumen ab fünf Jahren jede Lebensdekade ab 40 Jahren mit einem Punkt bewertet wird, um auch den Einfluss des Alters abzubilden.

Die 19 Erkrankungsausprägungen besitzen die Gewichtung 1, 2, 3 oder 6 (vgl. Anhang D). Für jede Ausprägung wird bewertet, ob diese vorliegt (Wert = Gewichtung) oder nicht (Wert = 0). Die Summe der vorliegenden Erkrankungsausprägungen ergibt den Indexwert. Bei 19 Erkrankungen ist ein theoretischer Maximalwert von 26 möglich, da sich einige Kombinationsmöglichkeiten ausschließen.

Da sich das ICD-10 System immer weiter durchsetzte, wurden neuere Versionen des CCI erstellt und an die ICD-10 Diagnosen angepasst. Eine der bekanntesten Arbeiten hierzu erschien 2011 von Quan et al. In dieser Studie wurden Daten aus mehreren Ländern (Australien, Kanada, Frankreich, Japan Neuseeland und der Schweiz) zusammengefasst und statt 19 nur 17 Erkrankungen berücksichtigt. Es konnten hierdurch 6 Millionen Patienten erhoben werden.

Der neu erstellte Score erreichte in der C-Statistik (Konkordanz-Statistik) Werte zwischen 0,727 und 0,878. Die Werte des Original-Scores lagen zwischen 0,723 und 0,882 (Sundararajan, Quan<sup>85</sup>). Somit weist der um zwei Erkrankungen reduzierte Index ähnlich gute Ergebnisse auf wie der Originalindex bei einem etwas geringeren Erhebungsaufwand.

In Anhang D befindet sich die Bewertungsskala des CCI in übersetzter Form und als Auszug aus der Originalpublikation.

#### *2.3.4.4. Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI)*

Der Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI) wurde, wie der ACE-27, von Piccirillo et al. 2002 publiziert. Er wurde speziell für Kopf-Hals-Krebspatienten entwickelt.

In der Studie wurden 1.153 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1980 bis 31.12.1991 an durch Biopsie gesicherten, neu diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs erkrankten, erfasst. Für 1.094 Patienten waren das Fünf-Jahres-Follow-up bzw. Daten über das Versterben innerhalb dieses Zeitraums verfügbar. Die Daten wurden retrospektiv von speziell geschulten Ärzten erhoben. Dafür wurde ein Bogen mit 132 Items zur Erfassung der Begleiterkrankungen genutzt.

Von allen erfassten Erkrankungen traten 18 bei mehr als 1 % der Patientenkohorte auf. Diese Erkrankungen wurden statistisch weiter beachtet, indem eine Reihe von Kreuztabellen erstellt wurde, die die verschiedenen Nebenerkrankungen gegen das Fünf-Jahresüberleben korrelieren und mittels Chi-Quadrat-Analyse die einzelnen Items auf Signifikanz prüfen. So konnte für sieben Erkrankungen eine statistisch signifikante Korrelation zum Fünf-Jahresüberleben ermittelt werden: Lungenerkrankungen, kontrollierte Krebserkrankungen, pAVK, Arrhythmie, kongestive Kardiomyopathie, unkontrollierter Krebs und Nierenerkrankungen.

Diese wurden gemäß der Stärke der Korrelation zwischen 1 und 4 gewichtet. Die Berechnung des WUHNCI erfolgt über die Summe der gewichteten Werte der sieben relevanten Erkrankungen. Das theoretische Maximum des Indexwerts ist 15 (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>).

In Anhang E befindet sich die Bewertungsskala des WUHNCI.

### 3. Material und Methoden

In diesem Kapitel werden für die primären und sekundären Outcomes, die individuellen Patientenmerkmale, die klinischen Parameter, die primäre Therapie und die Komorbiditäten erläutert, wie die Daten erhoben wurden und welche Ausprägungen sie in der Studie einnehmen.

#### 3.1. Vorgehen zur Datenerhebung

Die Studiengruppe für diese Studie umfasst alle Patienten der Universitätsklinik Düsseldorf, für die zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2014 in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde eine Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich gestellt wurde. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv und basiert auf Abfragen der beiden Patientenverwaltungsprogramme Medico und Pegasos der Universitätsklinik Düsseldorf sowie zur Ermittlung des Überlebens auf Abfragen an die zuständigen Einwohnermeldeämter. Die Datenerhebung wurde zum 31.12.2017 geschlossen.

Um festzustellen, welche Patienten an Plattenepithelkarzinomen im betreffenden Zeitraum erkrankten, wurden im Medico-System die ICD-10 Codes (C00 bis C14: bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx) bei Aufnahme und Entlassung der Patienten abgefragt. Die hieraus resultierende Patientenliste bildete den Grundstock für das weitere Vorgehen. Für jeden Patienten der Liste wurden anschließend im Medico-System die Arztbriefe der Strahlentherapie und der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde sowie die pathologischen Berichte, das Tumorboard und der OP-Bericht ausgewertet. Im Pegasos-System wurden die digitalisierten stationären Aufnahmebögen sowie die Anästhesieaufnahmebögen gesichtet. Das Ergebnis war eine Exceltabelle mit den wichtigsten Parametern zu den Patienten.

Zur Ermittlung des Outcomes, insbesondere der Sterbedaten, wurden die Unterlagen aus dem Krankenhausarchiv des Universitätsklinikums ausgewertet. Für die Patienten, für die kein bekannter Status zum 31.12.2017 vorlag, wurden die zuständigen Einwohnermeldeämter angefragt. Als Ergebnis dieses Vorgehens konnte für 250 Patienten ein Status zum 31.12.2017 ermittelt werden. Unter den 33 Personen ohne bekannten Status zum 31.12.2017 war eine Person mit bekanntem Fünf-Jahresüberleben. Diese wurde im Weiteren bei allen Auswertungen miteinbezogen. Die restlichen 32 Patienten gelten in dieser Studie als lost-to-follow-up. Um diese Patientendaten nicht vollständig zu verwerfen, wurden diese, soweit sinnvoll, zur Auswertung der Einflussgrößen und des sekundären Outcomes genutzt, für die das Follow-up in Bezug auf Überleben nicht benötigt werden. Für alle Berechnungen, die den primären Outcome (Gesamtüberleben und Rezidivstatus) betrachten, wurde ausschließlich die Kohorte verwendet, für die alle relevanten Daten komplett vorlagen. Des Weiteren wurden für das Fünf-Jahresüberleben und den Rezidivstatus alle Patienten entfernt, für die kein bekannter Status nach fünf Jahren vorlag. Dies umfasst insbesondere alle Patienten, denen die Erstdiagnose nach dem 01.01.2013 gestellt wurde.

Zur Wahrung des Datenschutzes wurden die Patientendaten nach Vollendung der Datenerhebung anonymisiert und die Datenbank geschlossen. Anstelle des Geburts- bzw. Sterbedatums wurde das Alter bei Erstdiagnose bzw. Tod angegeben. Nach Abschluss der Datenbank konnte kein Rückschluss mehr auf die Identität des einzelnen Patienten gezogen werden.

#### 3.2. Beschreibung der primären Outcomes der Patientengruppe

Als primärer Outcome können verschiedene Endpunkte betrachtet werden. In dieser Studie soll der Fokus auf das Gesamtüberleben und die Heilung des Patienten vom Tumor (Rezidivstatus) gelegt werden. Der Stichtag für den Abschluss der Evaluation ist der 31.12.2017. Ereignisse, zum Beispiel das Versterben von Personen sowie das Auftreten eines Rezidivs, die nach diesem Datum eingetreten sind, wurden nicht mehr betrachtet.

### 3.2.1. Gesamtüberleben

Zur Bewertung des Gesamtüberlebens wird das Ein- und das Fünf-Jahresüberleben ausgewertet. In die jeweiligen Betrachtungen werden nur die Patienten aufgenommen, deren Erstdiagnose mindestens ein bzw. fünf Jahre zurückliegt und deren Überlebensstatus nach der entsprechenden Zeitperiode bekannt ist. Als Erstdiagnosedatum gilt in dieser Studie das Übermittlungsdatum des positiven, pathologisch gesicherten Befunds.

Die Ermittlung des Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der Arztbriefe der Kontrolluntersuchungen, des letzten sonstigen Kontakts mit der Universitätsklinik sowie der Daten des Einwohnermeldeamts.

Von den ursprünglich 283 Patienten konnte für 251 Patienten (88,7 %) ein Ein-Jahresüberleben ermittelt werden. Davon wurde bei 198 Patienten (78,9 %) der Status „Alive“ festgestellt. Ein Fünf-Jahresüberleben konnte für 214 Patienten (75,6 %) erhoben werden. Die große Differenz ist dadurch zu erklären, dass die Erhebung 2017 geschlossen wurde, die Erstdiagnosen aber bis 2014 erfolgte. Von den Patienten mit bekanntem Fünf-Jahresüberleben haben 75 Patienten (35,0 %) den Status „Alive“ (vgl. Tabelle 3).

Gesamtüberleben	Absolute Anzahl	Prozentual	Alive	Prozentual	Verstorben	Prozentual
Ursprungskohorte	283	100 %	-		-	
nach einem Jahr	251	88,7 %	198	78,9 %	53	21,1 %
nach fünf Jahren	214	75,6 %	75	35,0 %	139	65,0 %

Tabelle 3: Verteilung des Gesamtüberlebens

### 3.2.2. Rezidivstatus

Der Status „5 Jahre rezidivfrei überlebt“ wird erreicht, wenn ein Patient ohne Resttumor und ohne Rezidiv fünf Jahre überlebt hat. In einigen Quellen gelten Patienten damit als geheilt. Ein Patient gilt als „rezidivfrei < 5 Jahre überlebt“, wenn er noch nicht fünf Jahre beobachtet wurde, kein Rezidiv aufweist und noch lebt. „Rezidivfrei < 5 Jahre verstorben“ ist ein Patient, wenn er ohne Rezidiv innerhalb der ersten fünf Jahre verstorben ist. Ein Patient, der mit Rezidiv fünf Jahre ab Erstdiagnose überlebt hat, hat den Status „mit Rezidiv 5 Jahre überlebt“. „Mit Rezidiv innerhalb von 5 Jahren verstorben“ sind jene Patienten, die innerhalb der ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose mit einem Rezidiv verstorben sind.

Zur Ermittlung des Rezidivstatus wurden die Arztbriefe der Kontrolluntersuchungen ausgewertet. Im Falle eines Rezidivs wurde dokumentiert, wo dieses lokalisiert ist, wann die histopathologische Diagnose gestellt wurde, ob Lymphknoten betroffen sind und wie das Rezidiv behandelt wurde (OP, Chemotherapie oder Radiatio). Zudem wurden die Ergebnisse aus dem Gesamtüberleben zur Bewertung herangezogen.

70 Patienten (24,7 %) haben ereignisfrei fünf Jahre überlebt. 37 Patienten (13,0 %) haben innerhalb der Beobachtungszeit keine Rezidive entwickelt, konnten aber noch nicht fünf Jahre beobachtet werden. Rezidivfrei verstorben sind 100 Patienten (35,3 %). Trotz eines Rezidivs fünf Jahre überlebt haben 2 Patienten (0,7 %). Mit einem Rezidiv innerhalb der ersten fünf Jahren verstorben sind 42 Patienten (14,8 %). Bei 32 Patienten (11,3 %) ist der Rezidivstatus unbekannt, da sie lost-to-follow-up sind (vgl. Tabelle 4).

Rezidivstatus	Abkürzung	Absolut	Prozentual
5 Jahre rezidivfrei überlebt	5 Jahre rezidivfrei	70	24,7 %
rezidivfrei < 5 Jahre überlebt	bisher rezidivfrei	37	13,0 %
rezidivfrei < 5 Jahre verstorben	rezidivfrei verstorben	100	35,3 %
mit Rezidiv 5 Jahre überlebt	mit Rezidiv überlebt	2	0,7 %
mit Rezidiv innerhalb von 5 Jahren verstorben	mit Rezidiv. verstorben	42	14,8 %
unbekannt	unbekannt	32	11,3 %

Tabelle 4: Verteilung des Rezidivstatus

### 3.3. Beschreibung der sekundären Outcomes

Anhand der sekundären Outcomes wird erhoben, welche Auswirkungen die Therapie zusätzlich zu den Endpunkten des primären Outcomes für einen Patienten hat. Hierzu gehören vor allem funktionelle Störungen und deren objektivierbare Therapie (z.B. Tracheotomie, PEG), die in der Regel zu starker Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten führen. Die Einschränkungen lassen sich in zwei Kategorien einordnen: objektive funktionelle Störungen und psychische Beeinträchtigungen. Die objektiven funktionellen Störungen umfassen unter anderem die Einschränkung der Sprechqualität, des Schluckens, der Atmung, des Riechens und Schmeckens sowie Xerostomie. Die psychischen Faktoren zielen hingegen auf das Befinden des Patienten ab. Da bei psychischen Faktoren eine retrospektive Messung nicht möglich ist, wenn diese zuvor nicht therapiebegleitend einheitlich erhoben wurden, werden im Folgenden nur die vier vergleichsweise objektivierbare Parameter Tracheotomie, PEG-Anlage, Sprechqualität und Xerostomie zum Ausmaß der funktionellen Einschränkung betrachtet. In Bezug auf die Xerostomie und Sprechqualität muss bemerkt werden, dass hier nur auf die in den Arztbriefen vermerkte Sprechqualität bzw. Mundtrockenheit zurückgegriffen werden kann. Beide Parameter sind nicht einheitlich routinemäßig klassifiziert worden.

Die vier Parameter wurden über den Aufnahmebogen, die stationäre und ambulante Dokumentation oder den Entlassbrief eines Patienten erhoben, da sie regelhaft dokumentiert werden. Anders als beim primären Outcome muss zur Erhebung des sekundären Outcomes keine Reduzierung der Kohorte vorgenommen werden, da die Bewertung im Zuge der initialen Behandlung der Patienten erfolgt.

#### 3.3.1. Tracheotomie

Für die Bewertung des Tracheotomiestatus wurden die Entlassbriefe der HNO oder der Strahlentherapie daraufhin geprüft, ob ein Patient eine temporäre oder persistierende Tracheotomie erhielt.

Bei einem Großteil der Patienten wurde keine Tracheotomie (64,3 %) durchgeführt. 34 Patienten (12,0 %) benötigten eine temporäre Versorgung, 67 Patienten (23,7 %) erhielten eine persistierende Tracheotomie (vgl. Tabelle 5).

TT	Absolut	Prozentual
nein	182	64,3 %
persistierend	67	23,7 %
temporär	34	12,0 %

Tabelle 5: Verteilung der Tracheotomie

#### 3.3.2. PEG

Die Dokumentation der Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie, kurz PEG, erfolgte, analog zur Tracheotomie, auf Basis der Entlassbriefe der HNO oder der Strahlentherapie und kann die Werte keine, temporäre oder persistierende PEG einnehmen.



Bei 222 Patienten (78,4 %) wurde keine perkutane endoskopische Gastrostomie durchgeführt. Bei 18 Patienten (6,4 %) lag eine temporäre und bei 43 Patienten (15,2 %) persistierende Situation vor (vgl. Tabelle 6).

PEG	Absolut	Prozentual
nein	222	78,4 %
persistierend	43	15,2 %
temporär	18	6,4 %

Tabelle 6: Verteilung der Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie

### 3.3.3. Sprechqualität

Die Aufnahme der Sprechqualität erfolgte auf Basis von subjektiven Bewertungen in den Entlassbriefen. Bei einigen Patienten wurden keine Vermerke zur Sprechqualität gemacht. Bei diesen Patienten wurde die Sprechqualität als gut angenommen.

199 Patienten (70,3 %) erhielten die Sprechbewertung „gut“. Von einer leichten Einschränkung (mittel) waren 15 Patienten (5,3 %) betroffen. Durch eine Provox-Sprachkanüle wurden 24 Patienten (8,5 %) versorgt. Bei 45 Patienten (15,9 %) lag eine schlechte Sprechqualität vor (vgl. Tabelle 7).

Sprechqualität	Absolut	Prozentual
gut	199	70,3 %
mittel	15	5,3 %
Provox	24	8,5 %
schlecht	45	15,9 %

Tabelle 7: Verteilung der Sprechqualität

Von den 24 Personen mit einer Provox-Sprachkanüle hatten 19 eine Laryngektomie, ein Patient hatte eine Teilresektion und 4 keine Laryngektomie (vgl. Tabelle 8).

Laryngektomie bei Provox-Sprachkanüle	Absolut	Prozentual
ja	19	79,2 %
Teilresektion	1	4,2 %
nein	4	16,7 %

Tabelle 8: Anteil von Laryngektomien bei Provox-Sprachkanüle

### 3.3.4. Xerostomie

Für den sekundären Outcome Xerostomie wurde anhand der Entlassbriefe bewertet, ob eine Mundtrockenheit vorlag.

In der Studiengruppe entwickelten 71 Patienten (25,1 %) eine Xerostomie. 212 Patienten (74,9 %) erlitten keine Xerostomie (vgl. Tabelle 9).

Xerostomie	Absolut	Prozentual
ja	71	25,1 %
nein	212	74,9 %

Tabelle 9: Verteilung der Xerostomie

## 3.4. Beschreibung der individuellen Patientenmerkmale der Patientengruppe

Die individuellen Patientenmerkmale haben einen entscheidenden Einfluss auf den Outcome einer Tumorerkrankung. Zu ihnen zählen allgemeine Merkmale wie das Alter, Geschlecht und die Familienanamnese, aber auch das Tabak- und Alkoholkonsumverhalten sowie der Hämoglobinwert. Diese Parameter konnten retrospektiv aus den Aufnahmebögen erhoben werden und erlauben einen Überblick über die allgemeine Verfassung der Patienten.

### 3.4.1. Alter

Die Patienten wurden zur statistischen Aufbereitung des Alters in 3 Gruppen unterteilt. Nur ein geringer Anteil der Patienten (10,2 %) erkrankte bis 50 Jahre. Die mittlere Alterskohorte von 51 bis 65 Jahren hat einen ähnlich großen Anteil (43,5 %) wie die Personen über 65 Jahren (46,3 %) (vgl. Tabelle 10).

Altersgruppe	Absolut	Prozentual
bis 50 Jahre	29	10,2 %
51 bis 65 Jahre	123	43,5 %
ab 66 Jahre	131	46,3 %

Tabelle 10: Altersverteilung

In Abbildung 1 ist das Alter bei Erstdiagnose gegen die Zahl des Vorkommens aufgetragen. In Schwarz ist die Altersverteilung der gesamten Kohorte, in Rot die der Frauen (w) und in Blau die der Männer (m) abgebildet. Der Erkrankungsspeak liegt zwischen 53 und 76 Jahren. Das mittlere Alter liegt bei 63,8 Jahren. Die jüngste Erkrankte war bei der Erstdiagnose 28 Jahre alt, die älteste 90 Jahre. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der Männer beträgt 63,5 Jahre, das der Frauen 64,4 Jahre.

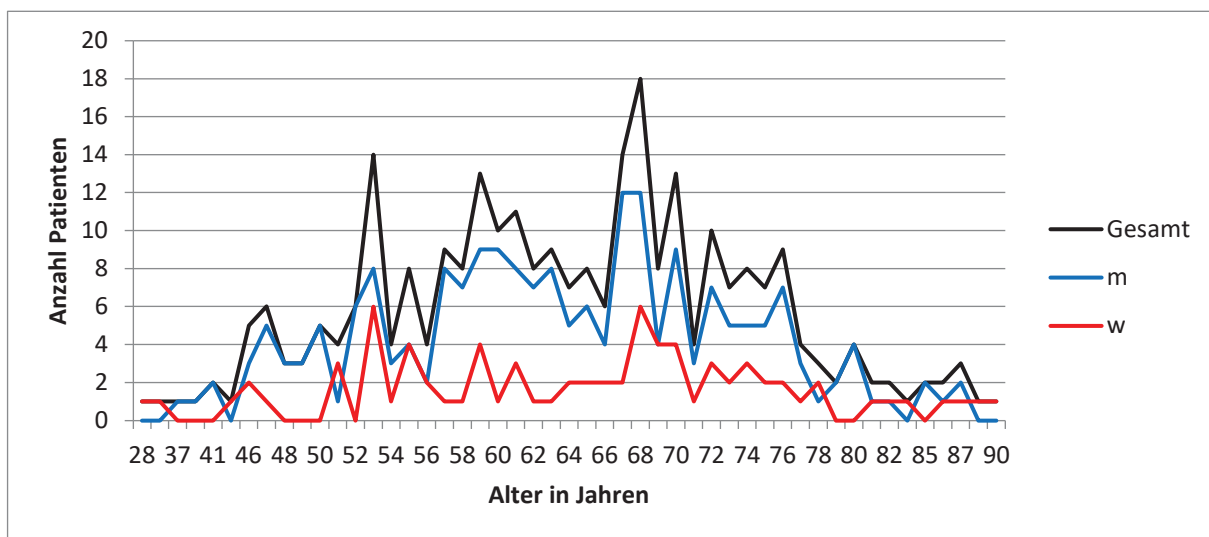


Abbildung 1: Diagramm zur Altersverteilung

### 3.4.2. Geschlecht

Tabelle 11 zeigt die Geschlechterverteilung absolut und prozentual. 204 Patienten (72,1 %) sind männlich, 79 Patienten (27,9 %) sind weiblich. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,6:1.

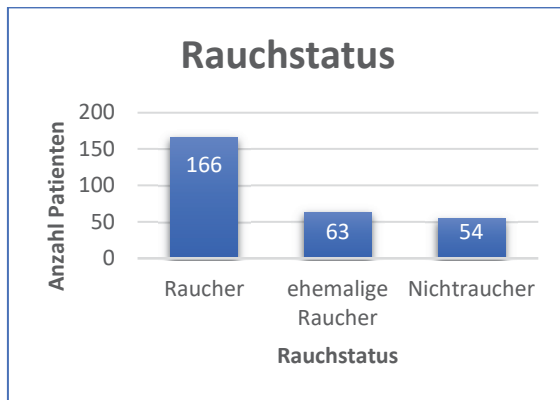
Geschlecht	Absolut	Prozentual
männlich	204	72,1 %
weiblich	79	27,9 %

Tabelle 11: Geschlechtsverteilung

### 3.4.3. Rauchen

Abbildung 2 zeigt den Anteil der Raucher, ehemaligen Raucher und Nichtraucher der Patientenkohorte. Insgesamt haben 81 % der Patienten geraucht. Davon sind 166 aktive (58,7 %) und 63 ehemalige Raucher (22,3 %). Von diesen 229 Rauchern und ehemaligen Rauchern konnte von 193 ein Pack-Years-Status erhoben werden. Der Mittelwert beträgt 46,4 Pack-Years pro erhobenem Raucher.





Rauchstatus	Absolut	Prozentual
Raucher	166	58,7 %
ehem. Raucher	63	22,3 %
Nichtraucher	54	19,1 %

Abbildung 2: Verteilung des Rauchstatus

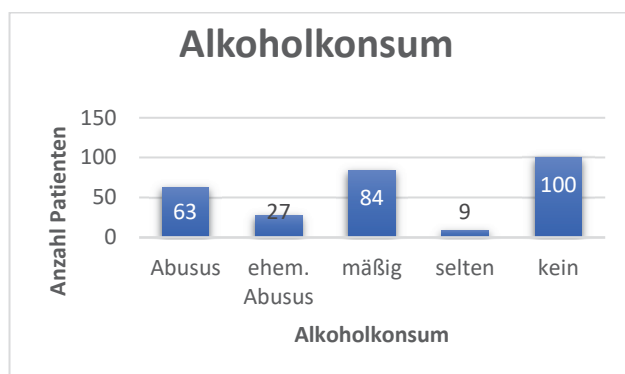
#### 3.4.4. Alkohol

Für die Auswertung des Alkoholkonsums wurden die Patienten in fünf Kategorien eingeteilt: Abusus, ehem. Abusus, mäßiger Alkoholkonsum, seltener Alkoholkonsum und kein Alkoholkonsum. Als Bemessungsgrundlage wurden „Gläser pro Tag“ gewählt.

Bei dem Status „kein Alkoholkonsum“ gaben die Patienten an, nie zu trinken. Als „seltener Alkoholkonsum“ gilt, wenn die Patienten nur zu besonderen Gelegenheiten und unter einem Glas Alkohol pro Tag trinken. „Mäßiger Alkoholkonsum“ liegt bei bis zu drei Gläsern/Einheiten am Tag vor. Als „Alkoholabusus“ galten Patienten mit einem Konsum von vier Gläsern/Einheiten oder mehr am Tag. Ein „ehemaliger Abusus“ liegt vor, wenn der Patient in der Vergangenheit regelmäßig vier Gläser oder mehr am Tag getrunken hat, aber jetzt abstinent ist. In der retrospektiven Alkoholkonsumerhebung war es nicht möglich, das sogenannte Rauschtrinken zu erheben, welches als besonders gesundheitsschädlich gilt (Kraus, Piontek<sup>87</sup>).

Bei 188 Patienten konnten aufgrund der detaillierten klinischen Erhebung die Alkoholeinheiten-pro-Tag erhoben werden. Dabei entspricht die Einheit eines Glases 10 g reinem Alkohol. D.h. ein Glas entspricht etwa 0,2 l Bier (5 %), 0,1 l Wein (10 %) oder 0,025 l Schnaps (40 %). Die Einheit wurde so gewählt, da ab 10 g Alkohol bei Frauen und ab 20 g bei Männern ein gesundheitsschädlicher Konsum vorliegt (Burger and Mensink<sup>88</sup>). Zwar ist bekannt, dass gerade der hochprozentige Alkohol kanzerogen im Bereich des Mund- und Rachenraumes wirkt, jedoch konnte dies bei den retrospektiv gewonnenen Daten nicht abgebildet werden.

Einen Abusus gaben 63 Patienten (22,3 %) an. Ein ehemaliger Abusus lag bei 27 Patienten (9,5 %) und ein mäßiger Alkoholkonsum bei 84 Patienten (29,7 %) vor. Selten tranken 9 Patienten (3,2 %) Alkohol. Die Gruppe der Personen, die angab gar keinen Alkohol trinken, war mit 100 Patienten (35,3 %) am Größten (vgl. Abbildung 3).



Alkoholkonsum	Absolut	Prozentual
Abusus	63	22,3 %
ehem. Abusus	27	9,5 %
kein	84	29,7 %
mäßig	9	3,2 %
seltener	100	35,3 %

Abbildung 3: Verteilung des Alkoholkonsums

In Abbildung 3 ist das Alkoholkonsumverhalten der Studienpatienten dargestellt. Die durchschnittlich konsumierte Menge bei den alkoholkonsumierenden Patienten beträgt 6,6 Gläser pro Tag. Hierbei ist zu beachten, dass sich aufgrund des Konsums eines Patienten mit 50 Gläsern pro Tag der Durchschnittswert um ca. 0,7 Gläser am Tag erhöht (vgl. Abbildung 4). Für die Berechnung des Durchschnitts wurden nur diejenigen Patienten betrachtet, bei denen ein dokumentierter Alkoholkonsum von mindestens einem Glas pro Tag vorliegt.

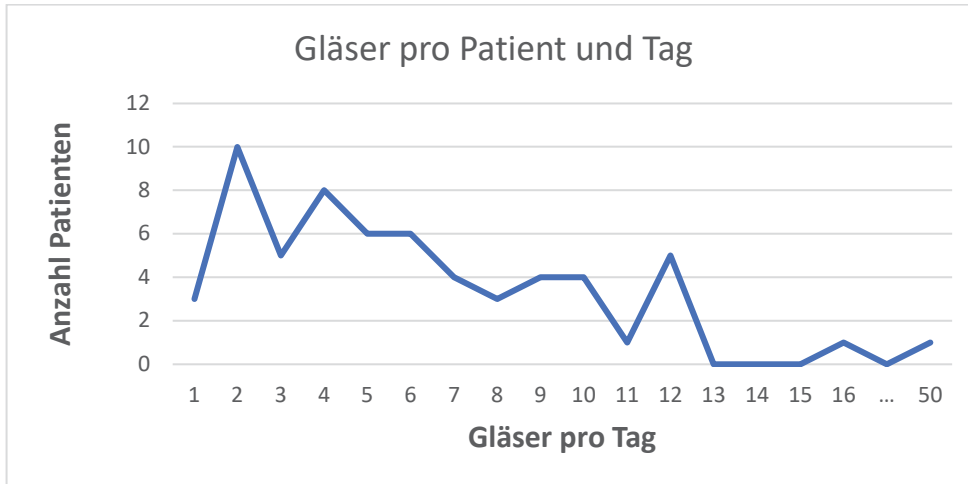


Abbildung 4: Konsumierte Gläser pro Patient pro Tag

#### 3.4.5. Familienanamnese

Bei der Erfassung der Familienanamnese wurde das Vorliegen von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs in der direkten Verwandtschaft (Eltern, Geschwister) abgefragt.

12 Patienten (4,2 %) gaben eine positive Familienanamnese an (vgl. Tabelle 12).

Familienanamnese	Absolut	Prozentual
negativ	271	95,8 %
positiv	12	4,2 %

Tabelle 12: Verteilung der Familienanamnese

#### 3.4.6. Hämoglobinbereich

Das Hb-Level (g/dl) wurde auf Basis des AufnahmeLABs bestimmt. Der Hämoglobinwert konnte die Werte erniedrigt, Normbereich und erhöht annehmen. Als Normbereich wurde für Männer ein Wert zwischen 13,5 und 17,5 g/dl definiert. Bei Frauen lag dieser Wert zwischen 12 und 16 g/dl.

Bei 71 Patienten (25,1 %) war der Hämoglobinwert erniedrigt. 6 Patienten (2,1 %) wiesen ein gegenüber der Norm erhöhtes Hämoglobin auf (vgl. Tabelle 13).

Hämoglobinbereich	Absolut	Prozentual
erniedrigt	71	25,1 %
Normbereich	206	72,8 %
erhöht	6	2,1 %

Tabelle 13: Verteilung des Hämoglobinbereichs

### 3.5. Beschreibung der klinischen Parameter der Patientengruppe

Durch die klinischen Parameter wird die Ausprägung des Tumors sowie der weitere klinische Zustand genauer beschrieben. Für die Patientengruppe wurden u.a. die Lokalisation des Tumors, die TNM-Klassifikation, die fakultativen Deskriptoren, das Tumorstadium sowie der HPV-Status ermittelt.

### 3.5.1. Lokalisation

Aus dem Brief der Strahlentherapie oder dem OP-Bericht, je nach Therapie, wurde die genaue Lokalisation eines Tumors inklusive der Seite, des Bezirks sowie, falls vorhanden, des zweiten Bezirks erhoben.

Die häufigste Lokalisation ist mit 106 Fällen der Oropharynx (37,5 %), gefolgt vom Larynx mit 62 Fälle (21,9 %) und dem Mundhöhlenbereich mit 51 Fällen (18,0 %). Die weiteren Bereiche umfassen zusammen 63 Fälle (22,3 %). Abbildung 5 kann die genaue Verteilung aller Lokalisationen entnommen werden.

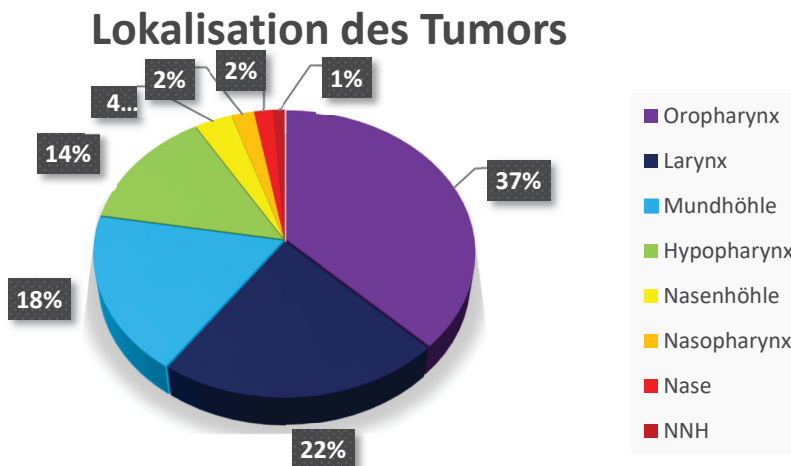


Abbildung 5: Verteilung der Lokalisation des Tumors

### 3.5.2. TNM-Klassifikation

Zur Bestimmung der TNM-Klassifikation wurde der Pathologiebericht ausgewertet. Die Bewertung erfolgte zum jeweiligen Zeitpunkt nach aktuellem Stand der TNM-Klassifikation maligner Tumore nach Wittekind auf Basis der 6. bzw. 7. Auflage (Wittekind<sup>40</sup>·Wittekind<sup>41</sup>). Die aktuelle 8. Auflage der TNM-Klassifikation findet keine Anwendung in der vorliegenden Studie.

Die verschiedenen Tumorgößen (T1 bis T4) sind relativ ähnlich verteilt, wobei T2 mit 92 Fällen (32,5 %) am häufigsten vorkommt. Eine Ausnahme stellt das Karzinoma in situ (CIS) dar, welches lediglich einen Anteil von 2,5 % besitzt. Die genauen Verteilungen können Abbildung 6 entnommen werden.

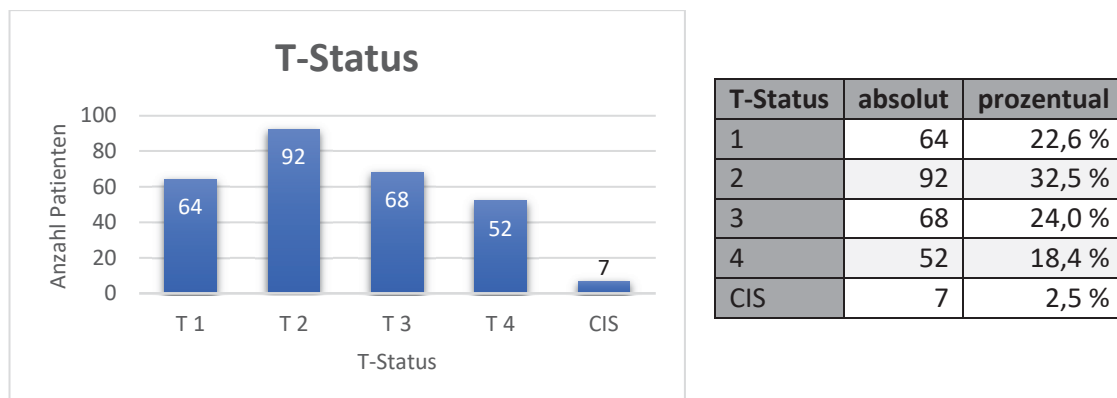
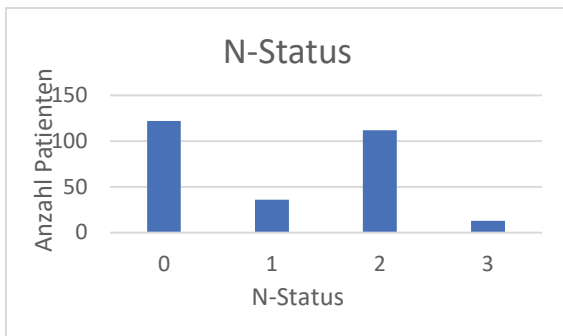


Abbildung 6: Verteilung des T-Status

Bei der Klassifikation des Lymphknotenstatus (N) ist zu beachten, dass hier sowohl operierte als auch nichtoperierte Patienten betrachtet werden. Bei den nichtoperierten Patienten kann nicht sicher diagnostiziert werden, ob ein Kapseldurchbruch vorliegt. Bei 122 Patienten (43,1 %) wurden initial keine auffälligen Lymphknoten entdeckt (N0). Bei 112 Patienten (39,6 %) lag schon ein N2-Status vor. Einen N1-Status hatten 36 Patienten (12,7 %) und einen N3-Status 13 Patienten (4,6 %). Bei 28,6 %

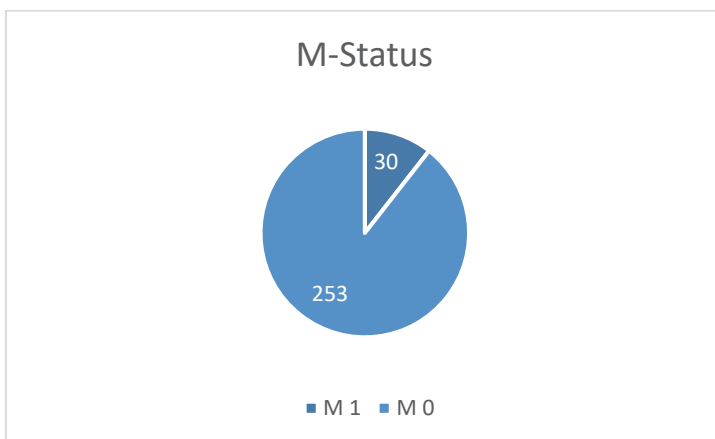
der Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus (N1 bis N3) lag ein Durchbruch der Lymphknotenkapsel vor (vgl. Abbildung 7).



N-Status	absolut	prozentual	Lk – absolut	Lk – prozentual
0	122	43,1 %	-	-
1	36	12,7 %	6	16,7 %
2	112	39,6 %	37	33,0 %
3	13	4,6 %	3	23,1 %

Abbildung 7: Verteilung des N-Status

Bei 30 Patienten (10,6 %) lagen Fernmetastasen (M1) vor (vgl. Abbildung 8).



M-Status	absolut	prozentual
0	253	89,4 %
1	30	10,6 %

Abbildung 8: Verteilung des M-Status

### 3.5.3. Grading

Das histopathologische Grading (G), auch Histologischer Differenzierungsgrad genannt, wurde anhand des Pathologieberichts erfasst.

Das Grading ist in den meisten Fällen (205 Patienten, 72,4 %) mäßig differenziert (G2). Selten (6 Patienten, 2,1 %) gibt es eine gute Differenzierung (G1). Eine schlechte Differenzierung (G3) liegt in 72 Fällen (25,4 %) vor (vgl. Tabelle 14).

Grading	Absolut	Prozentual
1	6	2,1 %
2	205	72,4 %
3	72	25,4 %

Tabelle 14: Verteilung des Gradings

### 3.5.4. Fakultative Deskriptoren

Die fakultativen Deskriptoren (L, V, Pn) konnten dem Pathologiebericht der Patienten entnommen werden, die eine chirurgische Therapie erhalten hatten. Dies waren insgesamt 195. Dabei wurde erfasst, ob der entsprechende Deskriptor vorlag.

Eine Lymphgefäßinvasion (L1) wurde bei 36 Patienten (18,5 %) der Operierten festgestellt. Deutlich seltener war eine Gefäßinvasion (V1) bei 12 Patienten (6,2 %). Die Perineurale Invasion (Pn1) lag bei 29 Patienten (14,9 %) vor (vgl. Tabelle 15).

Gesamtüberleben	Absolut	Prozentual
Berechnungsbasis	195	100 %
davon L1	36	18,5 %
davon V1	12	6,2 %
davon PN1	29	14,9 %

Tabelle 15: Verteilung der fakultativen Deskriptoren

### 3.5.5. R-Klassifikation

Die Residualtumor-Klassifikation R kann ebenfalls nur bei den Patienten erhoben werden, die eine chirurgische Therapie erhalten hatten. Als Quelle dienen der Pathologiebericht sowie, bei makroskopischen Residuen, der OP-Bericht.

Bei 88 Patienten (31,1 %) liegt kein R-Status vor, da diese primär bestrahlt wurden. 106 Patienten (37,5 %) wiesen einen R0-Status auf. Bei 44 Patienten (15,5 %) ergab sich eine close margin Situation, was bedeutet, dass der Resektionsrand einen zu geringen Abstand zum gesunden Gewebe hat. Dies gilt, je nach Tumorentität, unter 0,2 cm bzw. unter 1 cm. Bei 45 Patienten (15,9 %) wurde residuales Tumorgewebe (R1) nachgewiesen (vgl. Tabelle 16).

R	Absolut gesamt	Prozentual gesamt	Prozentual operiert
0	106	37,5 %	54,4 %
1	45	15,9 %	23,1 %
close margin	44	15,5 %	22,5 %
keine Resektion	88	31,1 %	-

Tabelle 16: Verteilung der R-Klassifikation

### 3.5.6. Tumorstadium

Das Tumorstadium wurde aus den Daten der Pathologieberichte abgeleitet. Hierbei wurde bei Patienten, die eine chirurgische Resektion erfahren haben, das pTNM berücksichtigt. Bei primär konservativ behandelten Patienten ist das cTNM eingeflossen.

Am häufigsten ist das Stadium 4a mit 113 Fällen (39,9 %). 4b wurde bei 11 Patienten erfasst (3,9 %) und 4c bei 30 Patienten (10,6 %). Die übrigen Stadien sind ähnlich verteilt. Stadium 1 trat bei 41 Patienten (14,5 %) auf, Stadium 2 bei 38 Patienten (13,4 %) und Stadium 3 bei 50 Patienten (17,7 %) (vgl. Abbildung 9).

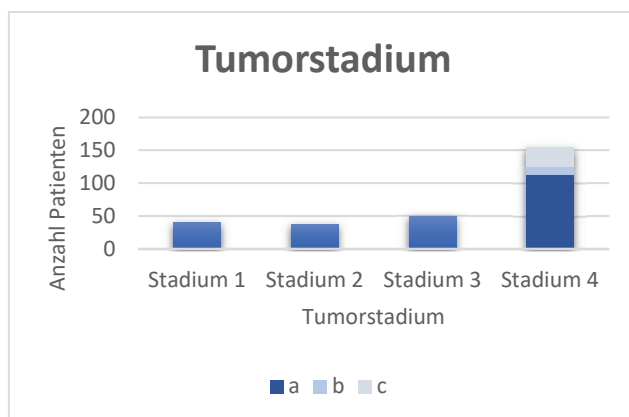


Abbildung 9: Verteilung des Tumorstadiums

Tumorstadium	Absolut	Prozentual
1	41	14,5 %
2	38	13,4 %
3	50	17,7 %
4a	113	39,9 %
4b	11	3,9 %
4c	30	10,6 %

### 3.5.7. HPV-Status

Der HPV-Status wurde mittels p16-Immunhistochemie der Tumorpräparate durch die Pathologie bestimmt und konnte den Pathologieberichten entnommen werden.

Bei insgesamt 152 Patienten (53,7 %) wurde der HPV-Status bestimmt. 53 dieser Tests (34,9 %) waren positiv (vgl. Tabelle 17).

Grading	Absolut	Prozentual
Berechnungsbasis	152	100 %
davon HPV-positiv	53	34,9 %
davon HPV-negativ	99	65,1 %

Tabelle 17: Verteilung des HPV-Status

### 3.6. Beschreibung der primären Therapie

Die häufigste primäre Therapieform in dieser Kohorte ist die Chirurgie, die in Tumorresektionen (156 Patienten, 55,1 %) und transorale, laserchirurgische Tumorentfernung (40 Patienten, 14,1 %) unterschieden wird. In 44 Fällen (15,5 %) wurde eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt und bei 16 Patienten eine primäre Radiatio (5,7 %). Palliative Patienten werden gesondert betrachtet, da deren Therapie nicht auf die Heilung der Tumorerkrankung abzielt. Es wurde nur bei Patienten palliative Therapie als Wert eingesetzt, wenn sie initial palliativ behandelt wurden (19 Patienten, 2,8 %) (vgl. Tabelle 18). Im weiteren Therapieverlauf wurde bei 33 Patienten die Therapie auf einen palliativen Ansatz umgestellt (vgl. Kapitel 3.6.1).

Therapie	Absolut	Prozentual
keine	8	2,8 %
laserchirurgische Tumorresektion	40	14,1 %
palliativ	19	6,7 %
primäre Radiatio	16	5,7 %
primäre Radiatio und Chemotherapie	44	15,5 %
Tumorresektion	156	55,1 %

Tabelle 18: Verteilung der Art der Therapie

#### 3.6.1. Intention der Therapie

Zur Klassifizierung der Therapieintention wurde die Dokumentation des Tumorboards genutzt.

Es wurde initial für 19 und im Verlauf der Therapie für 33 Patienten, also insgesamt für 52 (18,4 %) ein palliatives Therapiekonzept entwickelt (vgl. Tabelle 19).

Intention der Therapie	Absolut	Prozentual
kurativ	231	81,6 %
palliativ	52	18,4 %

Tabelle 19: Verteilung der Intention der Therapie

#### 3.6.2. Chirurgie

Anhand des OP-Berichts bzw. des Entlassbriefs der HNO wurde für die Operation erfasst, welche Art von Eingriff erfolgte, wie lange der mit der Operation in Zusammenhang stehende Krankenhausaufenthalt war und ob es zu postoperativen Komplikationen gekommen ist.

In Tabelle 20 werden die einzelnen Operationsformen aufgeführt. Dabei kommt es in Summe zu einem Wert über 100 %, weil z.T. mehrere Resektionen bei einer Operation vorgenommen wurden.

Operation	Absolut	Prozentual
Laryngektomie	27	9,5 %
Tonsillektomie	26	9,2 %
Zungenresektion	25	8,8 %
Sonstiges / weitere Resektion	150	53,0 %
Neck Dissection	140	49,5 %

Tabelle 20: Verteilung der Operationsart

Die Basis für den Parameter postoperative Komplikationen bilden die 241 Patienten mit einer Operation. Bei 36 Patienten (17,6 %) wurden dabei postoperative Komplikationen dokumentiert (vgl. Tabelle 21). Diese umfassten Wundheilungsstörungen, Infektionen des Wundgebietes, Fistelbildung und revisionspflichtige Nachblutungen.

Postoperative Komplikationen	Absolut	Prozentual
Berechnungsbasis	241	100 %
ja	36	17,6 %
nein	205	82,4 %

Tabelle 21: Verteilung der postoperativen Komplikationen

Zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Operationstermin lagen im Durchschnitt 19,2 Tage. Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer nach erfolgter Operation betrug 19,1 Tage.

### 3.6.3. Radiotherapie

Als zentraler Parameter der Radiotherapie wurde die Strahlendosis in Gray (Gy) der Therapiedokumentation der HNO und den strahlentherapeutischen Arztbriefen entnommen.

Es wurden insgesamt 201 Patienten bestrahlt. 177 Patienten (62,5 %) erhielten eine Bestrahlung über 60 Gy. Die übrigen 24 Patienten erhielten eine geringe Bestrahlung unter 60 Gy (15 Patienten, 5,3 %) bzw. 40 Gy (9 Patienten, 3,2 %) (vgl. Abbildung 10).

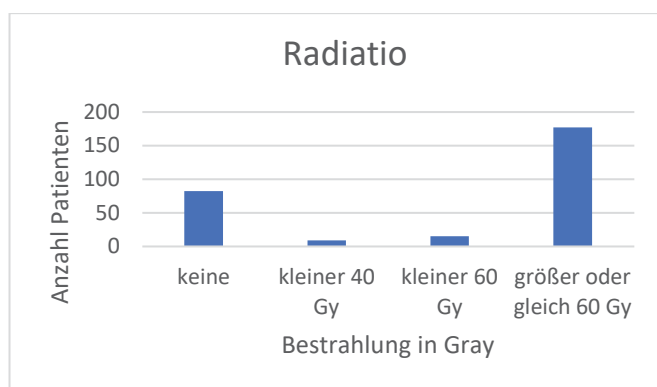


Abbildung 10: Verteilung der Radiatio bei einer Radiotherapie

Bestrahlung in Gray	Absolut	Prozentual
keine	82	29,0 %
kleiner 40 Gy	9	3,2 %
kleiner 60 Gy	15	5,3 %
ab 60 Gy	177	62,5 %

### 3.6.4. Chemotherapie

Anhand der strahlentherapeutischen Arztbriefe wurde dokumentiert, ob und welche Chemotherapie verabreicht wurde.

Insgesamt erhielten 148 Patienten (52,3 %) eine Chemotherapie. Eine in vielen Lokalisationen übliche Kombination von Chemotherapeutika ist 5-FU mit Cisplatin (Simon and Plinkert<sup>89</sup>). Bei 121 Patienten wurde 5-FU (42,8 %) und bei 116 Patienten Cisplatin (41,0 %) verabreicht. Seltener wurden Mitomycin (11 Patienten, 3,9 %), Paclitaxel (10 Patienten, 3,5 %), Cetuximab (10 Patienten, 3,5 %) und Carboplatin (5 Patienten, 1,8 %) appliziert. Der Einsatz der verschiedenen Chemotherapeutika kann bspw. aufgrund bestimmter Patientenprofile, weiterer Krebserkrankungen und Komorbiditäten oder bei einer palliativen Situation erfolgen. In der untersuchten Patientenkohorte wurden palliative Patienten nach dem EXTREME-Schema behandelt. Hierbei wird eine Dreierkombination aus Cisplatin, 5-FU und Cetuximab verabreicht.

Die Prozentaufstellung in Tabelle 22 ergibt über 100 %, da kombinierte Gaben von Chemotherapeutika üblich sind.



Chemotherapie	Absolut	Prozentual
5-FU	121	42,8 %
Cisplatin	116	41,0 %
Mitomycin	11	3,9 %
Paclitaxel	10	3,5 %
Cetuximab	10	3,5 %
Carboplatin	5	1,8 %
keine	135	47,7 %

Tabella 22: Verteilung der Chemotherapie

### 3.6.5. Nachsorge

Die Nachsorgeuntersuchungen wurden i.d.R. auf Basis eines standardisierten Protokolls in den ersten zwei Jahren alle drei Monate, im dritten bis fünften Jahr alle sechs Monate und dann, sofern weiterhin vom Patienten gewünscht, jährlich durchgeführt. Teilweise wurde eine alternierende Nachsorge mit den niedergelassenen Ärzten praktiziert. Die Kernbefunde wurden ebenfalls im UKD dokumentiert und pathologische Befunde sowie Nebenwirkungen durch die HNO-Klinik versorgt und begleitet.

Für die Nachsorge bei niedergelassenen Ärzten konnten zum Teil keine einheitlichen Daten erfasst werden, da Angaben in unterschiedlichem Format vorlagen.

### 3.7. Beschreibung der Komorbiditäten der Patientengruppe

In dieser Studie ist das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs die Haupt- bzw. Indexerkrankung. Alle anderen Erkrankungen werden als Komorbidität gewertet. Da die Erfassung des Initialzustands retrospektiv auf Basis der vorhandenen Dokumentationen erfolgt, ist eine Ursache-Wirkung-Einschätzung nicht möglich. Deshalb wurde die Definition der Komorbidität von Senninger und Preusser genutzt, wonach alle weiteren Erkrankungen Komorbiditäten darstellen (vgl. Kapitel 2.3.4).

Für die Ermittlung der Komorbiditätsindizes KFI, ACE-27, CCI und WUHNCI wurden als Quellen insbesondere der Aufnahmebogen des Patienten, die Arztbriefe sowie die Pathologieberichte genutzt.

Der KFI ist relativ gleichmäßig verteilt. KFI 0 wiesen 87 Patienten (30,7 %) auf, KFI 1 ebenfalls 87 Patienten (30,7 %), KFI 2 76 Patienten (26,9 %) und KFI 3 33 Patienten (11,7 %).

Beim ACE-27, der die gleiche Skalierung aufweist wie der KFI, wird bei 49 Patienten (17,3 %) ACE-27 3, also eine schwere Vorerkrankung, identifiziert. 75 Patienten (26,5 %) haben ACE-27 0, 93 Patienten (32,9 %) ACE-27 1 und 66 Patienten (23,3 %) ACE-27 2.

Zur Bewertung des CCI wurde die ursprüngliche Version von Charlson genutzt, die 19 Erkrankungen berücksichtigt. Da in dieser Studie ein Zeitraum von lediglich fünf Jahren bewertet wurde und das Alter einen eigenen Parameter darstellt, wurde der CCI ohne Einbezug des Alters erhoben. Der CCI nimmt in dieser Erhebung acht verschiedene Ausprägungen ein. Mit 127 Patienten (44,9 %) der Großteil der Kohorte hat den CCI 0, also keine Vorerkrankungen. CCI 1 haben 46 Patienten (16,3 %) und CCI 2 44 Patienten (15,5 %). Bei steigendem CCI-Wert sinkt die Anzahl dieser Ausprägung. So haben CCI 3 24 Patienten (8,5 %), CCI 4 21 Patienten (7,4 %) und CCI-Werte über 4 insgesamt 21 Patienten (5: 12 Patienten; 6: 5 Patienten; 7: 0 Patienten; 8: 4 Patienten).

Beim WUHNCI werden in der vorliegenden Studienkohorte 8 Ausprägungen eingenommen. Analog zum CCI hat mit 159 Patienten (56,2 %) der überwiegende Anteil der Patienten keine relevante Vorerkrankung, also WUHNCI 0. WUHNCI 1 haben 50 Patienten (17,7 %) und WUHNCI 2 33 Patienten

(11,7 %). Die übrigen 41 Patienten nehmen Werte von WUHNCI 3 oder höher an (3: 9 Patienten; 4: 12 Patienten; 5: 9 Patienten; 6: 8 Patienten; 7: 3 Patienten) (vgl. Tabelle 23).

KFI	Absolut	Prozentual
0	87	30,7 %
1	87	30,7 %
2	76	26,9 %
3	33	11,7 %

ACE-27	Absolut	Prozentual
0	75	26,5 %
1	93	32,9 %
2	66	23,3 %
3	49	17,3 %

CCI	Absolut	Prozentual
0	127	44,9 %
1	46	16,3 %
2	44	15,5 %
3	24	8,5 %
4	21	7,4 %
5	12	4,2 %
6	5	1,8 %
7	0	0,0 %
8	4	1,4 %

WUHNCI	Absolut	Prozentual
0	159	56,2 %
1	50	17,7 %
2	33	11,7 %
3	9	3,2 %
4	12	4,2 %
5	9	3,2 %
6	8	2,8 %
7	3	1,1 %

Tabelle 23: Verteilung der Komorbiditätsindizes

## 4. Statistische Auswertung und Methodik

In diesem Kapitel werden die statistischen Verfahren und Methoden beschrieben, die zur Auswertung der in Datenbasis genutzt werden. Basis hierfür sind die in Kapitel 3 erhobenen Patientendaten, die die Einflussgrößen und Outcomes aller 283 Patienten beschreiben.

### 4.1. Vorgehen zur Bewertung des Outcomes

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurden alle qualitativen Parameter in Zahlenwerte umgewandelt und das Format der Einträge vereinheitlicht, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Für manche Parameter wurden vereinfachte Oberbegriffe gefunden. Z.B. wurde in der Erhebung die Art der Operation detailliert dokumentiert. Da dies viele verschiedene Optionen ergab, wurde das Feld „Operation ja / nein“ eingeführt und als Parameter ausgewertet.

Anschließend wurden alle Parameter in statistische Skalenniveaus eingeteilt. Dies ist erforderlich, da für verschiedene Sorten von Daten unterschiedliche Methoden zur Auswertung eingesetzt werden. Für nominale Parameter wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearsons (Phi, siehe Kapitel 4.2.3), für diskrete, ordinale Parameter der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Rho, siehe Kapitel 4.2.4) und für ordinal-metrische, stetige Parameter der Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall (Tau, siehe Kapitel 4.2.5) verwendet (Krentz<sup>90</sup>). Bei Korrelationspaaren muss stets der allgemeingültigere Koeffizient genutzt werden. Die Rangfolge der Koeffizienten lautet: Pearson > Kendall > Spearman.

Die Auswertung erfolgte in zwei Stufen. In einem ersten Schritt wurde anhand der Software IBM SPSS Statistics (siehe Kapitel 4.2.1) für jedes Korrelationspaar der Koeffizient nach Pearson, Spearman und Kendall sowie das statistische Signifikanzniveau (P-Wert, siehe Kapitel 4.2.6) ermittelt und die Ergebnisse gemäß der Zuordnung der Korrelationspaare zu dem jeweiligen Verfahren in eine Kreuztabelle eingetragen. Als zweiter Schritt wurden diejenigen Korrelationspaare detaillierter betrachtet, für die ein besonders starker statistischer Zusammenhang besteht oder für deren Korrelation zum Outcome ein relevantes Ergebnis erwartet wurde. Hierfür wurde als Hilfsmittel die Software IGD Health des Fraunhofer-Instituts für Graphische Datenverarbeitung in Darmstadt (siehe Kapitel 4.2.2) eingesetzt. Dieses Programm wertet alle Attributspaare zweier Parameter mit dem Chi<sup>2</sup>-Test (siehe Kapitel 4.2.6) aus und stellt die Korrelationen der Attributspaare grafisch gegenüber.

### 4.2. Statistischer Hintergrund

Die Grundlage für die Dokumentation der Parameter und Korrelationen ist Microsoft Excel für Office 365 (Version 16.9.11328.20362). Die statistischen Auswertungen erfolgten anhand der beiden Softwares IBM SPSS Statistics (Version 25) und IGD Health des Fraunhofer-Instituts für Graphische Datenverarbeitung in Darmstadt. Die Bewertung der Korrelation in IBM SPSS Statistics erfolgte anhand der Koeffizienten nach Kendall (K), Pearson (P) und Spearman (S). Die Berechnung der Korrelation in IGD Health erfolgt über den Chi-Anpassungstest (Chi<sup>2</sup>). Zur Kennzeichnung, welches Testverfahren genutzt wurde, werden im Weiteren die in Klammern stehenden Abkürzungen genutzt. Zur Bewertung der Signifikanz einer Korrelation wird in beiden Softwares der P-Wert eingesetzt. Die Auswertungssoftwares sowie die genutzten Korrelationskoeffizienten und der Signifikanztest werden im Folgenden beschrieben.

#### 4.2.1. IBM SPSS Statistics

IBM SPSS Statistics bietet die Möglichkeit, einen Datensatz anhand verschiedener statistischer Verfahren auszuwerten. Die Ermittlung der Korrelation erfolgte in dieser Studie nach Pearson (siehe Kapitel 4.2.3), Spearman (siehe Kapitel 4.2.4) oder Kendall (siehe Kapitel 4.2.5). Zum Symbolisieren des Signifikanzniveaus wird der Asteriskus (\*) genutzt. Zwei Asterisken (\*\*) stehen für hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Ein Asteriskus (\*) steht für einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) (siehe Kapitel 4.2.7) (Krentz<sup>90</sup>).

#### 4.2.2. IGD Health

Über die Software IGD Health können beliebige Parameter einer Datenbasis miteinander in Beziehung gesetzt werden. Dafür erstellt das Programm zweiachsige Grafiken, in der die einzelnen Attribute zweier Parameter gegeneinander aufgetragen werden.

Die Ermittlung der Korrelation zweier Attribute erfolgt mittels des Chi-Werts (siehe Kapitel 4.2.6) auf Basis eines bestimmten P-Wertes (siehe Kapitel 4.2.7). Für diese Studie wird ein P-Wert von 0,05 als signifikant betrachtet. Über die Stärke der Feldfärbung wird die Stärke der Korrelation grafisch wiedergegeben, wobei eine blaue Färbung für eine positive (proportionale) und eine rote Färbung für eine negative (antiproportionale) Korrelation steht (siehe Kapitel 4.3.3). Der Export und die Bearbeitung der Grafiken erfolgt im Dateiformat SVG.

#### 4.2.3. Korrelationskoeffizient nach Pearson

Der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient, auch Maßkorrelationskoeffizient oder Korrelationskoeffizient nach Pearson genannt, ist der klassische Korrelationskoeffizient zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen zwei intervallskalierten und normalverteilten Merkmalen. Er ist auch für quantitative Merkmale geeignet, die normalverteilt sind (Krentz<sup>90</sup>).

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (Phi) kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei ein Wert von 0 keine Korrelation und ein Wert von 1 bzw. -1 einen linearen positiven bzw. negativen Zusammenhang bedeuten (Hedderich<sup>91</sup>). Er wird über die folgende Formel berechnet:

$$Phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}}$$

Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ) wird über eine n\*m-Felder-Matrix bestimmt. N steht für die Anzahl an Messwerten. Für das Beispiel des Zusammenhangs zwischen dem Geschlecht und der Metastasenbildung würde sich die in Tabelle 24 dargestellte 2\*2-Felder-Matrix ergeben.

	M1	M0	Summe
männlich	18	186	204
weiblich	12	67	79
Summe	30	253	283

Tabelle 24: Beispiel zur Berechnung des Korrelationskoeffizients für Pearson's Phi (2\*2-Felder-Matrix)

Auf Basis dieser Matrix lässt sich Chi-Quadrat anhand folgender Rechnung bestimmen:  $\chi^2 = \frac{283 \cdot (18 \cdot 67 - 186 \cdot 12)^2}{30 \cdot 253 \cdot 204 \cdot 79} = 2,43$ . Für Phi ergibt sich somit:  $Phi = \sqrt{\frac{2,43}{283}} = -0,09$ . Das Vorzeichen ergibt sich aus der Berechnung von Chi-Quadrat anhand des Werts in der Klammer. Die Nullhypothese ist das Paar aus dem oberen sowie linken Attribut der 2\*2-Felder Matrix, also in diesem Fall männlich und M1. Es ergibt sich also eine leichte negative Korrelation zwischen Metastasenbildung und dem männlichen Geschlecht (Bortz<sup>92</sup>).

#### 4.2.4. Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman

Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman wird für ein Merkmalspaar berechnet, das aus ordinalskalierten oder nicht-normalverteilten und intervallskalierten Attributen besteht. Dabei werden nicht die Messwerte selbst mathematisch verarbeitet, sondern deren Rangplätze (Krentz<sup>90</sup>).

Der Korrelationskoeffizient kann zur Darstellung der Stärke des linearen Zusammenhangs Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei ein Wert von 0 keine Korrelation und ein Wert von 1 bzw. -1 einen linearen positiven bzw. negativen Zusammenhang bedeuten (Hedderich<sup>91</sup>). Zur Berechnung von Spearman's Rho werden zunächst alle Attribute zweier Parameter aufgelistet und aufsteigend in Zahlenwerten umgewandelt (siehe Tabelle 25). Anschließend wird für jeden Messwert die Differenz

zwischen dem Rangwert des ersten und des zweiten Parameters gebildet und diese anschließend quadriert.

Messwert	X-Wert	Rang X	Y-Wert	Rang Y	Rang X - Rang Y	(Rang X - Rang Y) <sup>2</sup>
A	2	1	5	2	-1	1
B	3	2	2	1	1	1
C	7	3	8	3	0	0
D	9	4	9	4	0	0
<b>Summe</b>						2

Tabelle 25: Berechnung der Rangdifferenzen für Spearman's Rho

Die Summe dieser Abweichungen (D<sup>2</sup>) sowie die Anzahl an Messwerten (N) stellt nun die Basis zur Berechnung von Spearman's Rho dar. Dafür wird folgende Formel genutzt:

$$Rho = 1 - \frac{6 * D^2}{N * (N^2 - 1)}$$

Im vorliegenden Beispiel ergibt sich ein Rho von  $1 - \frac{6*2}{4*(4^2-1)} = 1 - \frac{12}{60} = 0,8$ . Problematisch bei dieser Formel ist, dass einzelne Werte, die stark vom erwarteten Rang abweichen, einen sehr hohen Einfluss besitzen und somit zu einer schwachen Korrelation nach Spearman führen (Bortz<sup>92</sup>).

#### 4.2.5. Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendall

Analog zu Spearman ordnet man bei dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendall (Tau) ein Attribut eines Parameters der Größe nach einer monoton aufsteigenden Rangreihe (1, 2, 3, ..., n) zu. Für das zweite Attribut werden ebenfalls entsprechende Rangplätze zugewiesen. Anhand eines Vergleichs der zweiten Reihe zu allen noch möglichen Ausprägungen wird dann ein Wert berechnet, der die Basis für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten darstellt (Krentz<sup>90</sup>).

Die Werte für Kendall's Tau können zwischen 1 und -1 liegen. Ein positiver Wert steht für eine gleichgerichtete Korrelation, ein negativer Wert für eine entgegengesetzte Korrelation. Zur Berechnung wird folgende Formel genutzt:

$$Tau = \frac{S}{N * (N - 1)}$$

Die Berechnung wird im Folgenden an dem Beispiel aus Kapitel 4.2.4 kurz erläutert. Zur Bildung der Summe der möglichen Ausprägungen werden im ersten Schritt alle möglich Rangplätze des zweiten Attributs (1, 2, 3 und 4) mit dem gemessenen Rangwert (Spalte: „Rang Y“) des ersten Messwerts (Messwert A) verglichen (Spalte: „Vergleichswerte“). Ein höherer Wert ergibt ein Pluszeichen, ein niedrigerer ein Minuszeichen. Anschließend werden die Plus- und Minuszeichen aufsummiert (Spalte: „Summe“). Als nächstes wird das Verfahren für alle weiteren Messwerte wiederholt, wobei alle bereits in der Vergangenheit gemessenen Werte als Vergleichswert entfernt werden (siehe Tabelle 26).

Messwert	X-Wert	Rang X	Y-Wert	Rang Y	Vergleichswerte	Summe
A	2	1	5	2	1 (-), 2(0), 3 (+), 4(+)	2-1 = 1
B	3	2	2	1	1 (0), 3 (+), 4 (+)	2-0 = 2
C	7	3	8	3	3(0), 4 (+)	1-0 = 1
D	9	4	9	4	4(0)	0-0 = 0
<b>Summe</b>						4

Tabelle 26: Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten für Kendall's Tau

Anhand dieser Berechnung lässt sich eine Kendall-Summe (S) bilden. Diese wird anschließend mit der Anzahl an Messwerten (N) verrechnet, um Kendall's Tau zu erhalten. Im vorliegenden Beispiel ergibt sich  $Tau = \frac{4}{4 \cdot (4-1)} = \frac{1}{3} = 0,33$  (Bortz<sup>92</sup>).

#### 4.2.6. Chi-Anpassungstest

Anhand des Chi-Anpassungstests, auch Goodness-of-fit-Test, wird ermittelt, wie stark zwei Parameter miteinander korrelieren. Dafür wird eine Normalitätshypothese mit den empirisch ermittelten Werten verglichen. Das Ergebnis des Tests, der Chi-Wert, gibt die Abweichung der empirischen Daten von den statistisch erwarteten Daten an. Ein Wert von Chi = 0 bedeutet, dass die Werte exakt der Normalitätshypothese, also den vorher angenommenen Wahrscheinlichkeiten oder Verteilungen, entsprechen. Positive Werte deuten auf eine gleichgerichtete Korrelation hin, negative auf eine entgegengerichtete. Je höher ein positiver bzw. negativer Wert ist, desto stärker ist eine Korrelation. Um aussagekräftige Daten ermitteln zu können, wird eine Stichprobe von mindestens 60 Werten empfohlen (Hedderich<sup>91</sup>). Zur Berechnung des Chi-Werts wird folgende Formel genutzt:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{beobachtete Häufigkeit} - \text{erwartete Häufigkeit})^2}{\text{erwartete Häufigkeit}}$$

Die Ermittlung des Chi-Werts wird im Folgenden kurz anhand der Korrelation zwischen Geschlecht und Metastasenbildung erläutert (siehe Tabelle 27). Von den 283 Patienten waren 204 männlich und 79 weiblich. Somit liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient männlich ist, bei 72,1 % ( $\frac{204}{283}$ ).

Insgesamt hatten 30 Patienten Metastasen. Rein rechnerisch sollten als 21,63 ( $0,721 \cdot 30$ ) der männlichen Patienten Metastasen besitzen. Dies ist die Normalitätshypothese, die im Folgenden geprüft wird. In der empirischen Erhebung hatten nur 18 männliche Patienten Metastasen. Somit wurde der erwartete Wert um 3,63 ( $21,63 - 18$ ) unterschritten. Für die Berechnung des Chi-Werts wird diese Differenz nun quadriert ( $3,63^2 = 13,14$ ) und durch Erwartungswert geteilt ( $\frac{13,14}{18} = 0,61$ ).

Der ermittelte Chi-Wert muss abschließend noch hinsichtlich des Vorzeichens korrigiert werden und liegt somit im vorliegenden Beispiel bei -0,61. Es ergibt sich also für den Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und Metastasenbildung eine leichte negative Korrelation (siehe Tabelle 27).

Metastasen = 30	Gesamt	Erwartungswert	Beobachteter Wert	Abweichung	Abweichung <sup>2</sup>	Chi
männlich	204	21,63	18	-3,63	13,14	-0,61
weiblich	79	8,37	12	3,63	13,14	1,57

Tabelle 27: Beispiel zur Berechnung des Chi-Werts

#### 4.2.7. P-Wert

Anhand des P-Werts wird das Signifikanzniveau einer Behauptung dargestellt. Er zeigt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine Nullhypothese abgelehnt werden kann. Der P-Wert kann dafür Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein Wert von 0,01 bedeutet, dass die Nullhypothese zu 99 % abgelehnt wird (Hedderich<sup>91</sup>, Hartung<sup>93</sup>). Der P-Wert macht dabei keine Aussage über die Korrelation zwischen zwei Parametern.

In der vorliegenden Studie ist die Nullhypothese eine Normalverteilung der Werte. Diese wird gegen die ermittelten Werte aufgetragen und so ein P-Wert bestimmt. Als signifikant werden in dieser Studie Ergebnisse bezeichnet, die mindestens ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  besitzen. Von einer hohen Signifikanz wird ab einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,01$  gesprochen.

### 4.3. Darstellung der Bewertung der Abhängigkeiten

Die Darstellung der Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern erfolgt in erster Linie anhand von vier Tabellenarten bzw. Grafiken: Allgemeine Korrelationstabelle,

Gesamtüberlebenstabelle, Detailkorrelation und Gesamtüberlebensmatrizen. Der Aufbau und Inhalt von diesen vier Objekten werden nachfolgend kurz erläutert.

#### 4.3.1. Allgemeine Korrelationstabelle

Über die allgemeinen Korrelationstabellen wird die Korrelation zwischen einem Basisparameter und allen weiteren Parametern dargestellt, die mindestens signifikant mit dem Basisparameter korrelieren (vgl. Tabelle 28). Hierfür werden die in SPSS ermittelten Werte genutzt (vgl. Kapitel 4.2.1).

Es ist zu beachten, dass die Werte in den allgemeinen Korrelationstabellen nur aussagen, dass etwas korreliert. Sie geben keinen Aufschluss darüber, in welcher Art etwas zusammenhängt. So sind auf Basis dieser Darstellung keine Aussage darüber zu treffen, ob eine gleichgerichtete oder entgegengerichtete Korrelation vorliegt oder welche Attribute welchen Einfluss besitzen.

Einflussgröße	Korrelation zum Parameter
Attribut 1	0,400** (P)
Attribut 2	0,200* (S)

P = nach Pearson; S = nach Spearman

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 28: Erläuterung allgemeine Korrelationstabelle

#### 4.3.2. Gesamtüberlebenstabelle

In der Gesamtüberlebenstabelle werden die Ausprägungen einer ausgewählten Einflussgröße in Abhängigkeit zum Gesamtüberleben dargestellt (vgl. Tabelle 29). Der Aufbau ist für jede Tabelle identisch. Die erste Spalte beinhaltet die Ausprägungen, die betrachtet werden (Attribut 1 bis Attribut n). In der Spalte „Absolut“ wird aufgeführt, wie viele Patienten die entsprechende Ausprägung besitzen ( $X_1$  bis  $X_n$ ), und in der Spalte „Prozentual“, welchen Anteil dies an der Gesamtkohorte von 283 Patienten ausmacht ( $\frac{X_1}{283}$  bis  $\frac{X_n}{283}$ ). In der Spalte „Basis 1 Jahr“ bzw. „Basis 5 Jahre“ wird die Patientenzahl mit bekanntem Outcome für das Ein-Jahresüberleben ( $Y_1$  bis  $Y_n$ ) bzw. Fünf-Jahresüberleben ( $Z_1$  bis  $Z_n$ ) genannt. Für das Ein-Jahresüberleben werden 251 Patienten betrachtet und für das Fünf-Jahresüberleben 214 Patienten (vgl. Kapitel 3.2.1). In den Spalten „1-JÜ“ bzw. „5-JÜ“ wird genannt, wie viele Patienten mit dem jeweiligen Attribut ein Jahr ( $Y_1 - \text{Anzahl Verstorbenen der Teilmenge } [V(Y_1)]$  bis  $Y_n - V(Y_n)$ ) bzw. fünf Jahre überlebt haben ( $Z_1 - V(Z_1)$  bis  $Z_n - V(Z_n)$ ). In den Spalten „1-JÜ %“ bzw. „5-JÜ %“ wird aufgeführt, welchen prozentualen Anteil dies von der Basis ausmacht ( $\frac{Y_1 - V(Y_1)}{251}$  bis  $\frac{Y_n - V(Y_n)}{251}$  bzw.  $\frac{Z_1 - V(Z_1)}{214}$  bis  $\frac{Z_n - V(Z_n)}{214}$ ). Unter der Tabelle werden neben den Feldern „Korrelation 1-JÜ“ und „Korrelation 5-JÜ“ die Korrelation der Einflussgröße zum Ein- ( $0,x^*$ ) bzw. Fünf-Jahresüberleben ( $0,y^*$ ) inklusive der Signifikanz sowie das eingesetzte Korrelationsverfahren (KV) angegeben.

Einflussgröße	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
Attribut 1	$X_1$	$\frac{X_1}{283}$	$Y_1$	$Z_1$	$Y_1 - V(Y_1)$	$Z_1 - V(Z_1)$	$\frac{Y_1 - V(Y_1)}{251}$	$\frac{Z_1 - V(Z_1)}{214}$
Attribut 2	$X_2$	$\frac{X_2}{283}$	$Y_2$	$Z_2$	$Y_2 - V(Y_2)$	$Z_2 - V(Z_2)$	$\frac{Y_2 - V(Y_2)}{251}$	$\frac{Z_2 - V(Z_2)}{214}$
...	...	...	...	...	...	...	...	...
Korrelation 1-JÜ		$0,x^*$ (KV)	Korrelation 5-JÜ				$0,y^{**}$ (KV)	

JÜ = Jahresüberleben; KV = Korrelationsverfahren

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

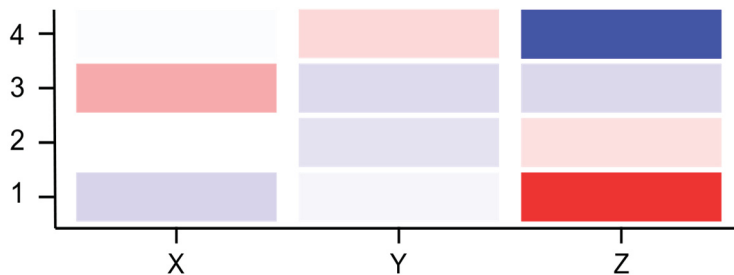
Tabelle 29: Erläuterung Gesamtüberlebenstabelle



### 4.3.3. Detailkorrelation

Zur detaillierten Darstellung der Abhängigkeiten zwischen zwei Parametern mit mehreren Attributen ist eine tabellarische Auswertung i.d.R. nicht ausreichend. Daher wird hierfür eine Matrix mittels der Software IGD Health des Fraunhofer-Instituts für Graphische Datenverarbeitung in Darmstadt (vgl. Kapitel 4.2.2) erstellt, welche alle Attributspaare zweier Parameter gegeneinander aufträgt (siehe Abbildung 11).

#### Detailkorrelation Beispielmatrix



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 11: Beispielmatrix zur Detailkorrelation

Die Attribute eines Ausgangsparameters werden dabei auf der X-Achse (X bis Z) dargestellt und die Attribute des Vergleichsparameters auf der Y-Achse (1 bis 4). Somit entsteht pro Attributspaar von Ausgangs- und Vergleichsparameter ein Feld. Dieses zeigt anhand der Stärke seiner Färbung die Korrelation zwischen den beiden Parametern an, wobei die Farbgebung von dunkelrot bis dunkelblau reicht. Die Färbung basiert auf dem Chi-Wert (vgl. Kapitel 4.2.6) des entsprechenden Paares. Eine positive, also gleichgerichtete, Korrelation von mindestens  $\chi = 5$  besitzt eine dunkelblaue Färbung. Geringere positive Korrelation werden in schwächeren Blautönen dargestellt. Eine Korrelation von  $\chi = 0$  entspricht einem weißen Feld. Negative, also entgegengerichtete, Korrelationen werden in Rot dargestellt, wobei ein Chi-Wert von mindestens  $\chi = -5$  eine dunkelrote Färbung besitzt. Geringere negative Korrelationen werden anhand von schwächeren Rottönen angezeigt (vgl. Abbildung 12).

#### Farbcodierung der Korrelationsstärke

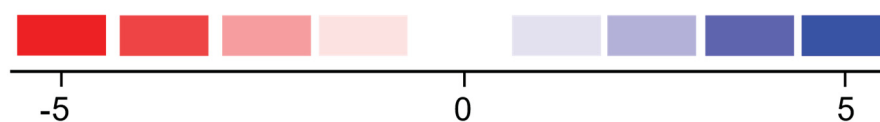


Abbildung 12: Farbcodierung der Korrelationsstärke

### 4.3.4. Gesamtüberlebensmatrix

Um den Einfluss der Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben zu spezifizieren, werden in dieser Studie Gesamtüberlebensmatrizen eingesetzt, um den Einfluss der Indexerkrankung von dem der Komorbidität auf das Gesamtüberleben abzugrenzen. Das Plattenepithelkarzinom als Indexerkrankung wird anhand des Stadiums nach der TNM-Klassifikation beschrieben (vgl. Kapitel 5.3.6). Zur Verbindung der beiden Einflussgrößen Komorbidität und Stadium die Gesamtüberlebensmatrix genutzt, die auf der X-Achse den Komorbiditätswert des jeweiligen Indizes und auf der Y-Achse das Krebsstadium aufträgt. In die Felder dieser Matrix werden die Information zum Fünf-Jahresüberleben eingetragen, wobei die Absolutwerte der Überlebenden und aller Patienten sowie das prozentuale Fünf-Jahresüberleben der Patienten mit der entsprechenden Kombination von Stadium und Komorbiditätswert vermerkt werden. Der so entstandene Überlebenskoeffizient wird zur Visualisierung mit vier Farbkategorien hinterlegt: Werte von 0,5 oder größer sind grün gefärbt, Werte von 0,49 bis 0,2 gelb und Werte unter 0,2 rot. Wenn keine Patienten in eine Kategorie fallen, ist das Feld ist grau hinterlegt und erhält den Wert „N/A“.

## 5. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Auswertungen beschrieben. Der Fokus liegt auf der Korrelation der Einflussgrößen auf die definierten Outcomes. Weitere relevante Korrelationen zwischen zwei Einflussgrößen werden ergänzend im Unterkapitel des zuerst betrachteten Parameters beschrieben. Im Kapitel des zweiten Parameters wird lediglich auf das Unterkapitel des ersten Parameters verwiesen, um Wiederholungen zu vermeiden. Patienten mit unbekanntem Werten (z.B. lost-to-follow-up) werden von den Betrachtungen ausgenommen.

### 5.1. Bewertung des primären Outcomes

In den nachfolgenden Unterkapiteln werden die Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Parametern und dem Outcome detaillierter betrachtet. Hierfür wurden die Korrelation der verschiedenen Einflussgrößen auf den Rezidivstatus und das Gesamtüberleben ermittelt und die Einflussgrößen mit der höchsten Korrelation in eine allgemeine Korrelationstabelle (vgl. Kapitel 4.3.1) aufgetragen.

#### 5.1.1. Bewertung des Rezidivstatus

Tabelle 30 gibt einen Überblick über die Parameter, die am stärksten mit dem Rezidivstatus korrelieren und mindestens ein Signifikanzniveau von 95 % (\*) besitzen (vgl. Kapitel 4.2.7). Die stärkste Korrelation besteht zur klinischen Einschätzung des Tumorboard, ob ein Patient kurativ oder palliativ zu behandeln ist (0,408). Vor dem Alter bei Erstdiagnose (0,252) steht an zweiter Stelle der ACE-27 (0,266). Es folgen das UICC-Stadium (0,251) und die weiteren Komorbiditätsindizes. Interessant ist, dass auch der Hb-Normbereich sehr deutlich mit dem Rezidivstatus korreliert (0,211).

Einflussgröße	Korrelation zum Rezidivstatus
Intention der Therapie	0,408** (P)
ACE-27	0,266** (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,252** (P)
UICC Stadium	0,251** (P)
KFI	0,241** (P)
CCI	0,240** (P)
WUHNCI	0,238** (P)
Fernmetastasen (M)	0,225** (P)
Tumorgröße (T)	0,223** (P)
Hb Normbereich	0,211** (P)
Hb Level (g/dl)	0,202** (P)
Xerostomie	0,194** (P)
OP	0,193** (P)
Tabakkonsum	0,186** (P)
Packyears	0,183** (P)
Lymphknotenstatus (N)	0,180** (P)
sonstige, weitere Resektion	0,171** (P)
PEG	0,165** (P)
Rezidiv Primarius	0,164** (P)
Resektionsstatus (R)	0,155* (P)
Alkoholkonsum	0,135* (P)
Familienanamnese	0,128* (P)

P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 30: Korrelationsstärke des Rezidivstatus zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

### 5.1.2. Bewertung des Gesamtüberlebens

In Tabelle 31 sind die Parameter aufgelistet, die am stärksten mit dem Fünf-Jahresüberleben korrelieren und mindestens ein Signifikanzniveau von 95 % besitzen (vgl. Kapitel 4.2.7). Am stärksten korreliert die ärztliche Einteilung in ein kuratives oder palliatives Therapiekonzept (0,334). Direkt nach der Intention der Therapie folgen die drei Komorbiditätsindizes KFI (0,287), ACE-27 (0,273) und WUHNCI (0,272). An fünfter Stelle folgt das Stadium (0,254) und an sechster Stelle das Vorhandensein eines Rezidivs (0,251). All diese Parameter besitzen in der vorliegenden Studie eine größere Aussagekraft über das Fünf-Jahresüberleben als das Alter eines Patienten (0,245).

Analog zum Rezidivstatus (vgl. Kapitel 5.1.1) ist auch beim Fünf-Jahresüberleben der Hämoglobinwert ein relevanter Faktor. Dies zeigt sich in der hohen Signifikanz sowohl für das Hämoglobinlevel (0,231) als auch für die Einstufung, ob sich der Hämoglobinwert im Normbereich befindet (0,208).

<b>Einflussgröße</b>	<b>Korrelation zum Fünf-Jahresüberleben</b>
Intention der Therapie	0,334** (P)
KFI	0,287** (P)
ACE-27	0,273** (P)
WUHNCI	0,272** (P)
UICC Stadium	0,254** (P)
Rezidiv Primarius	0,251** (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,245** (P)
Fernmetastasen (M)	0,242** (P)
CCI	0,237** (P)
OP	0,235** (P)
Hb Level (g/dl)	0,231** (P)
Hb Normbereich	0,208** (P)
Lymphknotenstatus (N)	0,170* (P)
weitere Resektion	0,167* (P)
PEG	0,161* (P)
Xerostomie	0,159* (P)
Tumorgroße (T)	0,149* (P)
sonstige Tumore	0,141* (P)
Familienanamnese	0,141* (P)

P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 31: Korrelationsstärke des Fünf-Jahresüberlebens zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

Die Intention der Therapie (0,426) besitzt, wie bei den beiden weiteren betrachteten primären Outcomes Rezidivstatus (vgl. Kapitel 5.1.1) und Fünf-Jahresüberleben, die höchste Korrelation zum Ein-Jahresüberleben (siehe Tabelle 32). An zweiter Stelle steht die Durchführung einer OP (0,318). An dritter bzw. fünfter Stelle befinden sich das Hb-Level (0,282) bzw. die Einstufung in den Hb-Normbereich (0,256). Zwischen diesen beiden Werten liegt an vierter Stelle die Einstufung in die UICC-Stadien (0,265).

Anders als bei der Korrelation zum Rezidivstatus und dem Fünf-Jahresüberleben sind die Komorbiditätsindizes sowie das Alter bei Erstdiagnose nicht unter ersten Einträgen der Korrelationstabelle zum Ein-Jahresüberleben. Der KFI ist sogar nicht hochsignifikant, sondern besitzt nur eine Signifikanz zu einem P-Wert von 0,05 (vgl. Kapitel 4.2.7).

<b>Einflussgröße</b>	<b>Korrelation zum Ein-Jahresüberleben</b>
Intention der Therapie	0,426** (P)
OP	0,318** (P)
Hb Level (g/dl)	0,282** (P)
UICC Stadium	0,265** (P)
Hb Normbereich	0,256** (P)
Tumorgröße (T)	0,253** (P)
Fernmetastasen (M)	0,250** (P)
WUHNCI	0,221** (P)
weitere Resektion	0,220** (P)
Radiatio in Gy	0,218** (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,211** (P)
Neck Dissection	0,205** (P)
ACE-27	0,202** (P)
Orale Hygiene	0,198** (P)
Therapie	0,195** (P)
Xerostomie	0,192** (P)
Dauer Aufenthalt	0,188* (P)
Cisplatin	0,184** (P)
CCI	0,180** (P)
Lymphknotenstatus (N)	0,170** (P)
R-Klassifikation	0,156* (P)
KFI	0,155* (P)

P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 32: Korrelationsstärke des Ein-Jahresüberlebens zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

## 5.2. Bewertung der individuellen Patientenmerkmale

Bei den individuellen Patientenmerkmalen zeigen insbesondere das Alter bei Erstdiagnose und der Hämoglobinbereich eine hochsignifikante Korrelation zum Outcome (vgl. Kapitel 5.1). Zudem korreliert der Tabakkonsum hochsignifikant mit dem Rezidivstatus. Im Folgenden wird die Korrelation zwischen den Outcomes und dem Alter, dem Geschlecht, dem Nikotin- und Alkoholkonsum, der Familienanamnese sowie dem Hämoglobinbereich genauer betrachtet. Ergänzend werden pro individuellem Patientenmerkmal Korrelationen zu weiteren relevanten Parametern dargestellt.

### 5.2.1. Alter

Zur Bewertung des Gesamtüberlebens wurden die in Kapitel 3.4.1 definierten Altersgruppen genutzt. Der Anteil der Patienten, die überleben, ist höher, je jünger die Patienten sind. Für das Ein-Jahresüberleben unterscheidet sich dieser Wert um insgesamt 16,3 %. Noch deutlicher wird dieser Unterschied beim Fünf-Jahresüberleben. Hier überleben 50,0 % der unter 50-Jährigen, aber nur 25,5 % der über 65-Jährigen (vgl. Tabelle 33).

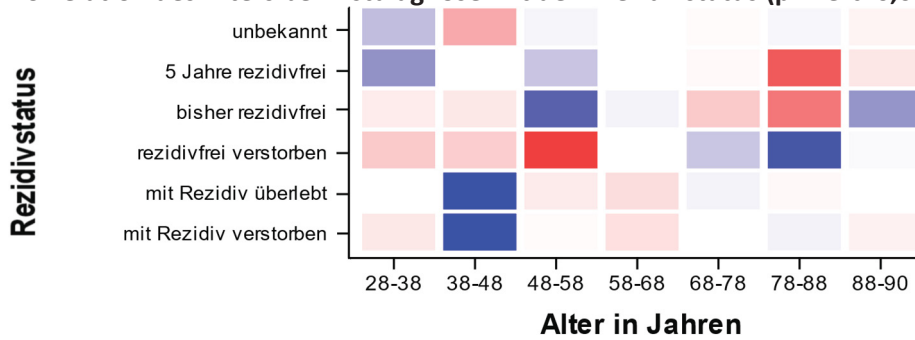
<b>Alter (in Jahren)</b>	<b>Absolut</b>	<b>Prozentual</b>	<b>Basis 1 Jahr</b>	<b>Basis 5 Jahre</b>	<b>1-JÜ</b>	<b>5-JÜ</b>	<b>1-JÜ %</b>	<b>5-JÜ %</b>
bis 50	29	10,2 %	27	22	24	11	88,9 %	50,0 %
51 bis 65	123	43,5 %	107	86	88	36	82,2 %	41,9 %
ab 66	131	46,3 %	117	106	85	27	72,6 %	25,5 %
<b>Korrelation 1-JÜ</b>		<b>-0,211** (P)</b>		<b>Korrelation 5-JÜ</b>		<b>-0,245** (P)</b>		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 33: Überleben in Abhängigkeit vom Alter (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der Betrachtung des Rezidivstatus in Abhängigkeit zum Alter fällt auf, dass in der Altersgruppe von 38 bis 48 viele Rezidive vorkommen. Eine Tendenz, ob Patienten mit Rezidiv überdurchschnittlich oft überleben (Chi-Wert: 7,5) oder versterben (Chi-Wert: 6,4), konnte hingegen nicht festgestellt werden. In der Altergruppe von 48 bis 58 Jahren gibt es eine Häufung von Patienten, die das Plattenepithelkarzinom bisher rezidivfrei überlebt haben (Chi-Wert: 3,4). In der Altersgruppe von 78 bis 88 Jahren gibt es eine negative Korrelation zum Status „5 Jahre rezidivfrei“ (Chi-Wert: -3,4) und „bisher rezidivfrei“ (Chi-Wert: -2,7). Dafür liegt eine positive Korrelation mit dem Status „rezidivfrei verstorben“ vor (Chi-Wert: 4,2) (vgl. Abbildung 13).

**Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0121)**

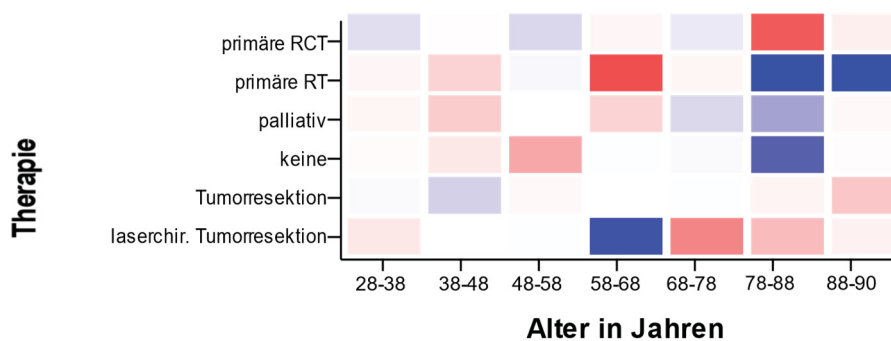


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 13: Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit dem Rezidivstatus

Bei der Betrachtung der Korrelation zwischen der Therapie und dem Alter konnte festgestellt werden, dass Patienten ab 78 Jahren seltener eine Radiochemotherapie (Chi-Wert: -3,3), sondern meist eine primäre Radiatio (Chi-Wert: 12,2) erhalten. Die 58- bis 68-jährigen werden vermehrt mit einer laserchirurgische Tumorresektionen behandelt (Chi-Wert: 4,5). Ansonsten sind lediglich leichte Tendenzen für altersabhängige Behandlungen zu beobachten (vgl. Abbildung 14).

**Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit der Therapie (p-Wert: 0,0000)**

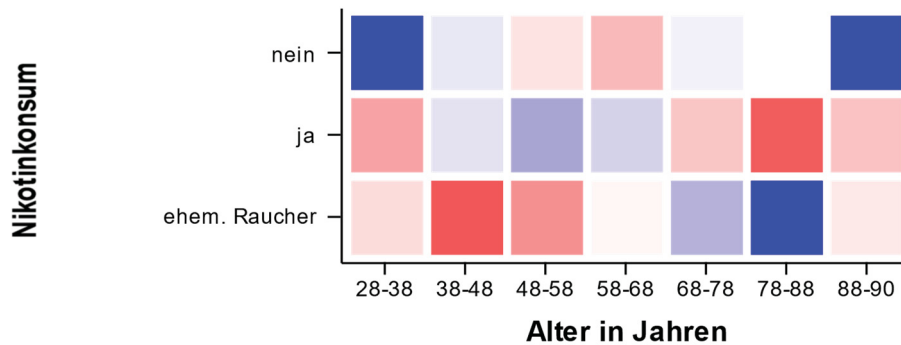


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 14: Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit der Therapie

Ein hochsignifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem Alter und dem Nikotinkonsum festgestellt werden (0,152\*\*). Patienten in der Alterskohorte von 28 bis 38 Jahre sind häufiger Nichtraucher (Chi-Wert: 10,3). In der Alterskohorte zwischen 48 bis 68 Jahren besteht eine leichte Korrelation zum aktiven Rauchen (Chi-Wert: 1,7 bzw. 0,9), während sich in der Alterskohorte von 68 bis 88 Jahre vermehrt ehemalige Raucher befinden (Chi-Wert: 1,5 bzw. 8,6) (vgl. Abbildung 15).

### Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit dem Nikotinkonsum (p-Wert: 0,0000)

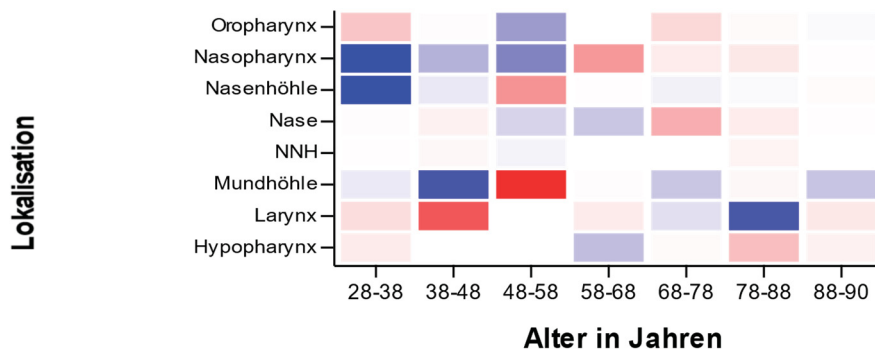


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 15: Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit dem Nikotinkonsum

Bei der regionalen Verteilung des Plattenepithelkarzinoms finden sich in verschiedenen Altersstufen unterschiedliche Tendenzen. Junge Patienten, vor allem von 28 bis 38 Jahren, haben vermehrt im Bereich der Nasenhöhle (Chi-Wert: 7,5) und des Nasopharynx (Chi-Wert: 13,8) Plattenepithelkarzinome. Bei den 48- bis 58-jährigen treten Plattenepithelkarzinome überdurchschnittlich selten im Bereich der Mundhöhle auf (Chi-Wert: -4,0). Bei den 78- bis 88-jährigen gibt es eine Häufung von Larynxkarzinomen (Chi-Wert: 4,0) (vgl. Abbildung 16).

### Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit der Lokalisation (p-Wert: 0,0167)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 16: Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit der Lokalisation

### 5.2.2. Geschlecht

Bei der Betrachtung des geschlechtsbezogenen Outcomes zeigt sich, dass Frauen sowohl nach einem als auch nach fünf Jahren ein höheres Gesamtüberleben (um 4,8 % bzw. 6,4 %) aufweisen. Trotz dieses erkennbaren Trends besteht keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Überleben (vgl. Tabelle 34).

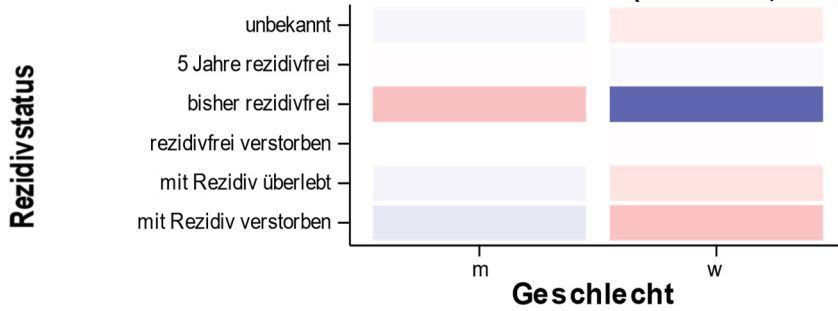
Geschlecht	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
männlich	204	72,1 %	179	158	138	52	77,1 %	32,9 %
weiblich	79	27,9 %	72	56	59	22	81,9 %	39,3 %
Korrelation 1-JÜ		0,049 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,057 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 34: Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht (vgl. Kapitel 4.3.2)

Zwischen den Geschlechtern ergab sich bezüglich des Rezidivstatus kein statistisch signifikanter Unterschied. Anhand von Abbildung 17 kann jedoch eine leichte Tendenz erkannt werden, dass Frauen tendenziell zur Rezidivfreiheit neigen (Chi-Wert: 3,1) (vgl. Abbildung 17).

### Korrelation des Geschlechts mit dem Rezidivstatus (P-Wert = 0,1855)



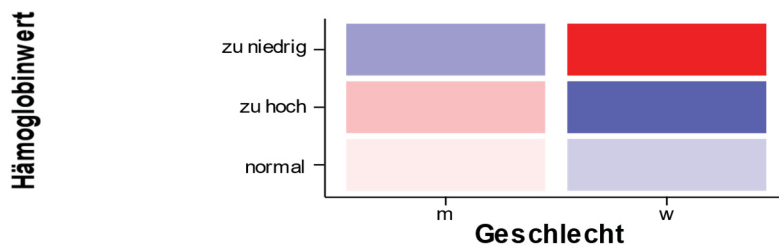
Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 17: Korrelation des Geschlechts mit dem Rezidivstatus

Statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Geschlecht und weiteren Parametern ergeben sich für den Hämoglobinwert und die Gabe von Carboplatin.

In Abbildung 18 ist die Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Hb-Bereich aufgetragen (0,204\*\*). Das weibliche Geschlecht korreliert negativ (Chi-Wert -4,9) mit einem zu niedrigen Hb-Wert und positiv mit einem erhöhten (Chi-Wert: 3,2).

### Korrelation des Geschlechts mit dem Hämoglobinwert (p-Wert: 0,0019)

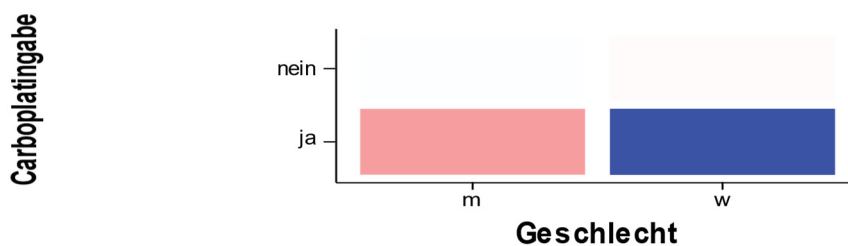


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 18: Korrelation des Geschlechts mit dem Hämoglobinwert

Eine weitere signifikante Geschlechterkorrelation ergibt sich für Carboplatin (0,156\*\*). Hierbei zeigte sich, dass Frauen vermehrt Carboplatin verabreicht bekommen (Chi-Wert: 4,9) (vgl. Abbildung 19).

### Korrelation des Geschlechts mit der Gabe von Carboplatin (p-Wert: 0,0088)



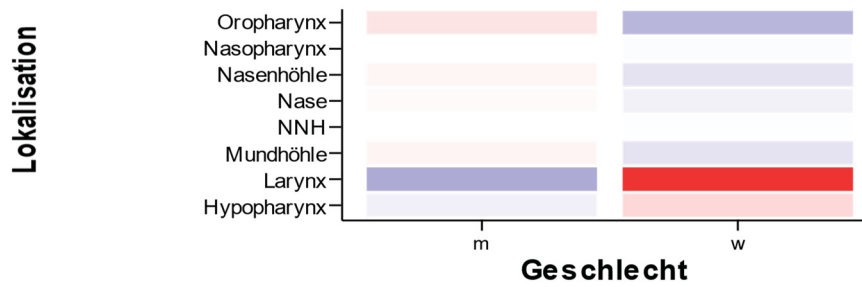
Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 19: Korrelation des Geschlechts mit der Gabe von Carboplatin

Neben diesen beiden hochsignifikanten Korrelationen zeigt sich bei der Lokalisation ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Oropharynxkarzinomen und dem weiblichen Geschlecht (Chi-Wert: 1,4) und ein negativer Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und Larynxkarzinomen (Chi-Wert: -4,2) (vgl. Abbildung 20).



**Korrelation des Geschlechts mit der Lokalisation (p-Wert: 0,1491)**



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 20: Korrelation des Geschlechts mit der Lokalisation

**5.2.3. Rauchen**

Sowohl im Ein- als auch im Fünf-Jahresüberleben haben die aktiven Raucher einen schlechteren Outcome als die Nichtraucher und die ehemaligen Raucher. Besonders deutlich ist der Unterschied im Bereich des Fünf-Jahresüberlebens, bei dem der Unterschied über 10 % liegt. Im Fünf-Jahresüberleben ist auch interessant, dass die ehemaligen Raucher ein um 1,4 % besseres Überleben zeigen als die Nichtraucher (vgl. Tabelle 35).

Rauchstatus	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
Raucher	166	58,7 %	149	130	114	38	76,5 %	29,2 %
ehem. Raucher	63	22,3 %	54	46	43	20	79,6 %	43,5 %
Nichtraucher	54	19,1 %	48	38	40	16	83,3 %	42,1 %
Korrelation 1-JÜ		-0,073 (K)		Korrelation 5-JÜ		-0,134* (K)		

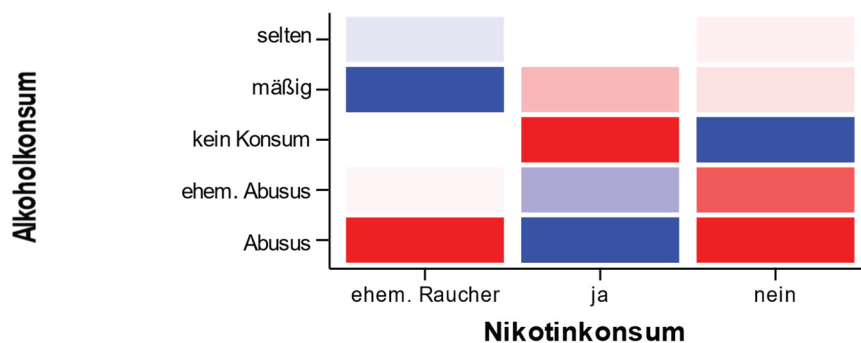
JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 35: Überleben in Abhängigkeit vom Rauchstatus (vgl. Kapitel 4.3.2)

Eine hochsignifikante Korrelation ergibt sich zwischen dem Tabakkonsum und dem Alkoholkonsum. Bei Patienten, die das Rauchen aufgegeben haben, liegt selten ein Alkoholmissbrauch (Chi-Wert: -10,31), dafür vermehrt ein mäßiger Konsum (Chi-Wert: 6,83) vor. Aktive Raucher haben häufiger einen hohen Alkoholkonsum (Chi-Wert: 11,99) und selten keinen Alkoholkonsum (Chi-Wert: -5,32). Nichtraucher konsumieren meist keinen Alkohol (Chi-Wert: 15,00) (vgl. Abbildung 21).

Eine detaillierte Betrachtung des kombinierten Alkohol- und Nikotinkonsum befindet sich in Kapitel 5.2.4.

**Korrelation des Nikotinkonsums mit dem Alkoholkonsum (p-Wert: 0,0000)**

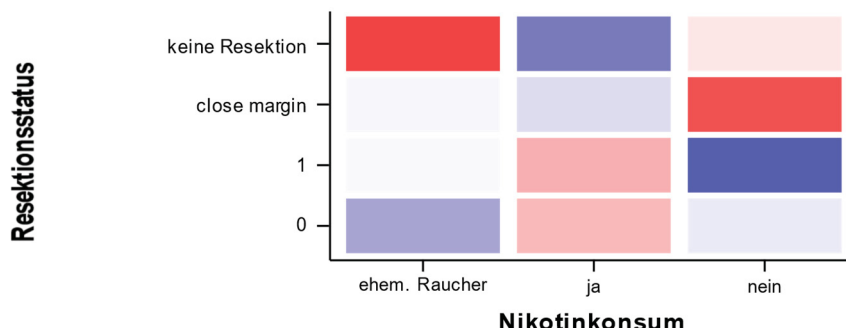


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 21: Korrelation des Nikotinkonsums mit dem Alkoholkonsum

Eine signifikante Korrelation ergibt sich zwischen dem Nikotinstatus und dem Ausmaß der Resektion. Bei aktiven Rauchern wurde vermehrt keine Resektion vorgenommen (Chi-Wert: 2,5) oder es lag eine Close Margin Situation vor (Chi-Wert: 0,7). Bei ehemaligen Rauchern zeigt sich dagegen eine Korrelation zum Status R0 (Chi-Wert: 1,7), während bei Nichtraucher gehäuft eine R1-Situation vorliegt (Chi-Wert: 3,4) (vgl. Abbildung 22).

#### Korrelation des Nikotinkonsums mit dem Resektionsstatus (p-Wert: 0,0033)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 22: Korrelation des Nikotinkonsums mit dem Resektionsstatus

Der Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Nikotinkonsum wird in Kapitel 5.2.1 beschrieben.

#### 5.2.4. Alkohol

Der Alkoholkonsum besitzt eine nicht-signifikante negative Korrelation zum Gesamtüberleben der Patienten. Bei Abstinenzlern liegt das Ein-Jahresüberleben bei 82,8 % und das Fünf-Jahresüberleben bei 36,7 %. Patienten mit einem mäßigen Alkoholkonsum haben in der vorliegenden Patientenkohorte etwas bessere Überlebensraten als Patienten ohne Konsum (85,7 % bzw. 43,3 %). Alkoholiker und ehemalige Alkoholiker besitzen dagegen einen deutlich schlechteren Outcome. Bei aktivem Abusus liegt das Ein-Jahresüberleben bei 67,9 % und das Fünf-Jahresüberleben bei 27,5 %. Bei ehemaligem Abusus ist das Ein-Jahresüberleben mit 72,0 % etwas höher, das Fünf-Jahresüberleben jedoch mit 20 % deutlich geringer. Über seltenen Alkoholkonsum kann in der vorliegenden Patientenkohorte keine Aussage getroffen werden, da es zu wenig Patienten mit diesem Konsumverhalten gab (6 Patienten mit bekanntem Outcome) (vgl. Tabelle 36).

Alkohol	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
Abusus	63	22,3	56	51	38	14	67,9 %	27,5 %
ehem. Abusus	27	9,5	25	20	18	4	72,0 %	20,0 %
kein	100	35,3	87	70	72	25	82,8 %	35,7 %
mäßig	84	29,7	77	67	66	29	85,7 %	43,3 %
selten	9	3,2	6	6	3	2	50,0 %	33,3 %
Korrelation 1-JÜ		0,111 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,070 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 36: Überleben in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum (vgl. Kapitel 4.3.2)

Der kombinierte Tabak- und Alkoholkonsum steht im Verdacht, besonders negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben zu haben. Um dies zu untersuchen, wurden die Patienten in eine Gruppe, die trinkt und raucht, und eine Gruppe, die nicht beide Merkmale aufweist, unterteilt (siehe Tabelle 37). Des Weiteren wurde eine Gruppe mit einem Nikotinkonsum über 30 py und Alkoholabusus oder ehemaligem Alkoholabusus erstellt, um den Einfluss von starkem Konsum zu untersuchen (siehe Tabelle 38). Hierbei zeigt sich ein um 10 % schlechteres Fünf-Jahresüberleben der Personen, mit einem starken Konsum beider Noxen. Dies entspricht allerdings in etwa dem Outcome der Personen

mit einem aktiven oder ehemaligen Alkoholabusus (25,3 % bei aktiven oder ehemaligen Alkoholikern gegenüber 26,1 % bei starkem Nikotin- und Alkoholkonsum). Hierbei ist zu beachten, dass von den 90 Patienten mit einem aktuellen oder ehemaligen Alkoholabusus nur vier als Nichtraucher eingestuft wurden.

Nik + Alk	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
ja	157	55,5 %	144	126	110	40	76,4 %	31,7 %
nein	126	44,5 %	107	88	87	34	81,3 %	38,6 %

JÜ = Jahresüberleben; Nik + Alk = Nikotin- und Alkoholkonsum

Tabelle 37: Überleben in Abhängigkeit vom kombinierten Nikotin- und Alkoholkonsum (inklusive ehemaligem Konsum) (vgl. Kapitel 4.3.2)

starker Nik + Alk	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
ja	61	21,6 %	53	46	39	12	73,6 %	26,1 %
nein	222	78,4 %	198	168	158	62	79,8 %	36,9 %

JÜ = Jahresüberleben; Nik + Alk = Nikotin- und Alkoholkonsum

Tabelle 38: Überleben in Abhängigkeit vom starken kombinierten Nikotin- und Alkoholkonsum ( $py > 30 +$  Abusus/ ehem. Abusus) (vgl. Kapitel 4.3.2)

### 5.2.5. Familienanamnese

Bei der Familienanamnese zeigt sich trotz der relativ geringen Stichprobe der Personen mit positiver Familienanamnese eine signifikante Korrelation zum Fünf-Jahresüberleben. Dabei liegt das Fünf-Jahresüberleben bei einer positiven Familienanamnese (66,7 %) etwa doppelt so hoch wie bei einer negativen (33,2 %). Eine ähnliche Tendenz zeigt sich beim Ein-Jahresüberleben (90,9 % zu 77,9 %), bei dem jedoch keine signifikante Korrelation vorliegt (vgl. Tabelle 39).

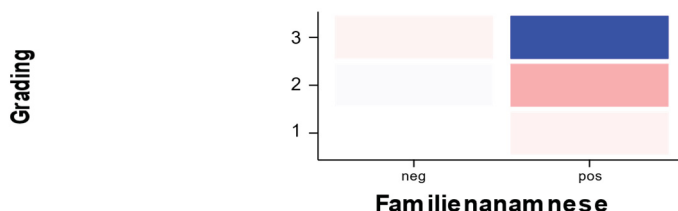
Familienanamnese	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
positiv	12	4,2 %	11	9	10	6	90,9 %	66,7 %
negativ	271	95,8 %	240	205	187	68	77,9 %	33,2 %
Korrelation 1-JÜ		0,063 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,141* (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 39: Überleben in Abhängigkeit von der Familienanamnese (vgl. Kapitel 4.3.2)

Abbildung 23 zeigt, dass es bei einer positiven Familienanamnese eine deutliche Tendenz zu einem hohen Grading gibt (Chi-Wert: 5,1).

### Korrelation der Familienanamnese mit dem Grading des Plattenepithelkarzinoms (p-Wert: 0,0269)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 23: Korrelation der Familienanamnese mit dem Grading des Plattenepithelkarzinoms

### 5.2.6. Hämoglobinbereich

Bei der Gesamtbetrachtung der Korrelationen zum Outcome zeigte der Hämoglobinbereich eine hochsignifikante Korrelation zum Gesamtüberleben und zum Rezidivstatus (vgl. Kapitel 5.1).

Im Ein-Jahresüberleben haben vor allem zu niedrige Hb-Werte eine negative Korrelation. So überleben nur 60,0 % der Patienten mit einem zu niedrigen Hb-Wert ein Jahr, während Patienten mit einem Hb-Wert im Normbereich zu 85,0 % ein Jahr überleben. Im Bereich des Fünf-Jahresüberleben zeigt sich, dass Patienten mit Hb im Normbereich zu 41,7 % überleben, Patienten mit erhöhtem Hb zu 25,0 % und Patienten mit erniedrigtem Hb nur zu 16,9 % (vgl. Tabelle 40).

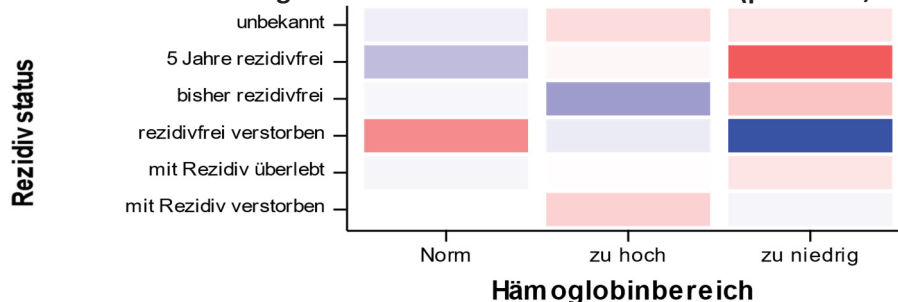
Hb-Bereich	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
Normbereich	206	72,8 %	180	151	153	63	85,0 %	41,7 %
zu hoch	6	2,1 %	6	4	5	1	83,3 %	25,0 %
zu niedrig	71	25,1 %	65	59	39	10	60,0 %	16,9 %
Korrelation 1-JÜ		0,256** (P)		Korrelation 5-JÜ		0,208** (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 40: Überleben in Abhängigkeit von Hämoglobin (vgl. Kapitel 4.3.2)

In Abbildung 24 ist der Hämoglobinbereich gegen den Rezidivstatus aufgetragen. Bei einem zu niedrigen Hämoglobinwert sind die Patienten vermehrt rezidivfrei verstorben (Chi-Wert: 5,7). Das rezidivfreie Überleben von über fünf Jahren korreliert hingegen negativ (Chi-Wert: -3,3).

#### Korrelation des Hämoglobinbereichs mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0342)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 24: Korrelation des Hämoglobinbereichs mit dem Rezidivstatus

Neben dem Outcome korreliert der Hb-Wert mit diversen weiteren Einflussgrößen. Tabelle 41 gibt eine Übersicht der mit dem Hämoglobin hochsignifikant korrelierenden Parameter.

Einflussgröße	Hb-Level (g/dl)	Hämoglobinbereich
Therapieintention	0,271** (P)	0,293** (P)
ACE-27	0,235** (K)	0,293** (P)
CCI	0,219** (K)	0,262** (P)
KFI	0,206** (K)	0,221** (P)
WUHNCI	0,201** (K)	0,194** (P)
OP	0,189** (P)	0,187** (P)
Dauer des Aufenthalts	0,163** (K)	0,176* (P)
Geschlecht	0,158** (P)	0,204** (P)
Tumorgröße (T)	0,152** (K)	0,162** (P)
UICC Stadium	0,139** (K)	0,135* (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,115** (K)	0,131* (P)

P = nach Pearson; K = nach Kendall

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 41: Mit dem Hämoglobin korrelierende Parameter (vgl. Kapitel 4.3.1)

Im Folgenden werden zwei der korrelierenden Parameter genauer betrachtet.

Die stärkste Korrelation besaß der Hämoglobinbereich zur Intention der Therapie. So ist eine palliative Situation unwahrscheinlich, wenn der Hb-Wert bei Aufnahme im Normbereich liegt (Chi-Wert: -4,4). Im Umkehrschluss korreliert ein zu niedriger Hb-Wert stark mit einem palliativen Therapieansatz (Chi-Wert: 15,0) (vgl. Abbildung 25).

### Korrelation des Hämoglobinbereichs mit der Therapieintention (p-Wert: 0,0000)

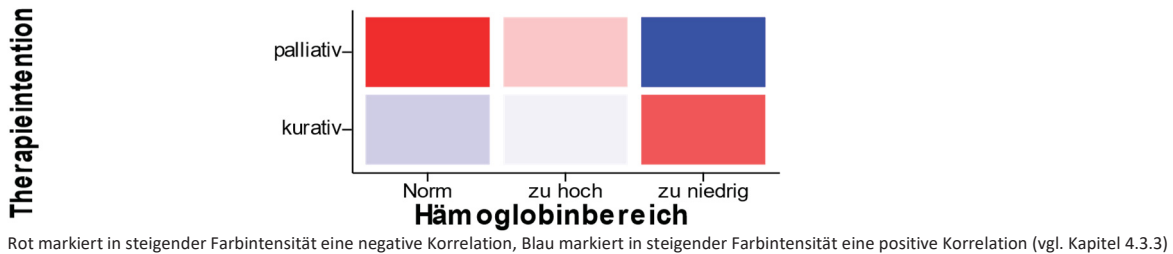


Abbildung 25: Korrelation des Hämoglobinbereichs mit der Therapieintention

Zum ACE-27 konnte eine ebenso große Korrelation ermittelt werden wie zur Intention. Ein zu niedriger Hb-Wert korreliert stark mit ACE-27 2 (Chi-Wert: 5,4) und ACE-27 3 (Chi-Wert: 7,7). ACE-27 1 (Chi-Wert: -4,6) und ACE-27 0 (Chi-Wert: -4,1) besitzen hingegen einen starken negativen Zusammenhang (vgl. Abbildung 26).

### Korrelation des Hämoglobinbereichs mit dem ACE-27 (p-Wert: 0,0000)

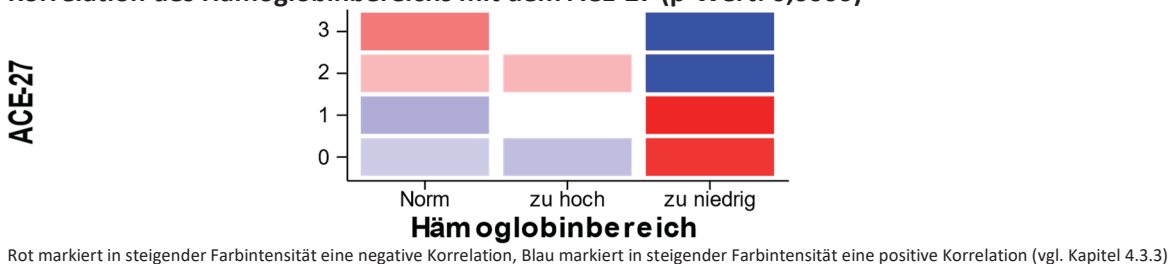


Abbildung 26: Korrelation des Hämoglobinbereichs mit dem ACE-27

Die Korrelation zwischen dem Hb-Wert und dem Vorliegen einer PEG wird in Kapitel 5.7.2 beschrieben.

## 5.3. Bewertung der klinischen Parameter

Bei der allgemeinen Bewertung des Outcomes war erkennbar, dass die Beschreibung des Tumors sowie weitere tumorbezogene, klinische Parameter eine hohe Korrelation zum Gesamtüberleben und dem Rezidivstatus aufweisen (vgl. Kapitel 5.1). Dies gilt insbesondere für die TNM-Klassifikation und das Tumorstadium. Zu den weiteren beachtenswerten Faktoren zählen die Lokalisation des Tumors, das Grading, die fakultativen Deskriptoren, die R-Klassifikation sowie der HPV-Status.

### 5.3.1. Lokalisation

Bei der Betrachtung der Lokalisation besitzen die vier Bezirke Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle und Oropharynx einen Anteil von etwa 90 %. Da die Stichprobengröße für die anderen Bezirke nicht ausreichend groß ist, werden im Folgenden nur diese vier Lokalisationen betrachtet.

Das Ein-Jahresüberleben für Hypopharynx, Larynx und die Mundhöhle liegt bei etwa 80 %. Tumore im Bereich des Oropharynx weichen mit einem Ein-Jahresüberleben von 76,3 % leicht hiervon ab. Beim Fünf-Jahresüberleben verstärkt sich diese Tendenz. Hier zeigen Plattenepithelkarzinome im Bereich des Oropharynx mit 26,9 % deutlich das schlechteste Gesamtüberleben. Von den drei anderen Lokalisationen waren in der vorliegenden Patientenkohorte Plattenepithelkarzinome im Bereich des Larynx am wenigsten tödlich. 40 % der Patienten überlebten fünf Jahre (vgl. Tabelle 42).

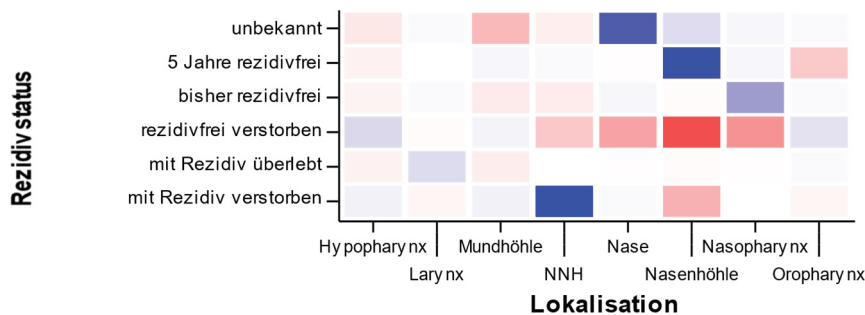
Lokalisation	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
Hypopharynx	35	12,4 %	32	29	26	9	81,3 %	31,0 %
Larynx	62	21,9 %	54	45	43	18	79,6 %	40,0 %
Mundhöhle	51	18,0 %	48	43	38	14	79,2 %	32,6 %
Nase	5	1,8 %	3	2	2	1	66,7 %	50,0 %
Nasenhöhle	10	3,5 %	8	7	8	7	100 %	100 %
Nasopharynx	6	2,1 %	5	3	5	2	100 %	66,7 %
NNH	3	1,1 %	3	3	2	1	66,7 %	33,3 %
Oropharynx	106	37,5 %	93	78	72	22	76,3 %	26,9 %
Ösophagus	1	0,4 %	1	1	1	1	100 %	100 %
Pharynx	4	1,4 %	4	3	1	0	25,0 %	0,0 %
Korrelation 1-JÜ		0,089 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,057 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 42: Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation (vgl. Kapitel 4.3.2)

In Abbildung 27 ist die Korrelation zwischen der Lokalisation und dem Rezidivstatus dargestellt. Es liegt kein signifikanter Zusammenhang vor. Eine starke Korrelation ergibt sich für die Nasenhöhle mit dem Status „5 Jahre rezidivfrei“ (Chi-Wert: 8,28 - 9 Patienten mit bekanntem Outcome) und die Nasennebenhöhle mit dem Status „mit Rezidiv verstorben“ (Chi-Wert: 5,43 - 3 Patienten mit bekanntem Outcome). Bei beiden Korrelationen lag jedoch eine sehr geringe Stichprobengröße vor.

#### Korrelation der Lokalisation mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,2655)

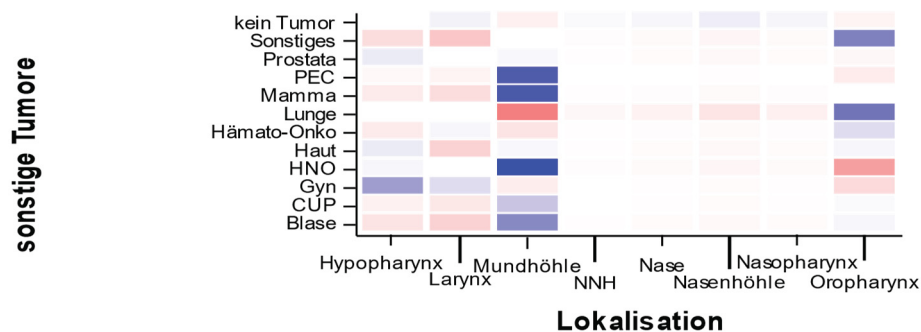


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 27: Korrelation der Lokalisation mit dem Rezidivstatus

Abbildung 28 zeigt die Korrelation der Lokalisation zu den sonstigen Tumoren. Es ist zu beachten, dass diese Korrelation nicht signifikant ist. Die höchste Assoziation zu weiteren Tumorleiden hat das Mundhöhlenkarzinom. Es trat vermehrt mit weiteren Tumoren im HNO-Bereich (Chi-Wert: 4,9), mit Mammakarzinomen (Chi-Wert: 3,9) und mit weiteren Plattenepithelkarzinomen (Chi-Wert: 3,7) auf.

#### Korrelation der Lokalisation mit den sonstigen Tumoren (p-Wert: 0,9987)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 28: Korrelation der Lokalisation mit den sonstigen Tumoren

Die Korrelationen zwischen der Lokalisation und dem Alter (vgl. Kapitel 5.2.1), dem Geschlecht (vgl. Kapitel 5.2.2), dem HPV-Status (vgl. Kapitel 5.3.7), dem Vorliegen einer Tracheotomie (vgl. Kapitel 5.7.1) sowie dem Vorliegen einer PEG (vgl. Kapitel 5.7.2) werden in dem jeweiligen Kapitel der anderen Einflussgröße beschrieben.

### 5.3.2. TNM-Klassifikation

Alle drei Faktoren der TNM-Klassifikation korrelieren stark mit dem Rezidivstatus. Beim Fünf-Jahresüberleben konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang nur bei den Fernmetastasen (M) ermittelt werden. Die Korrelation der Tumorgroße (T) sowie des Lymphknotenstatus (N) war zu einem P-Wert von mindestens 0,05 signifikant.

Beim T-Wert konnte eine hochsignifikante Korrelation bezüglich des Ein-Jahresüberleben ermittelt werden. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu erhalten und um aussagekräftigere Zusammenhänge herstellen zu können, wurde die feinere Differenzierung in die Untergruppen a, b und c in den Berechnungen der Korrelationen vernachlässigt. In der ersten Spalte von Tabelle 43 werden jedoch diejenigen Untergruppen aufgeführt, die mindestens einmal in der betrachteten Stichprobe vorlagen.

Je größer der T-Wert ist, desto geringer ist das prozentuale Überleben. Dieser Zusammenhang gilt sowohl für das Ein- als auch für das Fünf-Jahresüberleben. Beim Fünf-Jahresüberleben sind die Werte für T1 und T2 nahezu identisch (44,2 % zu 42,5 %). Insgesamt fällt beim Gesamtüberleben der deutliche Unterschied zwischen T2, T3 und T4 auf. Während für T2 das Fünf-Jahresüberleben bei 42,5 % liegt, besitzt T3 ein Fünf-Jahresüberleben von 25,5 % und T4 ein Fünf-Jahresüberleben von 16,7 % (vgl. Tabelle 43).

T-Status	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
1, 1a, 1b	64	22,6 %	60	43	56	19	93,3 %	44,2 %
2, 2c	92	32,5 %	83	73	69	31	83,1 %	42,5 %
3, 3c	68	24,0 %	59	55	43	14	72,9 %	25,5 %
4, 4a, 4b	52	18,4 %	42	36	23	6	54,8 %	16,7 %
CIS	6	2,1 %	6	6	6	4	100 %	66,7 %
CUP	1	0,4 %	1	1	0	0	0,0 %	0,0 %
Korrelation 1-JÜ		0,253** (P)		Korrelation 5-JÜ		0,149* (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 43: Überleben in Abhängigkeit vom T-Status (vgl. Kapitel 4.3.2)

Ein ähnlicher Zusammenhang lässt sich beim N-Status feststellen. Hier unterscheiden sich das Gesamtüberleben von N0 (83,2 % bzw. 41,4 %) und N1 (90,0 % bzw. 44,8 %) nur geringfügig, wobei das Überleben bei N1 sogar leicht höher ist. Ab N2 sinkt das Überleben deutlich (63,6 % bzw. 27,9 %). Für N3 beträgt das Ein-Jahresüberleben 36,4 % und das Fünf-Jahresüberleben 8,3 % (vgl. Tabelle 44).

N-Status	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
0	122	43,1 %	107	87	89	36	83,2 %	41,4 %
1	36	12,7 %	30	29	27	13	90,0 %	44,8 %
2	112	39,6 %	11	86	7	3	63,6 %	27,9 %
3	13	4,6 %	11	12	4	1	36,4 %	8,3 %
Korrelation 1-JÜ		-0,170** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,170* (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 44: Überleben in Abhängigkeit vom N-Status (vgl. Kapitel 4.3.2)

Eine noch stärkere, hochsignifikante Korrelation zum Fünf-Jahresüberleben besitzt der M-Status. So ist das Vorliegen von Fernmetastasen mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. In der



betrachteten Kohorte überlebten nur 50,0 % der Patienten mit M1 ein Jahr. Das Fünf-Jahresüberleben lag bei 3,8 % (vgl. Tabelle 45).

M-Status	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
0	253	89,4 %	223	188	183	73	82,1 %	38,8 %
1	30	10,6 %	28	26	14	1	50,0 %	3,8 %
Korrelation 1-JÜ		-0,250** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,242** (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 45: Überleben in Abhängigkeit vom M-Status (vgl. Kapitel 4.3.2)

Ein Kapseldurchbruch der Lymphknotenmetastasen hat nur eine geringe Korrelation zum Gesamtüberleben. Das Fünf-Jahresüberleben mit Kapseldurchbruch (37,5 %) ist um 3,9 % höher als bei Patienten ohne Kapseldurchbruch (33,6 %). Wenn keine Lymphknoten positiv waren, also pN0 vorlag, war das Fünf-Jahresüberleben am höchsten (42,3 %), während ohne Lymphknotenresektion keiner der 12 Patienten mit bekanntem Outcome fünf Jahre überlebte (vgl. Tabelle 46).

LK mit Kapseldurchbruch	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
ja	46	16,3 %	42	40	35	15	83,3 %	37,5 %
nein	144	50,9 %	127	110	97	37	76,4 %	33,6 %
pN0	78	27,6 %	69	52	60	22	87,0 %	42,3 %
keine LK Resektion	15	5,3 %	13	12	5	0	38,5 %	0,0 %
Korrelation 1-JÜ		-0,109 (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,054 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 46: Überleben in Abhängigkeit von Lymphknoten mit Kapseldurchbruch (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der Betrachtung der Beziehung zwischen Lymphknotenkapseldurchbruch und Fernmetastasen zeigte sich, dass selbst bei M1 nur selten ein Kapseldurchbruch vorlag (vgl. Tabelle 47).

LK mit Kapseldurchbruch	M1 - absolut	M1 - prozentual	M0 - absolut	M0 - prozentual
ja	6	13,0 %	40	87,0 %
pN0	3	3,8 %	75	96,2 %
keine LK Resektion	5	33,3 %	10	66,7 %
nein	16	11,1 %	128	89,9 %

Tabelle 47: Zusammenhang zwischen Fernmetastasen und Lymphknotenkapseldurchbruch

Der Zusammenhang zwischen dem N- und M-Status mit dem Grading wird in Kapitel 5.3.3 beschrieben.

### 5.3.3. Grading

Beim Grading ist sowohl das Ein-Jahresüberleben (83,3 %) als auch das Fünf-Jahresüberleben (66,7 %) für G1 am höchsten. Bei dieser Ausprägung muss jedoch die kleine Stichprobengröße von lediglich 6 Patienten berücksichtigt werden. Das Ein-Jahresüberleben von G3 (82,3 %) liegt knapp über dem von G2 (77,0 %). Im Fünf-Jahresüberleben ist dieser Zusammenhang umgekehrt (G2: 34,2 %, G3: 32,1 %). Insgesamt konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (vgl. Tabelle 48).

Grading	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
1	6	2,1 %	6	6	5	4	83,3 %	66,7 %
2	205	72,4 %	183	155	141	53	77,0 %	34,2 %
3	72	25,4 %	62	53	51	17	82,3 %	32,1 %
Korrelation 1-JÜ		0,039 (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,069 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 48: Überleben in Abhängigkeit vom Grading (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Differenzierungsgrad und der lymphogenen Metastasierung wurde kein eindeutiger Zusammenhang festgestellt. Es fand sich eine leichte Tendenz zu einer geringeren lymphogenen Metastasierung für G1-Status (33,3 %) bei jedoch sehr kleiner Stichprobengröße (6 Patienten). Bei G2 haben 59,1 % einen Status N1 bis N3. Bei G3 liegt dieser Wert bei 52,8 % (vgl. Tabelle 49).

G	N0	N1 bis N3	Summe
1	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	6
2	84 (40,9 %)	121 (59,1 %)	205
3	34 (47,2 %)	38 (52,8 %)	72

Tabelle 49: Auftreten von Lymphknotenmetastasen (N) in Abhängigkeit vom Grading (vgl. Kapitel 4.3.2)

Dieselbe Fragestellung bestand bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Fernmetastasenbildung und dem Grading. Auch hier konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (P-Wert = 0,10). In der betrachteten Patientenkohorte war die Fernmetastasenbildung bei zunehmendem Grading unwahrscheinlicher (vgl. Tabelle 50).

G	M0	M1	Summe
1	5 (83,3 %)	1 (16,6 %)	6
2	180 (87,8 %)	25 (12,2 %)	205
3	68 (94,4 %)	4 (5,6 %)	72

Tabelle 50: Auftreten von Fernmetastasen (M) in Abhängigkeit vom Grading

Die Korrelation zwischen dem Grading und der Familienanamnese wird in Kapitel 5.2.5 beschrieben.

#### 5.3.4. Fakultative Deskriptoren

Die fakultativen Deskriptoren werden nur erhoben, wenn eine umfassende Resektion erfolgt ist. Wenn eine solche Resektion durchgeführt wurde, liegt das Ein-Jahresüberleben um 23,8 % und das Fünf-Jahresüberleben um 20,2 % höher als bei Patienten ohne entsprechende Resektion (vgl. Tabelle 51).

Resektion	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
Resektion	175	61,8 %	154	129	135	55	87,7 %	42,6 %
keine Resektion	108	38,2 %	97	85	62	19	63,9 %	22,4 %
Korrelation 1-JÜ		-0,318** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,235** (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 51: Überleben in Abhängigkeit mit einer Resektion (vgl. Kapitel 4.3.2)

Für die drei fakultativen Deskriptoren L, V und Pn konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Bei der Lymphgefäßinvasion zeigt sich bei L1 mit 90,3 % im Ein-Jahresüberleben ein höherer Wert als bei L0 mit 87,0 %. Beim Fünf-Jahresüberleben verstärkt sich dieser Effekt (51,7 % gegenüber 40,0 %).

Bei einer venösen Invasion ist die Verteilung für das Ein-Jahresüberleben ähnlich (87,5 % bzw. 90,0 %). Beim Fünf-Jahresüberleben verschlechtert sich die Prognose für V1 massiv. Dieses liegt bei 20,0 %, wobei beachtet werden muss, dass die Stichprobe für diesen Wert lediglich 10 Patienten umfasst.

Bei der Invasion des perineuralen Raums konnte eine leichte Korrelation zum Outcome festgestellt werden. Bei einem Status von Pn0 liegt sowohl das Ein- als auch das Fünfjahresüberleben (89,7 % bzw. 44,1 %) deutlich über dem entsprechenden Wert von Pn1 (78,6 % bzw. 37,0 %) (vgl. Tabelle 52).

Variable	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
<b>L</b>								
0	139	49,1 %	123	100	107	40	87,0 %	40,0 %
1	36	12,7 %	31	29	28	15	90,3 %	51,7 %
keine Resektion	108	38,2 %	97	85	62	19	63,9 %	22,4 %
Korrelation 1-JÜ		0,078 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,113 (P)		
<b>V</b>								
0	163	57,6 %	144	119	126	53	87,5 %	44,5 %
1	12	4,2 %	10	10	9	2	90,0 %	20,0 %
keine Resektion	108	38,2 %	97	85	62	19	63,9 %	22,4 %
Korrelation 1-JÜ		0,091 (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,115 (P)		
<b>Pn</b>								
0	146	51,6 %	126	102	113	45	89,7 %	44,1 %
1	29	10,2 %	28	27	22	10	78,6 %	37,0 %
keine Resektion	108	38,2 %	97	85	62	19	63,9 %	22,4 %
Korrelation 1-JÜ		-0,097 (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,045 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 52: Überleben in Abhängigkeit von den fakultativen Deskriptoren L, V und Pn (vgl. Kapitel 4.3.2)

### 5.3.5. R-Klassifikation

Die R-Klassifikation hat eine signifikante Korrelation zum Ein-Jahresüberleben. Wenn eine R0-Situation erreicht wird, liegt das Ein-Jahresüberleben bei 91,6 % und das Fünf-Jahresüberleben bei 45,3 %. Erstaunlich ist, dass ebenfalls relativ hohe Fünf-Jahresüberleben bei einer R1-Situation (42,9 %). Dieses ist höher als bei einer close margin Situation (33,3 %) und bei keiner Resektion (vgl. Tabelle 53).

R-Klassifikation	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
0	106	37,5 %	95	75	87	34	91,6 %	45,3 %
1	45	15,9 %	38	35	31	15	81,6 %	42,9 %
close margin	44	15,5 %	37	33	29	11	78,4 %	33,3 %
keine Resektion	88	31,1 %	81	71	50	14	61,7 %	19,7 %
Korrelation 1-JÜ		-0,156* (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,043 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 53: Überleben in Abhängigkeit von der R-Klassifikation (vgl. Kapitel 4.3.2)

In Tabelle 52 haben 108 Patienten den Status „keine Resektion“. Dies bezieht sich auf die ausgedehnte Resektion, bei der auch die fakultativen Deskriptoren erfasst werden. In Tabelle 53 haben 88 Patienten den Status „Keine Resektion“. Dieser Wert bezieht sich auf Patienten, die keine chirurgische Therapie erhielten, sondern primär konservativ behandelt wurden.

### 5.3.6. Tumorstadium

Zwischen dem Gesamtüberleben und dem Tumorstadium besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang. Im Bereich des Ein-Jahresüberlebens zeigt Stadium 1 einen sehr guten Outcome (92,1 %). Für Stadium 2 sinkt das Ein-Jahresüberleben zunächst (81,8 %), steigt dann für Stadium 3 jedoch wieder an (88,6 %). Für Stadium 4 fällt das Ein-Jahresüberleben dann deutlich ab, wobei es für Stadium 4a bei 78,6 % und Stadium 4b und 4c bei jeweils 50,0 % liegt.

Im Bereich des Fünf-Jahresüberlebens ist diese Rangfolge leicht verändert. Hier besitzt Stadium 2 mit 51,7 % die beste Prognose. An zweiter Stelle kommt Stadium 3 mit 45,2 % und erst an dritter Stelle

Stadium 1 mit 40,7 %. Auch beim Fünf-Jahresüberleben hat das Stadium 4 den schlechtesten Outcome mit 33,8 % für Stadium 4a, 10,0 % für Stadium 4b und 3,8 % für Stadium 4c (vgl. Tabelle 54).

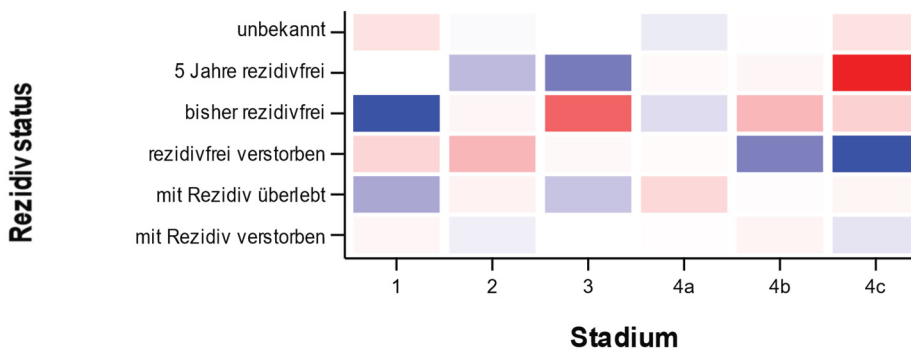
Stadium	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
1	41	14,5 %	38	27	35	11	92,1 %	40,7 %
2	38	13,4 %	33	29	27	15	81,8 %	51,7 %
3	50	17,7 %	44	42	39	19	88,6 %	45,2 %
4a	113	39,9 %	98	80	77	27	78,6 %	33,8 %
4b	11	3,9 %	10	10	5	1	50,0 %	10,0 %
4c	30	10,6 %	28	26	14	1	50,0 %	3,8 %
Korrelation 1-JÜ	-0,265** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,254** (P)			

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 54: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der detaillierteren Betrachtung des Rezidivstatus in Abbildung 29 wird die oben beschriebene Korrelation des Tumorstadiums mit dem Outcome noch einmal deutlich. So sind Patienten mit Stadium 1 vermehrt bisher rezidivfrei (Chi-Wert: 5,9), während Patienten mit Stadium 4c überdurchschnittlich oft rezidivfrei verstorben sind (Chi-Wert: 6,7).

#### Korrelation des Tumorstadiums mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0216)

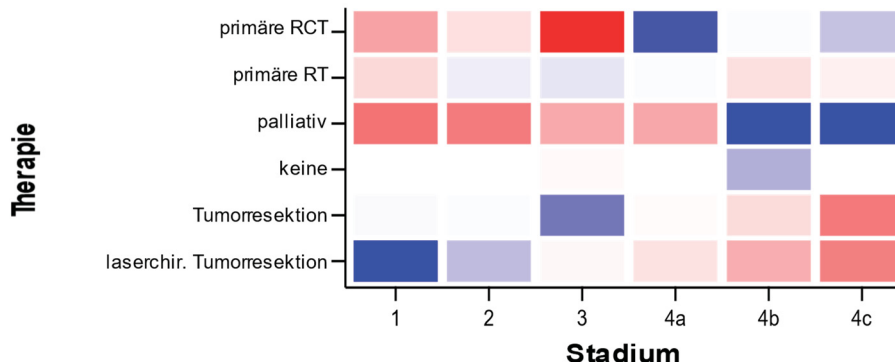


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 29: Korrelation des Tumorstadiums mit dem Rezidivstatus

Stadium 1 wird meist durch eine laserchirurgische Tumoresektion therapiert (Chi-Wert: 6,6). Bei Stadium 3 war eine primäre Radiatio und Chemotherapie seltener (Chi-Wert: -4,3). Diese wurde dagegen vermehrt bei Patienten mit Stadium 4a genutzt (Chi-Wert: 4,1). Patienten mit Stadium 4b und 4c wurden meist palliativ behandelt (Chi-Wert: 14,4 bzw. 31,7) (vgl. Abbildung 30).

#### Korrelation des Tumorstadiums mit der Therapie (p-Wert: 0,0000)

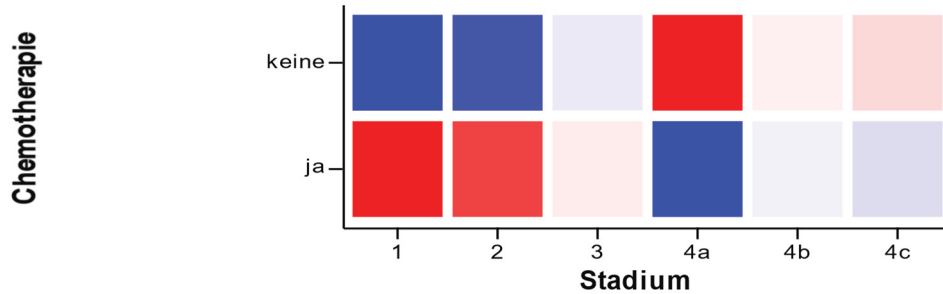


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 30: Korrelation des Tumorstadiums mit der Therapie

Abbildung 31 zeigt die Verteilung der Chemotherapie nach Stadien. In Stadium 1 (Chi-Wert: 7,9) und 2 (Chi-Wert: 4,3) wird so gut wie keine Chemotherapie eingesetzt. In Stadium 4a erfolgt dagegen vermehrt eine Behandlung mittels Chemotherapie (Chi-Wert: 6,7). Für Stadium 3, 4b und 4c konnten keine klaren Zusammenhänge ermittelt werden.

**Korrelation des Tumorstadiums mit einer Chemotherapie (p-Wert: 0,0000)**

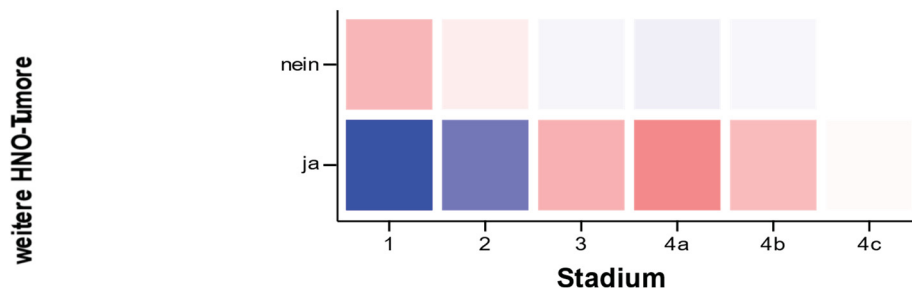


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 31: Korrelation des Tumorstadiums mit einer Chemotherapie

Das Tumorstadium zeigt eine hochsignifikante Korrelation zum Vorliegen anderer HNO-Tumore. Hierbei korrelieren niedrige Tumorstadien, insbesondere Stadium 1 (Chi-Wert: 10,2), damit, dass weitere HNO-Tumore diagnostiziert sind, während ab Stadium 3 eine negative Korrelation zu weiteren HNO-Tumoren besteht (vgl. Abbildung 32).

**Korrelation des Tumorstadiums mit den weiteren HNO-Tumoren (p-Wert: 0,0010)**



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 32: Korrelation des Tumorstadiums mit den weiteren HNO-Tumoren

Die Korrelation zwischen Stadium und HPV-Status wird in Kapitel 5.3.7 beschrieben. Zudem werden die Zusammenhänge zwischen Tumorstadium und Komorbiditätsindizes in Kapitel 5.5 betrachtet.

5.3.7. HPV-Status

Der HPV-Status besitzt keine signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben. Jedoch zeigt sich beim Fünf-Jahresüberleben ein deutlich besserer Outcome bei Patienten, bei denen keine HPV-Analyse durchgeführt wurde (44,3 %). Bei den Patienten mit Analyse war das Ein-Jahresüberleben bei HPV-negativen Patienten (80,6 %) höher als bei HPV-positiven Patienten (76,1 %). Beim Fünf-Jahresüberleben ist dieses Verhältnis umgekehrt (22,5 % zu 29,7 %) (vgl. Tabelle 55).

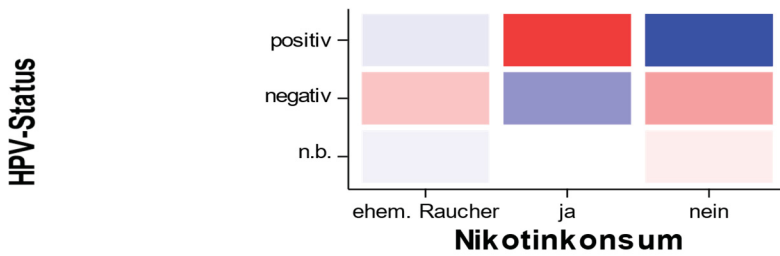
HPV-Status	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
n.b.	131	46,3 %	112	106	87	47	77,7 %	44,3 %
negativ	99	35,0 %	93	71	75	16	80,6 %	22,5 %
positiv	53	18,7 %	46	37	35	11	76,1 %	29,7 %
Korrelation 1-JÜ			-0,053 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,079 (P)	

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 55: Überleben in Abhängigkeit vom HPV-Status (vgl. Kapitel 4.3.2)

Der HPV-Status hat eine hohe negative Korrelation zum Rauchen. In der betrachteten Kohorte waren Patienten, die HPV-positiv sind, vermehrt Nichtraucher (Chi-Wert: 7,8). Raucher hingegen sind seltener HPV-positiv (Chi-Wert: -4,0) (siehe Abbildung 33).

**Korrelation des Nikotinkonsums mit dem HPV-Status (p-Wert: 0,0013)**

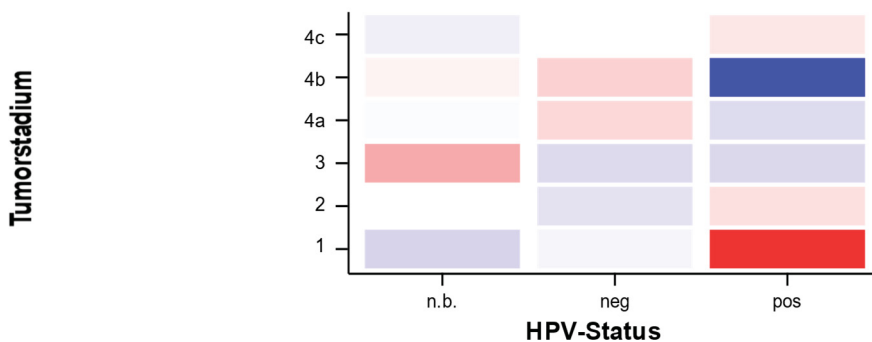


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 33: Korrelation des Nikotinkonsums mit dem HPV-Status

Der HPV-Wert weist eine nichtsignifikante Korrelation bezüglich des Tumorstadiums und der Lokalisation auf. Bei HPV-negativen Patienten liegen vermehrt niedrige Tumorstadien vor, während ein hohes Stadium mit einem positiven HPV-Wert korreliert. Eine Ausnahme stellt das Stadium 4c dar, das tendenziell bei nicht bestimmtem HPV-Status auftrat (Chi-Wert: 0,3). Eine besonders hohe negative Korrelation besitzt das Attribut HPV-positiv gegenüber Stadium 1 (Chi-Wert: -4,2). Eine starke positive Korrelation besteht dagegen zum Stadium 4b (Chi-Wert: 4,2) (vgl. Abbildung 34).

**Korrelation des Tumorstadiums mit dem HPV-Status (p-Wert: 0,0706)**

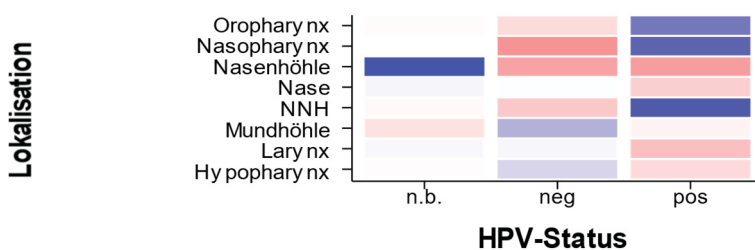


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 34: Korrelation des Tumorstadiums mit dem HPV-Status

Als Lokalisation korrelieren Oropharynx (Chi-Wert: 2,6), Nasopharynx (Chi-Wert: 3,1) und Nasennebenhöhlen (Chi-Wert: 3,7) stark mit einer HPV-Positivität. Karzinome in der Nasennebenhöhle korrelieren hingegen damit, dass der HPV-Status nicht bestimmt wird (Chi-Wert: 4,1) (vgl. Abbildung 35).

**Korrelation der Lokalisation mit dem HPV-Status (p-Wert: 0,0150)**



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 35: Korrelation der Lokalisation mit dem HPV-Status

Im Folgenden wird in einer Detailauswertung der Zusammenhang zwischen dem Outcome, dem HPV-Status und einer Radiotherapie dargestellt. In dieser und der folgenden Subanalyse werden dabei diejenigen Patienten, bei denen kein HPV-Wert bestimmt wurde, vernachlässigt. Insgesamt wurden 152 Patienten auf HPV getestet. Wenn Patienten eine Radiotherapie erhielten, lag das Ein-Jahresüberleben von HPV-negativen Patienten (84,1 %) deutlich höher als bei HPV-positiven Patienten (73,5 %). Beim Fünf-Jahresüberleben hat sich dieser Trend dagegen umgekehrt und die HPV-positiven Patienten besaßen mit 25,9 % ein etwas besseres Langzeitüberleben als HPV-negative Patienten (23,6 %). Bei einer Behandlung ohne Radiotherapie hatten HPV-positive Patienten sowohl beim Ein- (83,3 %) also auch beim Fünf-Jahresüberleben (40,0 %) eine bessere Prognose als Patienten mit einem negativen HPV-Status (70,8 % bzw. 18,8 %) (vgl. Tabelle 56).

HPV / RT	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
<b>mit Radiotherapie</b>								
HPV +	39	34,2 %	34	27	25	7	73,5 %	25,9 %
HPV -	75	66,8 %	69	55	58	13	84,1 %	23,6 %
<b>ohne Radiotherapie</b>								
HPV +	14	38,9 %	12	10	10	4	83,3 %	40,0 %
HPV -	24	61,1 %	24	16	17	3	70,8 %	18,8 %

JÜ = Jahresüberleben

Tabelle 56: Überleben in Abhängigkeit vom HPV-Status und einer Radiotherapie (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der Subanalyse nach der Lokalisation Oropharynx und dem HPV-Status zeigte sich sowohl beim Ein- als auch beim Fünfjahresüberleben ein deutlich besserer Outcome bei HPV-positiven Patienten (86,4 % bzw. 33,3 %) gegenüber HPV-negativen (71,0 % bzw. 8,3 %), wenn sich das Karzinom im Bereich des Oropharynx befand. Bei Patienten mit einem Karzinom in einer anderen Lokalisation besaßen dagegen HPV-negative (85,5 % bzw. 29,8 %) einen Überlebensvorteil gegenüber HPV-positiven (66,7 % bzw. 27,3 %). Eine weitere Auffälligkeit ist, dass der Anteil der HPV-positiven Patienten bei der Lokalisation Oropharynx deutlich höher liegt (45,8 %) als bei anderen Lokalisationen (28,0 %) (vgl. Tabelle 57).

HPV / Oropharynx	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
<b>Oropharynx</b>								
HPV +	27	45,8 %	22	15	19	5	86,4 %	33,3 %
HPV -	32	54,2 %	31	24	22	2	71,0 %	8,3 %
<b>kein Oropharynx</b>								
HPV +	26	28,0 %	24	22	16	6	66,7 %	27,3 %
HPV -	67	72,0 %	62	47	53	14	85,5 %	29,8 %

JÜ = Jahresüberleben

Tabelle 57: Überleben in Abhängigkeit vom HPV-Status und der Lokalisation Oropharynx (vgl. Kapitel 4.3.2)

#### 5.4. Bewertung der primären Therapie

Von 283 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen wurden 156 Patienten primär operiert (55,1 %), 40 Patienten (14,1 %) erhielten eine laserchirurgische Tumorsektion, 44 Patienten (15,5 %) eine primäre Radiochemotherapie und 16 Patienten (5,7 %) eine primäre Radiotherapie. Das beste Outcome wurde durch die laserchirurgische Therapie erzielt. Nach einem Jahr lebten noch 89,2 % und nach fünf Jahren 53,3 % der Patienten. Bei der konventionellen Tumorsektion liegt das Ein-Jahresüberleben bei 87,3 % und das Fünf-Jahresüberleben bei 40,4 %. Die primäre Radiochemotherapie hat mit 77,5 % ein fast 10 % schlechteres Ein-Jahresüberleben als eine Tumorsektion. Im Fünf-Jahresüberleben zeigt sich ein noch deutlicherer Unterschied. Mit 25,8 %



der Patienten überlebten bei der primären Radiochemotherapie nur etwa halb so viele Patienten fünf Jahre wie bei einer laserchirurgischen Tumorresektion. 19 Patienten (6,7 %) wurden initial palliativ versorgt. Von ihnen überlebten 23,5 % ein Jahr und keiner fünf Jahre. 8 Patienten (2,8 %) erschienen nach der Erstdiagnose zu keiner weiteren Behandlung oder verstarben noch bevor eine Therapie erfolgen konnte. Insgesamt konnte für das Ein-Jahresüberleben ein hochsignifikanter Zusammenhang ermittelt werden, während für das Fünf-Jahresüberleben keine signifikante Korrelation errechnet wurde (vgl. Tabelle 58).

Therapie	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
laserchirurgische Tumorresektion	40	14,1 %	37	30	33	16	89,2 %	53,3 %
Tumorresektion	156	55,1 %	134	114	117	46	87,3 %	40,4 %
primäre Radiatio und Chemo	44	15,5 %	40	31	31	8	77,5 %	25,8 %
primäre Radiatio	16	5,7 %	15	14	8	3	53,3 %	21,4 %
palliativ	19	6,7 %	17	17	4	0	23,5 %	0,0 %
keine	8	2,8 %	8	8	4	1	50,0 %	12,5 %
Korrelation 1-JÜ		0,195** (P)		Korrelation 5-JÜ		0,065 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 58: Überleben in Abhängigkeit von der Therapie (vgl. Kapitel 4.3.2)

Im Anschluss an eine Tumorresektion kommen weitere, sekundäre Therapieoptionen in Frage. In Tabelle 59 ist das Überleben in Abhängigkeit von der Anschlussbehandlung dargestellt. Die Anschlussbehandlung mit einer reinen Chemotherapie wird in den folgenden Betrachtungen wegen der geringen Fallzahl von 3 Patienten vernachlässigt. Das Ein-Jahresüberleben unterscheidet sich in Abhängigkeit zur Anschlussbehandlung kaum. Im Bereich des Fünf-Jahresüberlebens zeigen sich dagegen deutlich Unterschiede. Das höchste Fünf-Jahresüberleben liegt bei Patienten vor, die nur die Resektion erhalten haben (50,0 %). Fast 10 % geringer ist das Fünf-Jahresüberleben bei einer adjuvanten Radiotherapie (RT) (40,7 %). Patienten mit einer adjuvanten Radiochemotherapie (RCT) haben das geringste Fünf-Jahresüberleben (36,7 %).

Tumorresektion	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
+ RCT	78	50,0 %	66	60	58	22	87,9 %	36,7 %
+ RT	35	22,4 %	33	27	29	11	87,9 %	40,7 %
+ CT	3	1,9 %	3	3	3	2	100 %	66,7 %
nur Resektion	40	25,6 %	32	24	28	12	87,5 %	50 %

JÜ = Jahresüberleben

Tabelle 59: Überleben in Abhängigkeit von einer Tumorresektion in Kombination mit weiteren Therapien

In Tabelle 60 ist das Überleben nach laserchirurgischer Tumorresektion in Abhängigkeit von der Anschlussbehandlung dargestellt. Insgesamt bekamen 40 Patienten eine primär laserchirurgische Tumorresektion. Bei 50 % erfolgte keine weitere adjuvante Therapie, 35 % erhielten eine Radiochemotherapie und 15 % eine Radiatio. Bei der laserchirurgischen Resektion haben Patienten, die nur die Resektion erhielten, sowohl das geringste Ein-Jahresüberleben mit 84,2 % als auch das geringste Fünf-Jahresüberleben mit 28,6 %. Anders als in Tabelle 59 führt somit hier eine höhere Therapieintensität nicht zu einem geringeren Fünf-Jahresüberleben.

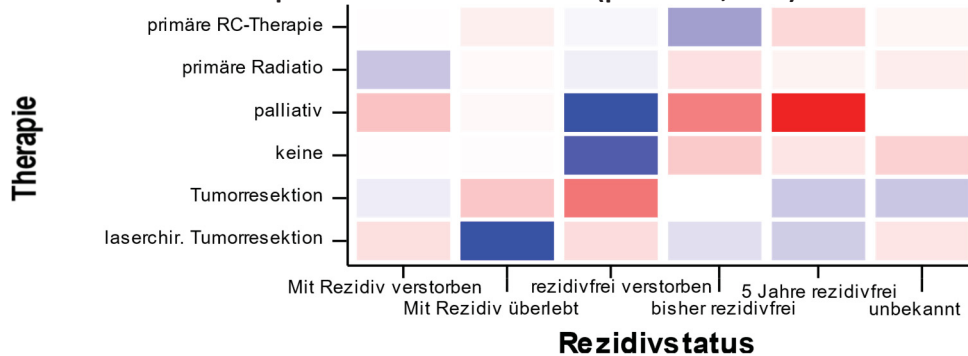
Laserchirurgische Tumorresektion	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
+ RCT	14	35,0 %	13	11	12	7	92,3 %	63,6 %
+ RT	6	15,0 %	5	5	5	5	100 %	100 %
+ CT	0	0 %	0	0	0	0	0	0
nur Resektion	20	50,0 %	19	14	16	4	84,2 %	28,6 %

JÜ = Jahresüberleben

Tabelle 60: Überleben in Abhängigkeit von einer laserchirurgischen Tumorresektion in Kombination mit weiteren Therapien

Bei der differenzierteren Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Therapie und Outcome zeigt sich, dass in der vorliegenden Patientenkohorte die laserchirurgische Therapie stark mit dem Status „Mit Rezidiv überlebt“ (Chi-Wert: 10,4) korreliert. Bei einer Tumorresektion gibt es eine leichte Tendenz zum rezidivfreien Fünf-Jahresüberleben (Chi-Wert: 1,1). Wenn keine oder eine palliative Therapie erfolgt, sind die Patienten vermehrt innerhalb des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren rezidivfrei verstorben (Chi-Wert: 3,6 bzw. 12,8). Für die primäre Radiatio und Radiochemotherapie gibt es leichte Zusammenhänge zum Status „mit Rezidiv verstorben“ (Chi-Wert: 1,1) bzw. „bisher rezidivfrei“ (Chi-Wert: 1,8) (vgl. Abbildung 36).

#### Korrelation der Therapie mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0008)

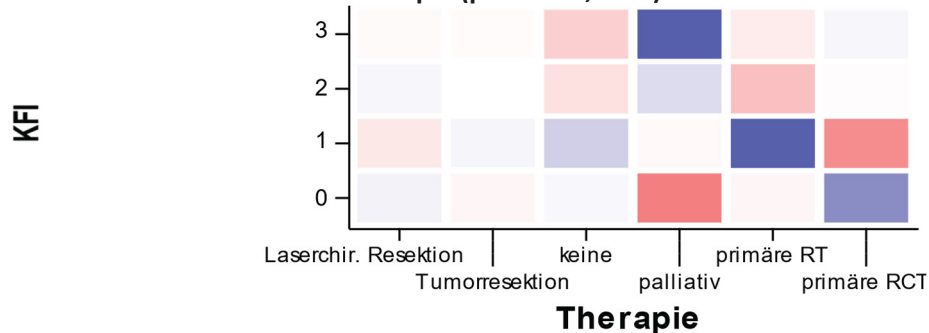


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 36: Korrelation der Therapie mit dem Rezidivstatus

Bei der Betrachtung der Komorbiditätsindizes korreliert keiner der erhobenen Indizes signifikant mit der Therapieform. Beispielhaft ist in Abbildung 37 die Korrelation des KFI zur Behandlungsmethode dargestellt. Tendenziell zeichnet sich ab, dass die laserchirurgische Tumorresektion und die konventionelle Tumorresektion unabhängig von der Last der Vorerkrankung angewendet werden. Patienten mit KFI 0 werden vornehmlich durch eine primäre Radiochemotherapie versorgt (Chi-Wert: 2,2). Bei KFI 1 erhalten Patienten tendenziell eine primäre Radiotherapie (Chi-Wert: 3,4). Für KFI 2 ist keine klare Tendenz zu erkennen, während KFI 3 am stärksten mit einem palliativer Therapieansatz korreliert (Chi-Wert: 3,5) (vgl. Abbildung 37).

#### Korrelation des KFI mit der Therapie (p-Wert: 0,1455)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 37: Korrelation des KFI mit der Therapie

Die Korrelationen zwischen der Therapie und dem Alter (vgl. Kapitel 5.2.1) sowie dem Tumorstadium (vgl. Kapitel 5.3.6) werden in dem jeweiligen Kapitel der anderen Einflussgröße beschrieben.

#### 5.4.1. Intention

Der Therapieansatz ist einer der wichtigsten Parameter für das Outcome. Patienten, die primär palliativ behandelt wurden, überlebten zu 23,5 % ein Jahr und keiner überlebte fünf Jahre. Es gibt 33 Patienten, deren Therapieansatz im Verlauf in palliativ geändert wurde (sekundär palliativ). Von diesen überlebten 54,5 % ein Jahr und 9,1 % fünf Jahre (vgl. Tabelle 61). Im Folgenden werden die palliativen Patienten zusammengefasst betrachtet.

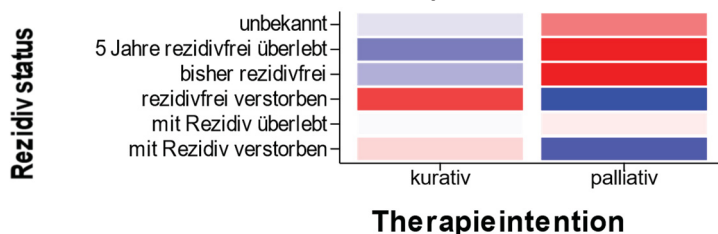
Intention	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
kurativ	231	81,6 %	201	164	176	72	87,6 %	43,9 %
primär palliativ	19	6,7 %	17	17	4	0	23,5 %	0 %
sekundär palliativ	33	11,7 %	33	33	18	3	54,5 %	9,1 %
Korrelation 1-JÜ		-0,426** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,334** (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 61: Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintention (vgl. Kapitel 4.3.2)

In Abbildung 38 ist die hochsignifikante Korrelation zwischen dem Rezidivstatus und der Therapieintention aufgetragen. Der kurative Therapieansatz hat den stärksten positiven Zusammenhang mit einem rezidivfreien Fünf-Jahresüberleben (Chi-Wert = 2,5) und negativen mit dem Status „rezidivfrei verstorben“ (Chi-Wert: -3,8). Die palliative Therapieintention korreliert positiv mit dem Status „mit Rezidiv verstorben“ (Chi-Wert: 3,6) und „rezidivfrei verstorben“ (Chi-Wert: 1,9) und negativ mit dem rezidivfreien Fünf -Jahresüberleben (Chi-Wert: -10,9) sowie dem Status „bisher rezidivfrei“ (Chi-Wert: -6,8).

#### Korrelation der Intention der Therapie mit dem Rezidivstatus (p-Wert = 0,000)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 38: Korrelation der Intention der Therapie mit dem Rezidivstatus

Die Korrelation zwischen der Therapieintention und dem Hämoglobinbereich wird in Kapitel 5.2.6 beschrieben.

#### 5.4.2. Chirurgie

Aufgrund der vielen verschiedenen Lokalisationen der heterogenen Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs gibt es viele Arten von chirurgischen Eingriffen. Einen Überblick gibt Tabelle 62.

Sowohl im Ein- als auch im Fünf-Jahresüberleben bietet eine Operation einen hochsignifikanten Überlebensvorteil. Nach einem Jahr leben 86,6 % der operierten Patienten und nach fünf Jahren 41,7 %. Bei nicht operierten Patienten liegen diese Werte mit 58,3 % bzw. 17,5 % deutlich niedriger.

Mit 43,8 % weist die Laryngektomie ein hohes Fünf-Jahresüberleben auf. Eine Teilresektion besitzt mit 75,0 % sogar ein noch besseres Fünf-Jahresüberleben. Jedoch konnte nur bei 4 Patienten das Fünf-Jahresüberleben mit Teilresektion bestimmt werden, sodass hier keine signifikante Aussage über das Überleben getroffen werden kann.

Patienten mit Neck Dissection (40,0 %) haben gegenüber Patienten ohne einen solchen Eingriff (29,4 %) ein um 10,6 % erhöhtes Fünf-Jahresüberleben bei einer hohen Signifikanz.

Bei 9,2 % der Patienten wurde eine Tonsillektomie durchgeführt, wobei zumeist beide Seiten betroffen waren (84,6 %). Die beidseitige Tonsillektomie hat dabei ein etwas höheres Ein- und Fünf-Jahresüberleben (81,3 % bzw. 35,7 %) als Therapien ohne Tonsillektomie (78,4 % bzw. 34,5 %). Zum Outcome der einseitigen Tonsillektomien kann aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Aussage getroffen werden.

Bei der Zungenresektion fällt der deutlich schlechtere Outcome der Patienten mit Teilresektion (9,1 %) gegenüber den Patienten mit Zungengrundresektion (66,7 %) im Fünf-Jahresüberleben auf.

Art des Eingriffs	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
<b>OP</b>								
ja	206	72,8 %	179	151	155	63	86,6 %	41,7 %
nein	77	27,2 %	72	63	42	11	58,3 %	17,5 %
Korrelation 1-JÜ		-0,318** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,235** (P)		
<b>Laryngektomie</b>								
ja	21	7,4 %	17	16	14	7	82,4 %	43,8 %
nein	256	90,5 %	229	194	178	64	77,7 %	33,0 %
Teilresektion	6	2,1 %	5	4	5	3	100 %	75,0 %
Korrelation 1-JÜ		-0,043 (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,082 (P)		
<b>Neck Dissection</b>								
ja	140	49,5 %	121	105	105	42	86,8 %	40,0 %
nein	143	50,5 %	130	109	92	32	70,8 %	29,4 %
Korrelation 1-JÜ		-0,205** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,116 (P)		
<b>Tonsillektomie</b>								
beidseitig	22	7,8 %	16	14	13	5	81,3 %	35,7 %
links	3	1,1 %	3	2	2	0	66,7 %	0,0 %
nein	257	90,8 %	231	197	181	68	78,4 %	34,5 %
rechts	1	0,4 %	1	1	1	1	100 %	100 %
Korrelation 1-JÜ		-0,036 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,008 (P)		
<b>Zungenresektion</b>								
nein	258	91,2 %	230	194	178	67	77,4 %	34,5 %
Teilresektion	15	5,3 %	12	11	10	1	83,3 %	9,1 %
Zungengrundresektion	10	3,5 %	9	9	9	6	100 %	66,7 %
Korrelation 1-JÜ		0,101 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,064 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 62: Überleben in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs (vgl. Kapitel 4.3.2)

Von den 36 Patienten mit postoperativen Komplikationen überlebten 16,7 % fünf Jahre. Bei Operationen ohne Komplikationen liegt dieser Wert bei 46,1 %. Das Ein-Jahresüberleben ist beim Vorliegen von Komplikationen ebenfalls niedriger (83,9 % gegenüber 87,2 %) (vgl. Tabelle 63).

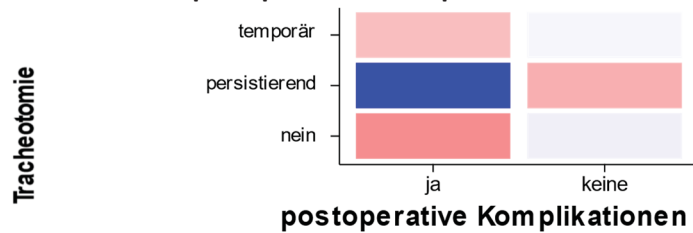
Postoperative Komplikationen	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
ja	36	17,5 %	31	24	26	4	83,9 %	16,7 %
nein	170	82,5 %	149	128	130	59	87,2 %	46,1 %
Korrelation 1-JÜ		-0,071 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,127 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 63: Überleben in Abhängigkeit der postoperativen Komplikationen (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei den weiteren Korrelationen zeigt sich, dass das Vorliegen von postoperativen Komplikationen positiv zu einer persistierenden Tracheotomie korreliert (Chi-Wert: 10,5) (vgl. Abbildung 39).

**Korrelation der postoperativen Komplikationen mit einer Tracheotomie (p-Wert = 0,003)**

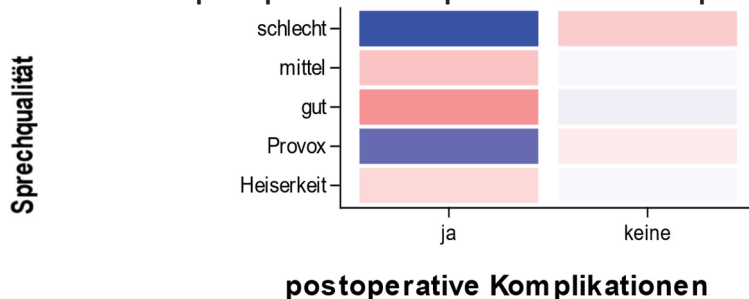


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 39: Korrelation der postoperativen Komplikationen mit einer Tracheotomie

Analog besitzt eine schlechte Sprechqualität eine signifikante Korrelation zu den postoperativen Komplikationen (Chi-Wert: 6,9) (vgl. Abbildung 40).

**Korrelation der postoperativen Komplikationen mit der Sprechqualität (p-Wert = 0,034)**



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 40: Korrelation der postoperativen Komplikationen mit der Sprechqualität

In Tabelle 64 sind die wichtigsten Korrelationen zur Dauer des Krankenhausaufenthalts nach einer OP aufgetragen. Hierbei wird deutlich, dass diese insbesondere mit dem Tracheotomie- und PEG-Status, der Größe des Tumors, einer Neck Dissection, einer Laryngektomie und dem Stadium korreliert.

Parameter	Dauer Aufenthalt
Tracheotomie	0,386** (P)
PEG	0,364** (P)
Tumorgroße (T)	0,343** (K)
Sprechqualität	0,334** (K)
Neck Dissection	0,307** (P)
Laryngektomie	0,286** (P)
Tumorlokalisierung links	0,270** (P)
UICC Stadium	0,261** (K)
Tumorlokalisierung rechts	0,257** (P)
orale Hygiene	0,207** (P)
Therapie	0,207** (P)
Seite der Tumorlokalisierung	0,185** (P)
Lymphknotenstatus (N)	0,165** (K)
Hb-Level	0,163** (K)

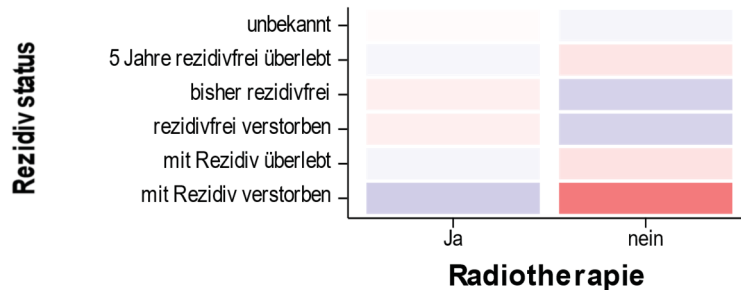
P = nach Pearson; K = nach Kendall

Tabelle 64: Korrelationen der Dauer des Krankenhausaufenthalts nach OP mit weiteren Parametern

### 5.4.3. Radiotherapie

Betrachtet man, ob die Radiotherapie im Zusammenhang mit dem Rezidivstatus erfolgte, so ergibt sich keine signifikante Korrelation. Es ist lediglich eine leichte Tendenz zu erkennen, dass Patienten mit Radiotherapie mit einem Rezidiv verstorben sind (Chi-Wert: 1,0) (vgl. Abbildung 41).

#### Korrelation der Radiotherapie mit dem Rezidivstatus (p-Wert = 0,1825)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

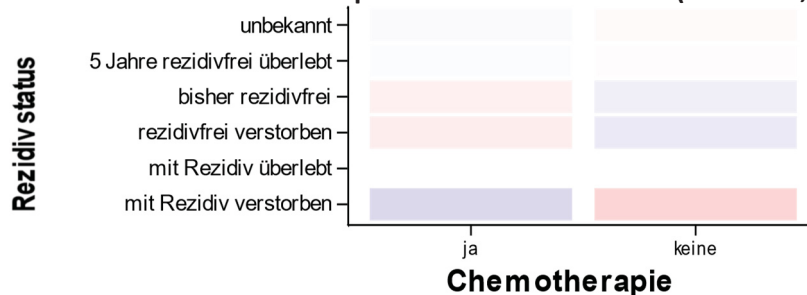
Abbildung 41: Korrelation der Radiotherapie mit dem Rezidivstatus

Der Zusammenhang zwischen einer Radiotherapie und dem HPV-Status wird in Kapitel 5.3.7 beschrieben. Zudem wird die Korrelation zur Xerostomie in Kapitel 5.7.4 betrachtet.

### 5.4.4. Chemotherapie

Die nicht-signifikante Korrelation zwischen einer Chemotherapie und dem Rezidivstatus zeigt keine relevanten Zusammenhänge (vgl. Abbildung 42).

#### Korrelation der Chemotherapie mit dem Rezidivstatus (P-Wert: 0,6679)

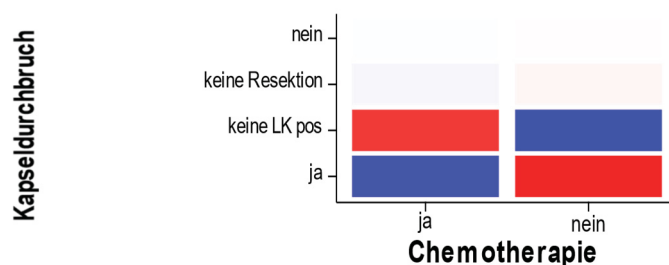


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 42: Korrelation der Chemotherapie mit dem Rezidivstatus

Bei der Betrachtung der Korrelationen zwischen einer Chemotherapie und einem Kapseldurchbruch des Lymphknotens konnte hingegen eine hohe Signifikanz bestimmt werden. So wurde bei Kapseldurchbrüchen vermehrt eine Chemotherapie eingesetzt (Chi-Wert: 4,1) (vgl. Abbildung 43).

#### Korrelation der Chemotherapie mit dem Kapseldurchbruch des Lymphknotens (p-Wert = 0,0006)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 43: Korrelation der Chemotherapie mit dem Kapseldurchbruch des Lymphknotens

Die Korrelation zwischen Chemotherapie und Tumorstadium wird in Kapitel 5.3.6 betrachtet.

## 5.5. Bewertung der Komorbidität

Die Komorbidität hat eine hohe Korrelation sowohl zum Gesamtüberleben als auch zum Rezidivstatus eines Patienten. So konnte für alle Komorbiditätsscores ein signifikanter Zusammenhang zum primären Outcome hergestellt werden (siehe Kapitel 5.1).

In Tabelle 65 sind die vier Prognoseindizes gegen die verschiedenen primären Outcomes aufgetragen. Alle vier Komorbiditätsindizes besitzen eine hohe Signifikanz gegenüber dem Rezidivstatus, dem Ein-Jahresüberleben und dem Fünf-Jahresüberleben. Die einzige Ausnahme ist der Zusammenhang zwischen KFI und Ein-Jahresüberleben, der lediglich ein Signifikanzniveau zu 95 % besitzt. Der in dieser Patientenkohorte geeignetste Test, um den Rezidivstatus abzuschätzen, ist der ACE-27 (0,266). Dieser besitzt auch eine hohe Korrelation zum Fünf-Jahresüberleben (0,273), jedoch ist hier der Zusammenhang zum KFI (0,287) noch stärker. Für die kurzfristigere Betrachtung korreliert der WUHNCI am stärksten mit dem Ein-Jahresüberleben (0,221).

	Rezidivstatus	Ein-Jahresüberleben	Fünf-Jahresüberleben
KFI	0,241** (P)	0,155* (P)	0,287** (P)
ACE-27	0,266** (P)	0,202** (P)	0,273** (P)
CCI	0,240** (P)	0,180** (P)	0,237** (P)
WUHNCI	0,238** (P)	0,221** (P)	0,272** (P)

P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 65: Korrelationsstärke der verschiedenen Komorbiditätsindizes zum Outcome im Vergleich

### 5.5.1. KFI (Kaplan-Feinstein-Index)

Je höher der KFI bei Krebspatienten ist, desto geringer ist der prozentuale Anteil der Überlebenden sowohl nach einem als auch nach fünf Jahren. Nach einem Jahr liegt das Gesamtüberleben für KFI 0 (83,8 %) und 1 (83,1 %) noch sehr nah beisammen. Nach fünf Jahren wird der Unterschied deutlicher. Bei KFI 0 haben 55,9 % der Patienten fünf Jahre überlebt, bei KFI 1 dagegen nur 32,4 %. Bei KFI 2 war das Ein-Jahresüberleben bereits knapp 10 % niedriger (73,9 %) und bei KFI 3 nochmals um fast 10 % geringer (64,5 %). Im Fünf-Jahresüberleben konnten ebenfalls etwa 10 % Abstände zwischen diesen KFI Einteilungen beobachtet werden (KFI 2: 25,0 % und KFI 3: 14,8 %) (vgl. Tabelle 66).

KFI	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
0	87	30,7 %	74	59	62	33	83,8 %	55,9 %
1	87	30,7 %	77	68	64	22	83,1 %	32,4 %
2	76	26,9 %	69	60	51	15	73,9 %	25,0 %
3	33	11,7 %	31	27	20	4	64,5 %	14,8 %
Korrelation 1-JÜ			-0,155* (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,287** (P)	

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson

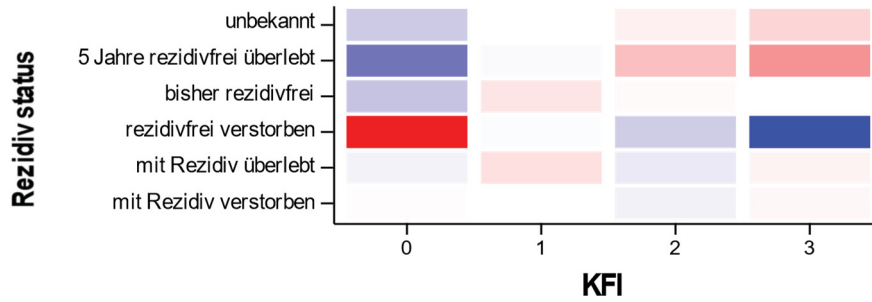
\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 66: Überleben in Abhängigkeit vom KFI (vgl. Kapitel 4.3.2)

In Abbildung 44 ist der KFI gegen den Rezidivstatus aufgetragen. Die Korrelation ist nicht signifikant. Dennoch ist insbesondere für den Status „rezidivfrei verstorben“ eine deutliche Tendenz von einer stark negativen Korrelation bei KFI 0 (Chi-Wert: -6,1) zu einer stark positiven Korrelation bei KFI 3 (Chi-Wert: 4,6) zu erkennen. Umgekehrt sieht dies bei dem Status „5 Jahre rezidivfrei überlebt“ aus (Chi-Wert zwischen 2,6 und -2,1) (vgl. Abbildung 44)



### Korrelation des KFI mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0702)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 44: Korrelation des KFI mit dem Rezidivstatus

Beim Auftragen des KFI und des Tumorstadium in die Gesamtüberlebensmatrix (vgl. Kapitel 4.3.4) ist eine klare Tendenz dahingehend zu erkennen, dass beide Faktoren, KFI und Stadium, auch unabhängig voneinander einen hohen Einfluss auf das Fünf-Jahresüberleben besitzen (vgl. Tabelle 67). Wenn der KFI den Wert 0 einnimmt, ist das Fünf-Jahresüberleben hoch. Vermutlich aufgrund der geringen Stichprobengröße für manche Kombinationen liegt kein streng proportionaler Zusammenhang vor, jedoch kann die Tendenz abgelesen werden, dass das Überleben sinkt, je höher das Stadium ist. Hervorzuheben ist, dass der Überlebenskoeffizient auch in Stadium 4a mit 0,46 und in Stadium 4b mit 0,5 bei KFI 0 relativ hoch ist und sogar eine Person mit Stadium 4c fünf Jahre überlebt hat. Schon bei geringer Komorbiditätslast von KFI 1 ist das Überleben deutlich herabgesetzt. Dies wird insbesondere bei den niedrigen Tumorstadien deutlich. Ab Stadium 2 liegt der Überlebenskoeffizient nur noch bei 0,43. Bei KFI 2 liegt der höchste Überlebenskoeffizient bei 0,44 und bei KFI 3 liegt der höchste Wert bei 0,29.

Fünf-Jahres- überleben		0		1		2		3	
		Überlebt	Gesamt	Überlebt	Gesamt	Überlebt	Gesamt	Überlebt	Gesamt
Stadium	KFI	0		1		2		3	
	1	2	3	5	9	4	13	0	2
		0,67		0,56		0,31		0	
	2	8	9	3	7	4	9	0	4
		0,89		0,43		0,44		0	
	3	9	12	5	14	3	9	2	7
		0,75		0,36		0,33		0,29	
4a	12	26	9	27	4	19	2	8	
	0,46		0,33		0,21		0,25		
4b	1	2	0	3	0	3	0	1	
	0,5		0		0		0		
4c	1	7	0	7	0	7	0	5	
	0,14		0		0		0		

Pro Kombination aus Stadium und Komorbiditätsindex werden folgenden Informationen gegeben (vgl. Kapitel 4.3.4):  
 oben links = Anzahl Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination, die mindestens fünf Jahre überlebt haben  
 oben rechts = Gesamtzahl der Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination  
 unten = Koeffizient der Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt haben (grün  $\geq 0,5$ ;  $0,5 >$  gelb  $\geq 0,2$ ; rot  $< 0,2$ )

Tabelle 67: KFI aufgetragen gegen die Tumorstadien

Neben den Korrelationen zum Outcome, besitzt der KFI hochsignifikante Korrelationen zu den anderen Komorbiditätsindizes, dem Vorkommen anderer Tumore und Präkanzerosen, dem Hb-Wert, der Therapieintention, dem Alter bei Erstdiagnose sowie einigen Therapieformen wie Laryngektomien oder der Gabe von Cisplatin (vgl. Tabelle 68).

Einflussgröße	Korrelation zum KFI
ACE 27	0,849** (S)
CCI	0,810** (S)
WUHNCI	0,689** (S)
Lymphknotenstatus (N) anderer HNO-Tumore	0,495* (S)
Vorkommen sonstiger Tumore	0,406** (P)
Fünf-Jahresüberleben	0,287** (P)
Rezidivstatus	0,241** (P)
Andere HNO-Tumore	0,227** (P)
Hb-Normbereich	0,221** (P)
Hb-Wert	0,206** (K)
Therapieintention	0,181** (P)
Laryngektomie	0,166** (P)
Cisplatin	0,162** (P)
Andere Präkanzerosen	0,157** (P)
Ein-Jahresüberleben	0,155* (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,151** (K)
5-FU	0,146* (P)
Rezidiv Primarius	0,137* (P)
UICC Stadium	0,119* (S)

P = nach Pearson; K = nach Kendall; S = nach Spearman

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 68: Korrelationsstärke des KFI zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

### 5.5.2. ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation 27)

Analog zum KFI kann beim ACE-27 ein deutlicher Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und ACE-27-Wert hergestellt werden. Diese Tendenz ist beim Fünf-Jahresüberleben stärker als beim Ein-Jahresüberleben. So ist das Ein-Jahresüberleben bei ACE-27 0 niedriger (82,8 %) als bei ACE-27 1 (88,6 %). Dies relativiert sich beim Fünf-Jahresüberleben, wo ACE-27 0 (54,9 %) einen deutlich höheren Wert besitzt als ACE-27 1 (34,8 %). Ansonsten ist der Score streng antiproportional. Je höher der ACE-27, desto geringer ist das Überleben. Bei ACE-27 2 liegt das Ein-Jahresüberleben bei 72,6 % und das Fünf-Jahresüberleben bei 29,4 %. Für ACE-27 3 liegen diese Werte bei 63,0 % und 16,3 % (vgl. Tabelle 69).

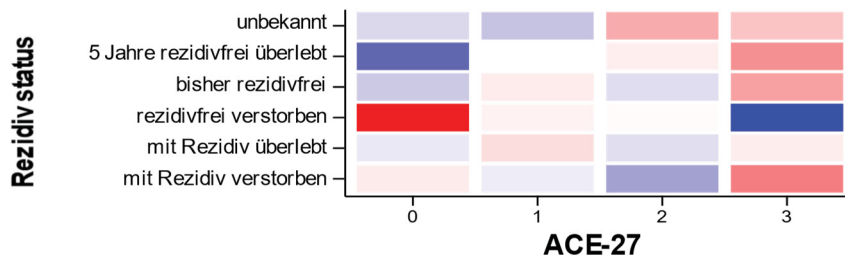
ACE-27	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
0	75	26,5 %	64	51	53	28	82,8 %	54,9 %
1	93	32,9 %	79	69	70	24	88,6 %	34,8 %
2	66	23,3 %	62	51	45	15	72,6 %	29,4 %
3	49	17,3 %	46	43	29	7	63,0 %	16,3 %
Korrelation 1-JÜ		-0,202** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,273** (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 69: Überleben in Abhängigkeit vom ACE-27 (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der Detailanalyse der Korrelation zwischen dem ACE-27 und dem Rezidivstatus zeigt insbesondere der Status ACE-27 0 eine starke negative Korrelation mit dem Status rezidivfrei verstorben (Chi-Wert: -5,0). Auf der anderen Seite korreliert ACE-27 3 stark positiv mit diesem Wert (Chi-Wert: 14,2) (vgl. Abbildung 45).

### Korrelation des ACE-27 mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0004)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 45: Korrelation des ACE-27 mit dem Rezidivstatus

Tabelle 66 setzt den ACE-27 ins Verhältnis zum Krebsstadium und zum Fünf-Jahresüberleben (vgl. Kapitel 4.3.4). Bei ACE-27 0 fällt auf, dass der Überlebenskoeffizient bis einschließlich Stadium 4a bei mindestens 0,5 und dabei stets über dem Wert aller höheren ACE-27-Werte liegt. Für ACE-27 1 und 2 sind die jeweiligen Überlebenskoeffizienten, außer für Stadium 3, vergleichbar. Für ACE-27 3 nimmt der Überlebenskoeffizient dagegen deutlich ab, wobei insbesondere der niedrige Überlebenskoeffizient bei Stadium 1 von lediglich 0,14 ins Auge fällt (vgl. Tabelle 50).

Fünf-Jahres-überleben		Überlebt		Gesamt		Überlebt		Gesamt		Überlebt		Gesamt	
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
ACE-27		0		1		2		3					
UICC Stadium	1	3	4	4	9	3	7	1	7	0,75	0,44	0,43	0,14
	2	6	7	5	11	3	6	1	5	0,86	0,45	0,5	0,2
	3	6	8	7	14	2	11	4	9	0,75	0,5	0,18	0,44
	4a	12	24	7	26	7	19	1	11	0,5	0,27	0,37	0,09
	4b	0	1	1	4	0	2	0	2	0	0,25	0	0
	4c	1	6	0	5	0	6	0	9	0,17	0	0	0

Pro Kombination aus Stadium und Komorbiditätsindex werden folgenden Informationen gegeben (vgl. Kapitel 4.3.4):  
 oben links = Anzahl Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination, die mindestens fünf Jahre überlebt haben  
 oben rechts = Gesamtzahl der Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination  
 unten = Koeffizient der Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt haben (grün  $\geq 0,5$ ;  $0,5 >$  gelb  $\geq 0,2$ ; rot  $< 0,2$ )

Abbildung 46: ACE-27 aufgetragen gegen die Tumorstadien

Analog zum KFI (vgl. Kapitel 5.5.1) besitzt der ACE-27 neben dem Outcome und den anderen Komorbiditätsindizes eine hochsignifikante Korrelationen für das Vorkommen anderer Tumore und Präkanzerosen, den Hb-Wert, die Therapieintention, das Alter bei Erstdiagnose sowie die Gabe von Cisplatin und 5-FU (vgl. Tabelle 70).

Einflussgröße	Korrelation zum ACE-27
KFI	0,849** (S)
CCI	0,770** (S)
WUHNCI	0,670** (S)
Fernmetastasen (M) anderer Tumore	0,501* (S)
Lymphknotenstatus (N) anderer HNO-Tumore	0,443* (S)
Tumorgröße (T) anderer Tumore	0,442* (S)
Vorkommen sonstiger Tumore	0,402** (P)
Hb-Normbereich	0,293** (P)
Fünf-Jahresüberleben	0,273** (P)
Rezidivstatus	0,266** (P)
Therapieintention	0,250** (P)
Hb-Level	0,235** (K)
Ein-Jahresüberleben	0,202** (P)
Vorkommen anderer Tumore	0,185** (P)
Andere Präkanzerosen	0,179** (P)
Cisplatin	0,161** (P)
5-FU	0,158** (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,153** (K)
Laryngektomie	0,145* (P)
Dauer der Radiotherapie	0,112* (K)

P = nach Pearson; K = nach Kendall; S = nach Spearman

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 70: Korrelationsstärke des ACE-27 zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

### 5.5.3. CCI (Charlson Comorbidity Index)

Für CCI 0 liegt das Ein-Jahresüberleben bei 85,2 % und das Fünf-Jahresüberleben bei 46,6 %. Bei CCI 1 liegen diese Werte bei 78,0 % bzw. 36,8 %. Bei einem CCI 2 ist das Ein-Jahresüberleben mit 80,0 % höher als bei CCI 1, das Fünf-Jahresüberleben jedoch mit 28,1 % deutlich geringer. Bei CCI 3 nimmt das Ein-Jahresüberleben weiter ab (68,2 %) und das Fünf-Jahresüberleben liegt bei nur noch 15,8 %. Für CCI 4 (17,6 %) und CCI 5 (33,3 %) steigt das Fünf-Jahresüberleben in dieser Kohorte wieder an. Ab CCI 6 liegt dieses schließlich bei 0 %. Zu beachten ist dabei, dass insbesondere für die höheren CCI-Werte die Stichprobengrößen relativ gering sind (vgl. Tabelle 71).

CCI	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
0	127	44,9 %	108	88	92	41	85,2 %	46,6 %
1	46	16,3 %	41	38	32	14	78,0 %	36,8 %
2	44	15,5 %	41	32	33	9	80,5 %	28,1 %
3	24	8,5 %	22	19	15	3	68,2 %	15,8 %
4	21	7,4 %	19	17	12	3	63,2 %	17,6 %
5	12	4,2 %	12	12	9	4	75,0 %	33,3 %
6	5	1,8 %	5	5	2	0	40,0 %	0,0 %
7	0	0,0 %	0	0	0	0	-	-
8	4	1,4 %	3	3	2	0	66,7 %	0,0 %
Korrelation 1-JÜ		-0,180** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,237** (P)		

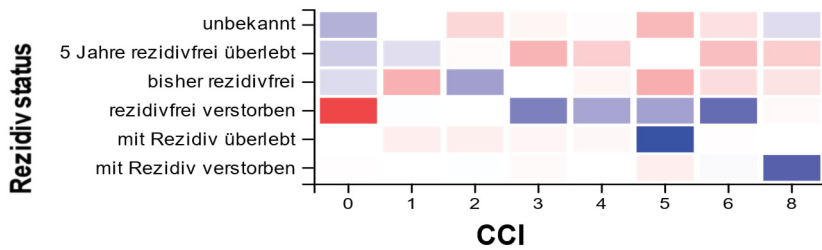
JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 71: Überleben in Abhängigkeit vom CCI (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der Korrelation CCI zum Rezidivstatus ergibt sich keine signifikanten Korrelationen, da die Zahl der möglichen Ausprägungen sehr hoch ist. Als Tendenz ist jedoch zu erkennen, dass der Status

„rezidivfrei verstorben“ negativ mit CCI 0 (Chi = -3,7) und positiv mit höheren CCI-Werten korreliert (Chi-Wert bis 2,8). Andersherum sieht dies für das fünfjährige rezidivfreie Überleben aus (vgl. Abbildung 47).

**Korrelation des CCI mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,1036)**



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 47: Korrelation des CCI mit dem Rezidivstatus

Für CCI 0 liegt der Überlebenskoeffizient bei Stadium 1 bis 3 zwischen 0,6 und 0,7. Für CCI 1 ist dieser für die drei Stadien jeweils etwas niedriger (zwischen 0,5 und 0,6). Ab CCI 2 sinkt der Überlebenskoeffizient – mit einer Ausnahme für CCI 2 und Stadium 2 – deutlich ab. In den höheren CCI-Werten gibt es aufgrund geringer Stichprobengröße verschiedene Ausreißer, aber insgesamt ist das Überleben gering. Es können aufgrund der wenigen Patienten mit hohem CCI Wert keine signifikanten Aussagen für diesen Wertebereich getroffen werden (vgl. Tabelle 72).

Fünf-Jahres-überleben		Ü		G		Ü		G		Ü		G		Ü		G		Ü		G	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8											
UICC Stadium	1	3	5	3	6	1	6	1	3	2	5	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		0,6	0,5	0,17	0,33	0,4	0,5	N/A	N/A	N/A											
	2	8	12	3	5	3	6	1	3	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		0,67	0,6	0,5	0,33	0	0	0	N/A	N/A											
	3	12	18	3	6	2	7	0	3	1	3	1	4	0	0	0	0	0	0	1	
		0,67	0,5	0,29	0	0,33	0,25	N/A	N/A	0											
	4a	16	41	5	15	3	8	1	6	0	4	2	4	0	2	0	0	0	0	0	
		0,39	0,33	0,38	0,17	0	0,5	0	N/A	N/A											
	4b	1	3	0	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		0,33	0	0	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0											
	4c	1	9	0	4	0	3	0	4	0	2	0	1	0	2	0	0	0	0	1	
		0,11	0	0	0	0	0	0	0	N/A	0										

Pro Kombination aus Stadium und Komorbiditätsindex werden folgenden Informationen gegeben (vgl. Kapitel 4.3.4):  
 oben links = Anzahl Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination, die mindestens fünf Jahre überlebt haben  
 oben rechts = Gesamtzahl der Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination  
 unten = Koeffizient der Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt haben (grün  $\geq 0,5$ ;  $0,5 >$  gelb  $\geq 0,2$ ; rot  $< 0,2$ ; N/A = keine Patienten mit der entsprechenden Kombination in der Studienkohorte)

Tabelle 72: CCI aufgetragen gegen die Tumorstadien

Bei der Auswertung der Korrelationen zu den weiteren Parameter hat sich gezeigt, dass der CCI insbesondere mit den anderen Komorbiditätsindizes, dem Vorkommen weiterer Tumore und Präkanzerosen, der Therapieintention, dem Hb-Wert, dem Vorkommen eines Primarius und einer Laryngektomie hochsignifikant korreliert (vgl. Tabelle 73).

Einflussgröße	Korrelation zum CCI
KFI	0,810** (S)
ACE 27	0,770** (S)
WUHNCI	0,770** (S)
Vorkommen sonstiger Tumore	0,495** (P)
Therapieintention	0,276** (P)
Hb-Normbereich	0,262** (P)
Andere Präkanzerosen	0,253** (P)
Rezidivstatus	0,240** (P)
Fünf-Jahresüberleben	0,237** (P)
Rezidiv Primarius	0,230** (P)
Vorkommen anderer Tumore	0,228** (P)
Hb-Level	0,219** (K)
Ein-Jahresüberleben	0,180** (P)
Laryngektomie	0,153** (P)
Cisplatin	0,140* (P)
Extrakapsulär	0,137* (P)
Zungenresektion	0,136* (S)
5-FU	0,136* (P)
Paclitaxel	0,133* (P)
Neck Dissection	0,125* (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,106* (K)

P = nach Pearson; K = nach Kendall; S = nach Spearman

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 73: Korrelationsstärke des CCI zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

#### 5.5.4. WUHNCI (Washington University Head and Neck Comorbidity Index)

Zwischen dem Gesamtüberleben und dem WUHNCI besteht eine hochsignifikante Korrelation, wobei insbesondere beim Fünf-Jahresüberleben eine klare Tendenz sichtbar ist. So liegt dieses bei WUHNCI 0 bei 43,5 % und bei WUHNCI 1 bei 37,2 %. Ab WUHNCI 2 ist das Fünf-Jahresüberleben deutlich reduziert auf 26,1 %. Bei WUHNCI 3 überlebte ebenso wie bei WUHNCI 6 und 7 kein Patient fünf Jahre. Bei WUHNCI 4 und 5 konnte jeweils ein Patient fünf Jahre überleben (je 11,1 %). Beim Ein-Jahresüberleben ist diese Tendenz nicht so deutlich. Das Ein-Jahresüberleben bei WUHNCI 0 (82,7 %) ist geringer als bei WUHNCI 1 (87,0 %). Erstaunlich ist, dass das Ein-Jahresüberleben bei WUHNCI 3 mit 77,8 % relativ hoch liegt, während das Fünf-Jahresüberleben hier 0 % beträgt (vgl. Tabelle 74).

WUHNCI	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
0	159	56,2 %	139	115	115	50	82,7 %	43,5 %
1	50	17,7 %	46	43	40	16	87,0 %	37,2 %
2	33	11,7 %	28	23	19	6	67,9 %	26,1 %
3	9	3,2 %	9	7	7	0	77,8 %	0,0 %
4	12	4,2 %	10	9	6	1	60,0 %	11,1 %
5	9	3,2 %	9	9	5	1	55,6 %	11,1 %
6	8	2,8 %	7	5	3	0	42,9 %	0,0 %
7	3	1,1 %	3	3	2	0	66,7 %	0,0 %
Korrelation 1-JÜ		-0,221** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,272** (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 74: Überleben in Abhängigkeit vom WUHNCI (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der Korrelation WUHNCI zum Rezidivstatus ergibt sich keine signifikante Korrelation. Als Tendenz ist zu erkennen, dass der Status „rezidivfrei verstorben“ negativ mit WUHNCI 0 (Chi = -3,6) korreliert und ab WUHNCI 2 positiv, wobei WUHNCI 7 die stärkste Korrelation besitzt (Chi = 3,6) (vgl. Abbildung 48).

**Korrelation des WUHNCI mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,1566)**

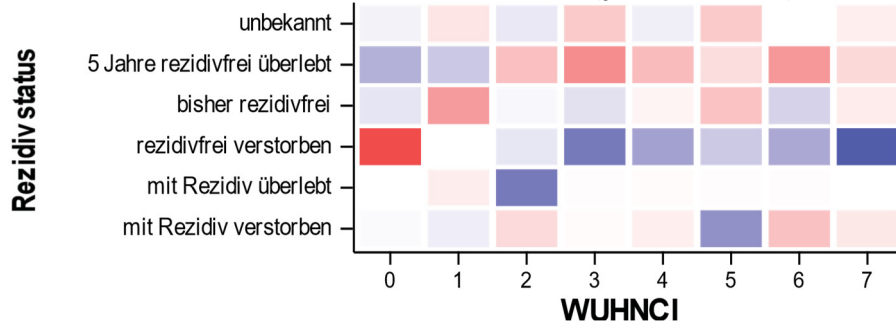


Abbildung 48: Korrelation des WUHNCI mit dem Rezidivstatus

Tabelle 75 zeigt das Fünf-Jahresüberleben der WUHNCI-Werte aufgetragen gegen die Stadien. Hierbei zeigen sich für niedrige WUHNCI-Werte sowie für niedrige Stadien gute Überlebenswerte. Auffällig ist, dass bei WUHNCI 0 (0,71) und 1 (0,63) der höchste Überlebenskoeffizienten jeweils in Stadium 2 erreicht wird. Ab WUHNCI 2 hat dann kein Patient mit Stadium 2 überlebt. Ab WUHNCI 3 ist das Gesamtüberleben insgesamt deutlich herabgesetzt.

5-Jahres-Überleben		Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G		
WUHNCI		0		1		2		3		4		5		6		7	
UICC Stadium	1	5	10	3	8	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		0,5		0,38		0,38		N/A		N/A		N/A		N/A		0	
	2	10	14	5	8	0	3	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
		0,71		0,63		0		N/A		0		0		N/A		N/A	
	3	14	21	4	7	0	4	0	2	0	2	1	3	0	2	0	1
		0,67		0,57		0		0		0		0,33		0		0	
	4a	19	54	4	13	3	5	0	2	1	2	0	3	0	0	0	1
0,35			0,31		0,6		0		0,5		0		N/A		0		
4b	1	4	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
	0,25		0		N/A		N/A		N/A		N/A		0		N/A		
4c	1	11	0	4	0	3	0	3	0	3	0	1	0	1	0	0	
	0,09		0		0		0		0		0		0		0	N/A	

Pro Kombination aus Stadium und Komorbiditätsindex werden folgenden Informationen gegeben (vgl. Kapitel 4.3.4):  
 oben links = Anzahl Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination, die mindestens fünf Jahre überlebt haben  
 oben rechts = Gesamtzahl der Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination  
 unten = Koeffizient der Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt haben (grün  $\geq 0,5$ ;  $0,5 >$  gelb  $\geq 0,2$ ; rot  $< 0,2$ ; N/A = keine Patienten mit der entsprechenden Kombination in der Studienkohorte)

Tabelle 75: WUHNCI aufgetragen gegen die Tumorstadien

Neben dem Outcome sind weitere hochsignifikante Korrelationen des WUHNCI die anderen Komorbiditätsindizes, das Vorkommen weiterer Tumore, der Hb-Wert, die Therapieintention, die Gabe von Cisplatin sowie das Alter bei Erstdiagnose (vgl. Tabelle 76).



Einflussgröße	Korrelation zum WUHNCI
CCI	0,770** (S)
KFI	0,689** (S)
ACE 27	0,670** (S)
Tumorgröße (T) anderer Tumore	0,412* (S)
Vorkommen sonstiger Tumore	0,332** (P)
Fünf-Jahresüberleben	0,272** (P)
Rezidivstatus	0,238** (P)
Ein-Jahresüberleben	0,221** (P)
Hb-Level	0,201** (K)
Therapieintention	0,197** (P)
Hb-Normbereich	0,194** (P)
Cisplatin	0,190** (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,180** (K)
Andere Präkanzerosen	0,148* (P)
5-FU	0,126* (P)
Vorkommen anderer HNO-Tumore	0,124* (P)

P = nach Pearson; K = nach Kendall; S = nach Spearman

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 76: Korrelationsstärke des WUHNCI zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

## 5.6. Multivariate Bewertung des primären Outcomes

In Kapitel 5.1 hat sich gezeigt, dass neben der Therapieintention insbesondere das Tumorstadium, das Alter sowie die Komorbiditäten hochsignifikant mit dem Outcome korrelieren. Daher wurden diese drei Parameter ausgewählt, um eine multivariate Betrachtung der Korrelationen zum Outcome vorzunehmen. Als Komorbiditätsindex wurde der ACE-27 ausgewählt, da in Kapitel 5.5 gezeigt werden konnte, dass dieser mit allen primären Outcomes hochsignifikant korreliert. Eine ausführlichere Begründung für die Wahl des ACE-27 befindet sich in Kapitel 6.3.5.6.

Ziel der multivariaten Analyse ist es, festzustellen, ob eine stratifizierte Kombination mehrerer Parameter zu einer Verbesserung der Korrelation mit dem Outcome führt und somit eine bessere Prognoseeinschätzung in Bezug auf das zu erwartende Outcome ermöglichen könnte.

Als erster Schritt der multivariaten Bewertung wurde eine neue Kennzahl entwickelt, anhand derer die drei Parameter zu einer Vergleichsgröße zusammengefasst werden können. Grundlage für diese Kennzahl ist die in Tabelle 77 dargestellte Bewertungsskala.

	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3
Alter	-	-	unter 50	-	50 bis 65	-	über 65
ACE-27	0	-	1	-	2	-	3
Stadium	0	1	2	3	4a	4b	4c

Tabelle 77: Einteilung für den SAC-Wert

Auf Basis dieser Skala konnten dann die in Kapitel 3 erhobenen Messwerte für jeden Patienten in einen Zahlenwert umgewandelt werden. Das Ergebnis ist somit eine neue Tabelle mit Werten zwischen 0 und 3 für die Parameter Alter, ACE-27 und Stadium.

Auf Basis dieser Werte wurden anschließend mehrere multivariate Kennzahlen erstellt, die die Kombination aus zwei der drei Kennzahlen abbilden sowie einer gewichteten und ungewichteten Kombination aller drei Kennzahlen. Um die jeweiligen Kennwerte zu ermitteln, wurden die relevanten Einzelwerte aufsummiert und durch die maximal zu erzielende Summe geteilt. Als Ergebnis liegt für jeden Patienten pro Kennzahl ein normierter Wert zwischen 0 und 1 vor. Zwei

Beispiele zur Berechnung der Kennzahlen werden in Tabelle 78 dargestellt. Die Abkürzung SAC steht dabei für die Kombination der drei Parameter Stadium, Alter und Comorbidity und wird auch im Folgenden für diese Kombination verwendet.

	Alter	Alter - Kennwert	ACE-27	ACE-27 - Kennwert	Stadium	Stadium - Kennwert	Index
Alter & ACE-27	62	2	3	3	-	-	$\frac{2+3}{6} = 0,83$
SAC	47	1	2	2	4a	2	$\frac{1+2+2}{9} = 0,55$

Tabelle 78: Beispiel Berechnung SAC

Für die so errechneten Werte wurde anschließend anhand von SPSS (vgl. Kapitel 4.2.1) die Korrelation nach Pearson (vgl. Kapitel 4.2.3) bestimmt. Diese können Tabelle 79 entnommen werden.

	Rezidivstatus	Ein-Jahresüberleben	Fünf-Jahresüberleben
Alter	0,252**	-0,211**	-0,245**
ACE-27	0,266**	-0,202**	-0,273**
Stadium	0,251**	-0,265**	-0,254**
Alter & ACE-27	0,335**	-0,233**	-0,311**
Alter & Stadium	0,344**	-0,293**	-0,317**
ACE-27 & Stadium	0,370**	-0,333**	-0,373**
SAC	0,421**	-0,343**	-0,398**
SAC (Alter doppelt gewichtet)	0,397**	-0,306**	-0,364**
SAC (ACE-27 doppelt gewichtet)	0,396**	-0,317**	-0,382**
SAC (Stadium doppelt gewichtet)	0,405**	-0,354**	-0,390**

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ )

Tabelle 79: Korrelation für Alter, ACE-27 und Stadium

Als Ergebnis zeigt sich für alle Kombinationen eine hochsignifikante Korrelation. Das beste Ergebnis wurde erzielt, wenn alle drei Parameter für die Bewertung herangezogen werden. Interessant ist, dass eine doppelte Gewichtung eines einzelnen Parameters für die Korrelation zum Rezidivstatus und zum Fünf-Jahresüberleben keinen positiven Effekt besitzt. Lediglich beim Ein-Jahresüberleben kann eine Verbesserung durch die stärkere Gewichtung des Stadiums erzielt werden.

Um die Zusammenhänge zu verdeutlichen, werden in Tabelle 80 und Tabelle 81 alle möglichen Kombinationen der einzelnen Ausprägungen der drei Parameter Alter bei Erstdiagnose, Stadium und ACE-27 gegen das Fünf-Jahresüberleben aufgetragen. In Tabelle 80 ist dabei das Fünf-Jahresüberleben nur prozentual angegeben, um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten.

ACE-27		0			1			2			3		
Alter		< 50	50 - 65	>65	< 50	50 - 65	> 65	< 50	50 - 65	> 65	< 50	50 - 65	> 65
Stadium	1	100%	N/A	50%	100%	33%	40%	0	N/A	50%	0	0	33%
	2	N/A	100%	75%	N/A	75%	29%	N/A	67%	33%	100%	0	0
	3	100%	50	100%	50%	80%	29%	100%	0	11%	50%	1	40%
	4a	0	59%	33%	0	31%	22%	0	57%	30%	N/A	25%	0
	4b	N/A	100%	0	50%	0	0	N/A	N/A	0	N/A	N/A	0
	4c	0	0	0	N/A	0	0	N/A	0	0	N/A	0	0

Pro Kombination aus Stadium, Alter und Komorbiditätsindex wird der prozentuale Anteil der Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination angegeben, die mindestens 5 Jahre überlebt haben (grün  $\geq 50\%$ ; gelb  $\geq 20\%$ ; rot  $< 20\%$ ; N/A = keine Patienten mit der entsprechenden Kombination in der Studienkohorte) (vgl. Kapitel 4.3.4)

Tabelle 80: ACE-27 aufgetragen gegen die Tumorstadien und das Alter in Abhängigkeit zum prozentualen Fünf-Jahresüberleben

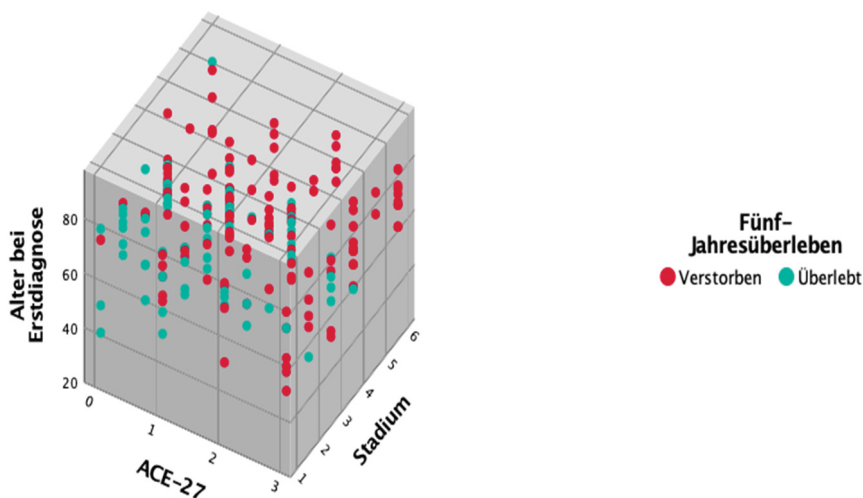
In Tabelle 81 ist in der Spalte „Ü“ die absolute Zahl der Überlebenden, und in Spalte „G“ die gesamte Zahl der Patienten mit dieser Attributskombination angegeben. Im Feld darunter wird stets der Koeffizient aus beiden Werten aufgetragen. Diese Darstellung ist etwas unübersichtlicher, bietet aber durch die weiteren Angaben einen höheren Informationsgehalt.

Fünf-Jahres-überleben		Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G	Ü	G				
ACE-27		0						1						2						3					
Alter		> 50		50 - 65		Ab 65		> 50		50 - 65		Ab 65		> 50		50 - 65		Ab 65		> 50		50 - 65		Ab 65	
Stadium	1	2	2	0	0	1	2	1	1	1	3	2	5	0	1	0	0	3	6	0	1	0	3	1	3
		1	N/A	0,5	1	0,33	0,4	0	N/A	0,5	0	0	0,33												
	2	0	0	3	3	3	4	0	0	3	4	2	7	0	0	2	3	1	3	1	1	0	2	0	2
		N/A	1	0,75	N/A	0,75	0,29	N/A	0,67	0,33	1	0	0												
	3	3	3	2	4	1	1	1	2	4	5	2	7	1	1	0	1	1	9	1	2	2	2	2	5
		1	0,5	1	0,5	0,8	0,29	1	0	0,11	0,5	1	0,4												
	4a	0	1	10	17	2	6	0	1	5	16	2	9	0	2	4	7	3	10	0	0	1	4	0	7
		0	0,59	0,33	0	0,31	0,22	0	0,57	0,3	N/A	0,25	0												
	4b	0	0	1	1	0	1	1	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
		N/A	1	0	0,5	0	0	N/A	N/A	0	N/A	N/A	0												
	4c	0	1	0	2	0	4	0	0	0	3	0	2	0	0	0	1	0	5	0	0	0	5	0	4
		0	0	0	N/A	0	0	N/A	0	0	N/A	0	0	N/A	0	0	N/A	0	0						

Pro Kombination aus Stadium, Alter und Komorbiditätsindex werden folgenden Informationen gegeben (vgl. Kapitel 4.3.4):  
 oben links = Anzahl Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination, die mindestens fünf Jahre überlebt haben  
 oben rechts = Gesamtzahl der Patienten mit der entsprechenden Parameterkombination  
 unten = Koeffizient der Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt haben (grün  $\geq 0,5$ ;  $0,5 > \text{gelb} \geq 0,2$ ; rot  $< 0,2$ ; N/A = keine Patienten mit der entsprechenden Kombination in der Studienkohorte)

Tabelle 81: ACE-27 aufgetragen gegen die Tumorstadien und das Alter in Abhängigkeit zum Fünf-Jahresüberleben

Abbildung 49 zeigt die Verteilung der einzelnen Parameter in einem dreidimensionalen Modell. Ein roter Punkt stellt dabei einen Patienten dar, der innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose verstorben ist. Ein grüner Punkt symbolisiert einen Patienten, der diesen Zeitraum überlebt hat. Auf der X-Achse wird der ACE-27-Wert eingetragen, auf der Y-Achse das Stadium, wobei Stadium 4a dem Wert 4, 4b dem Wert 5 und 4c dem Wert 6 entspricht, und auf der Z-Achse das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Bei der Verteilung der Punkte lässt sich beobachten, dass die Punkte unten links vermehrt grün sind, während oben rechts fast alle Punkte eine rote Farbe besitzen. Somit können in dieser Grafik die rechnerischen Erkenntnisse bestätigt werden.



Hinweis: Stadium 4a  $\triangleq$  4, 4b  $\triangleq$  5 und 4c  $\triangleq$  6

Abbildung 49: 3-D Darstellung der Verteilung des Fünf-Jahresüberleben gegenüber dem Alter bei Erstdiagnose, dem ACE-27 und dem Tumorstadium

## 5.7. Bewertung des sekundären Outcomes

Bei Betrachtung des sekundären Outcomes werden zunächst für die Outcomes Tracheotomie, PEG, Sprechqualität und Xerostomie die Einflussgrößen mit einer hohen Signifikanz ermittelt und anschließend die Zusammenhänge zu den primären Outcomes und den wichtigsten weiteren Parameter detaillierter beleuchtet.

### 5.7.1. Tracheotomie

Als erster sekundärer Outcome wurden die Korrelationen zur Tracheotomie ausgewertet. In Tabelle 82 sind die Parameter mit der stärksten Korrelation zu dem Vorliegen einer Tracheotomie aufgeführt.

Einflussgröße	Korrelation zur Tracheotomie
Tumorgröße (T) anderer HNO-Tumore	0,475** (P)
R-Klassifikation anderer HNO-Tumore	0,439* (P)
Sprechqualität	0,413** (P)
Dauer des stationären Aufenthaltes	0,386** (P)
Neck Dissection	0,255** (P)
PEG	0,214** (P)
Laryngektomie	0,208** (P)
OP	0,194** (P)
Therapie	0,170** (P)
HPV-Status	0,165* (P)
Tumorgröße (T)	0,147* (P)
weitere Resektionen	0,136* (P)
Radiotherapie	0,133* (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,130* (P)
Extrakapsuläres Lymphknotenwachstum	0,129* (P)

P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 82: Korrelationsstärke der Tracheotomie zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

In Tabelle 83 ist die Tracheotomieversorgung während der Behandlung im Vergleich zum Ein- und Fünf-Jahresüberleben aufgetragen. Die Patienten, die eine temporäre Tracheotomie erhielten, zeigen im Ein-Jahresüberleben einen sehr hohen Wert von 93,3 %. Patienten mit einer persistierenden Tracheotomie (74,1 %) und ohne Tracheotomie (77,3 %) haben im Vergleich deutlich geringe Werte. Auch im Fünf-Jahresüberleben zeigt die temporäre Tracheotomie den besten Outcome (56,0 %). Das schlechteste Fünf-Jahresüberleben hat die persistierende Tracheotomie (23,1 %). Patienten ohne Tracheotomie liegen dazwischen (35,0 %).

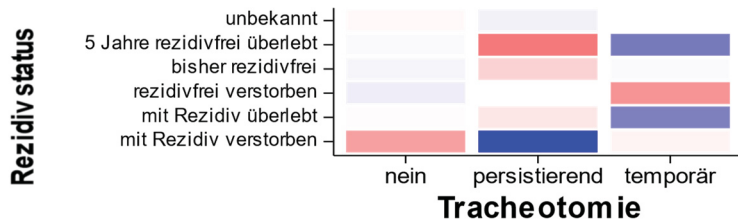
Tracheotomie	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
nein	182	64,3 %	163	137	126	48	77,3 %	35,0 %
persistierend	67	23,7 %	58	52	43	12	74,1 %	23,1 %
temporär	34	12,0 %	30	25	28	14	93,3 %	56,0 %
Korrelation 1-JÜ		0,084 (P)		Korrelation 5-JÜ		0,065 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 83: Überleben in Abhängigkeit von der Tracheotomieversorgung (vgl. Kapitel 4.3.2)

Bei der Detailanalyse des Rezidivstatus zeigt sich, dass Patienten mit persistierender Tracheotomie vermehrt mit Rezidiven versterben (Chi-Wert: 6,5). Eine temporäre Tracheotomie tendiert hingegen zum Überleben sowohl mit (Chi-Wert: 2,4) als auch ohne Rezidiv (Chi-Wert: 2,5) (vgl. Abbildung 50).

**Korrelation der Tracheotomieversorgung mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0234)**

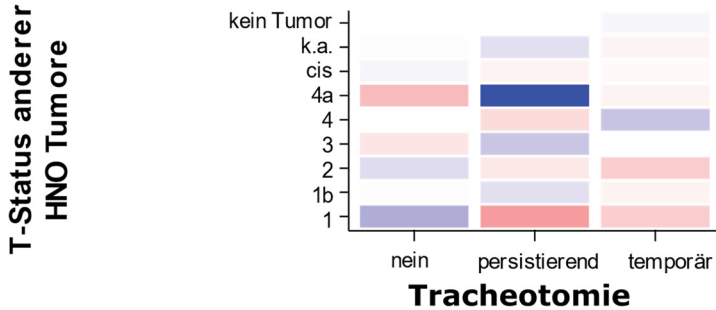


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 50: Korrelation der Tracheotomieversorgung mit dem Rezidivstatus

In Tabelle 82 wird deutlich, dass die Größe weiterer HNO-Tumore am stärksten mit dem Vorliegen einer Tracheotomie korreliert. In der Detailanalyse zeigt sich, dass insbesondere für T4a vermehrt Tracheotomien vorliegen (Chi = 4,9). Zu beachten ist, dass aufgrund der hohen Anzahl an Ausprägungen keine signifikante Korrelation für die Einzelwerte vorliegt (vgl. Abbildung 51).

**Korrelation der Tracheotomie mit dem T-Status anderer HNO-Tumore (p-Wert: 0,2745)**

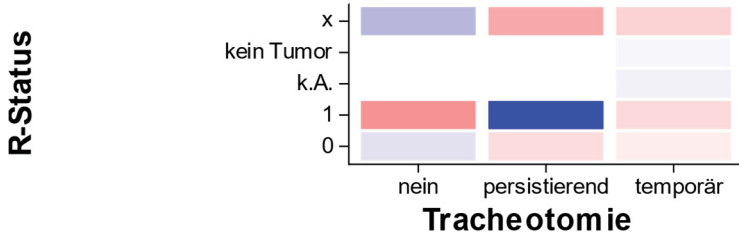


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 51: Korrelation der Tracheotomie mit dem T-Status anderer HNO-Tumore

Eine weitere relevante Größe ist der R-Status von anderen Tumoren. Hier korreliert der Status R1 signifikant mit dem Vorliegen einer persistierenden Tracheotomie (Chi = 4,9) (vgl. Abbildung 52).

**Korrelation der Tracheotomie mit dem R-Status anderer Tumore (p-Wert: 0,0227)**

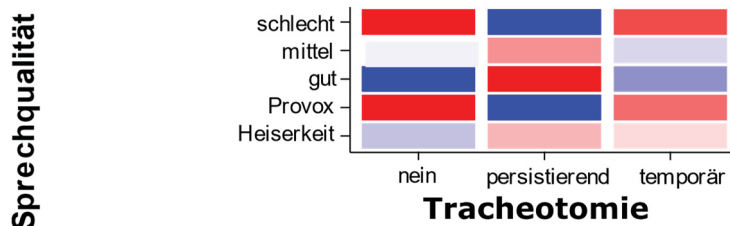


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 52: Korrelation der Tracheotomie mit dem R-Status anderer Tumore

Die drittstärkste Korrelation der Tracheotomie zeigte sich zur Sprechqualität. Wird ein Patient mit einer Provox-Prothese versorgt, so lag vermehrt eine persistierende Tracheotomie vor (Chi = 52,7). Zudem korreliert eine persistierende Tracheotomie mit schlechter Sprechqualität (Chi = 4,9). Die Sprechqualität wurde als gut bewertet, wenn keine Tracheotomie erforderlich war (Chi = 104,4) (vgl. Abbildung 53).

### Korrelation der Tracheotomie mit der Sprechqualität (p-Wert: 0,3649)

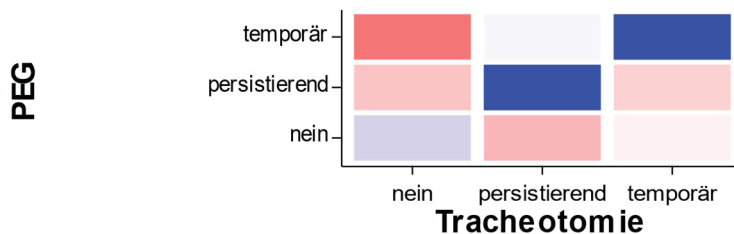


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 53: Korrelation der Tracheotomie mit der Sprechqualität

Ein weiterer starker Zusammenhang besteht zwischen Tracheotomie und PEG. Insbesondere korreliert eine persistierende PEG mit einer persistierenden Tracheotomie (Chi = 6,0). Wird die Tracheotomie hingegen nur temporär benötigt, gilt dies häufig auch für die PEG (Chi = 10,8) (vgl. Abbildung 54).

### Korrelation der Tracheotomie mit einer PEG (p-Wert: 0,1544)

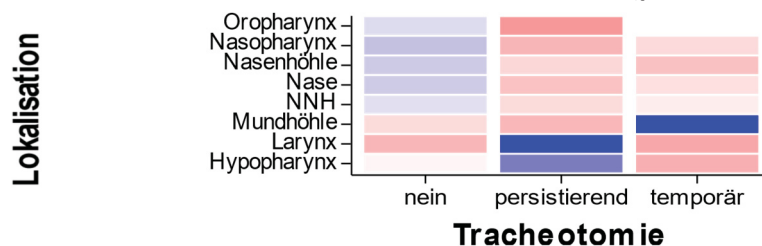


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 54: Korrelation der Tracheotomie mit einer PEG

Auch zwischen der Lokalisation eines Tumors und dem Vorliegen einer Tracheotomie zeigen sich deutliche Korrelationen. Larynxkarzinome und Hypopharynxkarzinome korrelieren stark mit einer persistierenden Versorgung durch die Tracheotomie (Chi-Wert: 8,2 bzw. 2,5). Mundhöhlenkarzinome zeigen hingegen einen starken Zusammenhang mit einer temporären Versorgung (Chi-Wert: 12,8). Alle übrigen Lokalisationen korrelieren negativ zur Tracheotomie (vgl. Abbildung 55).

### Korrelation der Tracheotomie mit der Lokalisation (p-Wert: 0,0001)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 55: Korrelation der Tracheotomie mit der Lokalisation

Die Korrelationen zwischen einer Tracheotomie und den postoperativen Komplikationen werden in Kapitel 5.4.2 beschrieben.

#### 5.7.2. PEG

Die perkutane endoskopische Gastrostomie ist bei Patienten erforderlich, die längere Zeit oral nicht ausreichend Nahrung zu sich nehmen können. Besonders stark korreliert das Attribut PEG mit der Dauer des stationären Aufenthalts nach einer Operation, dem Tracheotomiestatus, dem Auftreten von Rezidiven sowie dem Rezidivstatus.

Einflussgröße	Korrelation zur PEG
Dauer des stationären Aufenthalts	0,364** (P)
Tracheotomie	0,214** (P)
Rezidiv Primarius	0,197** (P)
Rezidivstatus	0,165** (P)
Orale Hygiene	0,165** (P)
Fünf-Jahresüberleben	0,161* (P)
Radiotherapie	0,159** (P)
Cisplatin	0,146* (P)
5-FU	0,140* (P)
Sprechqualität	0,132* (P)
Hb-Normbereich	0,130* (P)
Chemotherapie	0,120* (P)

P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 84: Korrelationsstärke der PEG zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

In Tabelle 85 ist das Überleben bezogen auf das Vorliegen einer PEG-Sonde dargestellt. Im Ein-Jahresüberleben unterscheiden sich eine temporäre Sondenversorgung (78,6 %) und keine Sondenversorgung (80,0 %) um lediglich 1,4 % zu Gunsten der Nichtversorgung. Das Vorliegen einer persistierenden PEG hat dagegen bereits im Ein-Jahresüberleben eine deutliche Reduktion der Lebenserwartung zur Folge (71,4 %). Wurde keine Sonde benötigt, liegt das Fünf-Jahresüberleben bei 39,3 %, bei einer temporären Sonde bei 21,4 % und bei einer persistierenden Situation bei 18,9 %.

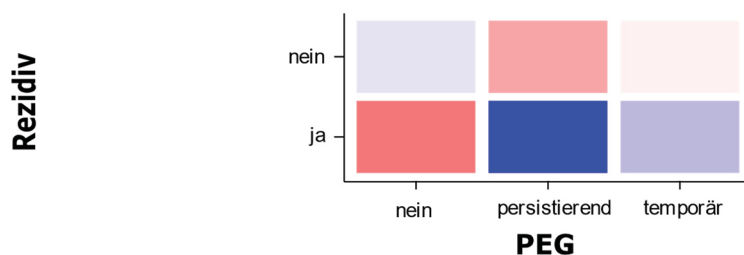
PEG	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
nein	222	78,4 %	195	163	156	64	80,0 %	39,3 %
persistierend	43	15,2 %	42	37	30	7	71,4 %	18,9 %
temporär	18	6,4 %	14	14	11	3	78,6 %	21,4 %
Korrelation 1-JÜ		-0,055 (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,161* (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson; \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 85: Überleben in Abhängigkeit von der Versorgung mit einer PEG (vgl. Kapitel 4.3.2)

In der vorliegenden Patientenkohorte konnte eine hohe Korrelation zwischen einem Rezidiv und dem Vorliegen einer PEG ermittelt werden. Insbesondere das Vorliegen einer persistierenden PEG korreliert stark mit dem Vorhandensein eines Rezidivs (Chi-Wert: 8,6). Andererseits zeigen die beiden Parameter kein Rezidiv und keine PEG einen leichten Zusammenhang (Chi-Wert: 0,5) (vgl. Abbildung 56).

#### Korrelation des PEG-Status mit dem Vorliegen von Rezidiven (p-Wert: 0,0005)



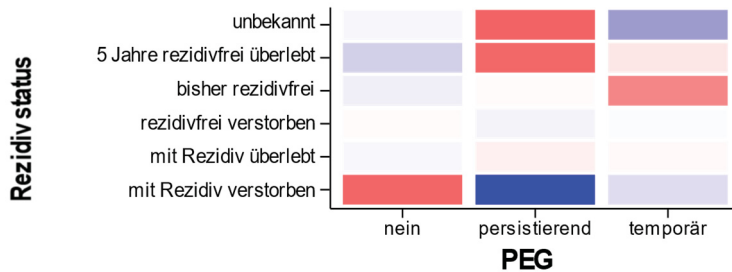
Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 56: Korrelation des PEG-Status mit dem Vorliegen von Rezidiven



Auch zwischen dem Rezidivstatus und der PEG-Versorgung besteht eine hoch signifikante Korrelation. Patienten mit einer persistierenden PEG sind vermehrt mit Rezidiv gestorben (Chi-Wert: 11,6) und haben selten fünf Jahre rezidivfrei überlebt (Chi-Wert: -3,0). Patienten ohne PEG sind in der vorliegenden Studie seltener mit Rezidiv verstorben (Chi-Wert: -3,0), während eine temporäre PEG negativ mit der bisherigen Rezidivfreiheit korreliert (Chi-Wert: -2,4) (vgl. Abbildung 57).

#### Korrelation des PEG-Status mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0015)

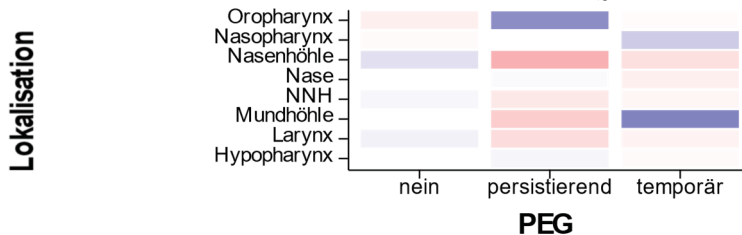


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 57: Korrelation des PEG-Status mit dem Rezidivstatus

Bei der Detailbetrachtung der Korrelation zwischen PEG und Lokalisation ist eine Tendenz dahingehend zu erkennen, dass persistierende PEG bei Oropharynxkarzinomen Anwendung finden (Chi-Wert: 2,2). Temporäre PEG korrelieren dagegen leicht mit den Lokalisationen Mundhöhle (Chi-Wert: 2,3) und Nasopharynx (Chi-Wert: 1,0), während die anderen Lokalisationen dazu tendieren, dass keine PEG eingesetzt werden muss (vgl. Abbildung 58).

#### Korrelation des PEG-Status mit der Lokalisation (p-Wert: 0,5692)

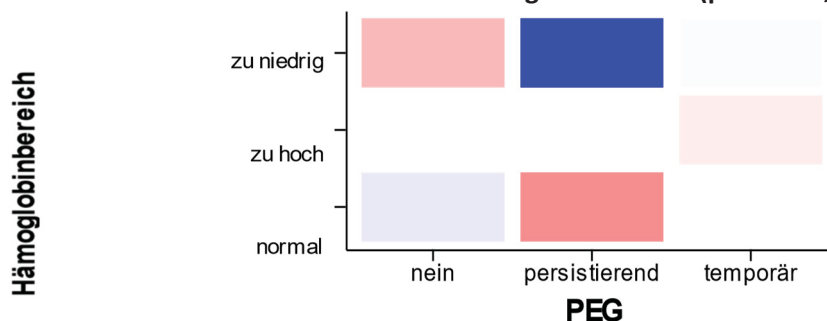


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 58: Korrelation des PEG-Status mit der Lokalisation

Gegenüber dem Hämoglobinbereich besitzt der Parameter PEG eine signifikante Korrelation. Hier zeigte sich insbesondere, dass Patienten, denen eine persistierende PEG-Sonde gelegt wurde, im Aufnahmelaor einen erniedrigten Hb-Wert aufwiesen (Chi-Wert: 6,3) (vgl. Abbildung 59).

#### Korrelation des PEG-Status mit dem Hämoglobinbereich (p-Wert: 0,0300)

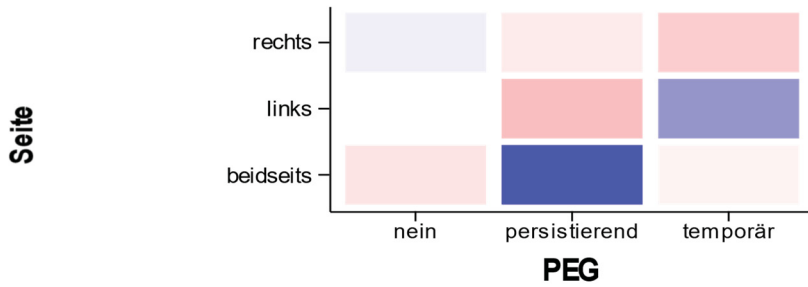


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 59: Korrelation des PEG-Status mit dem Hämoglobinbereich

Eine weitere signifikante Korrelation besteht zwischen PEG und der vom Tumor betroffenen Seite. Vor allem bei mittellinienüberschreitenden Tumoren ist eine persistierende PEG-Versorgung notwendig (Chi-Wert: 3,9) (vgl. Abbildung 60).

**Korrelation des PEG-Status mit der vom Krebs betroffenen Seite (p-Wert: 0,0495)**



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 60: Korrelation des PEG-Status mit der vom Krebs betroffenen Seite

Die Korrelationen zwischen einer PEG und einer Tracheotomie werden in Kapitel 5.7.1 beschrieben.

**5.7.3. Sprechqualität**

Die Sprechqualität korreliert insbesondere mit dem Vorliegen von weiteren Tumoren (L, R und T anderer HNO-Tumore), dem Vorliegen einer Laryngektomie und einer Tracheotomie, der Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus sowie der Tumorgöße (vgl. Tabelle 86).

Einflussgröße	Korrelation zur Sprechqualität
Lymphgefäßinvasion (L) anderer HNO-Tumore	0,672** (S)
R-Klassifikation anderer HNO-Tumore	0,607** (S)
Laryngektomie	0,424** (P)
Tracheotomie	0,413** (P)
Tumorgöße (T) anderer HNO-Tumore	0,370* (S)
Dauer Aufenthalt	0,334** (K)
Tumorgöße (T)	0,242** (S)
Neck Dissection	0,225** (P)
postoperative Komplikation	0,207** (P)
UICC Stadium	0,190** (S)
5-FU	0,185** (P)
Alkoholkonsum	0,181** (S)
Therapie	0,181** (P)
Rezidiv Primarius	0,169** (P)
Extrakapsulär	0,146* (P)
Seite	0,136* (P)
Gläser pro Tag	0,136* (K)
PEG	0,132* (P)
Cisplatin	0,131* (P)
OP	0,120* (P)

P = nach Pearson; K = nach Kendall; S = nach Spearman

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 86: Korrelationsstärke der Sprechqualität zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

Patienten mit einer guten Sprechqualität erreichen ein Ein-Jahresüberleben von 78,8 % und ein Fünf-Jahresüberleben von 36,8 %. Wurde die Sprechqualität als schlecht eingeordnet, so wirkte sich dies massiv auf das Gesamtüberleben aus. Nach einem Jahr lebten noch 64,1 % und nach fünf Jahren 13,5 % der Patienten. Das höchste Fünf-Jahresüberleben besaßen Patienten mit einer Provoxsprachkanüle (47,4 %). Zudem zeigt die mittlere Sprechqualität, zu der in dieser Auswertung auch die Heiserkeit gezählt wurde, mit 100 % bzw. 66,7 % ein besseres Gesamtüberleben als eine gute Einstufung bei jedoch geringer Stichprobengröße (vgl. Tabelle 87).

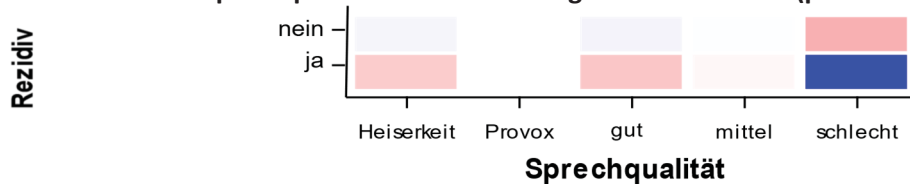
Sprechqualität	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
gut	199	70,3 %	179	152	141	56	78,8 %	36,8 %
Mittel / Heiserkeit	15	5,3 %	8	6	8	4	100 %	66,7 %
Provox	24	8,5 %	20	19	19	9	95,0 %	47,4 %
schlecht	45	15,9 %	44	37	29	5	64,1 %	13,5 %
Korrelation 1-JÜ		-0,061 (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,126 (P)		

JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson (keine signifikante Korrelation)

Tabelle 87: Überleben in Abhängigkeit von der Sprechqualität (vgl. Kapitel 4.3.2)

Eine besonders hohe Korrelation zeigte sich zwischen einer schlechten Sprechqualität und der Rezidivbildung (Chi-Wert: 7,6). Auf der anderen Seite liegt eine negative Korrelation zwischen dem Vorliegen eines Rezidivs und einer guten Sprechqualität (Chi-Wert: 1,1) bzw. einer Heiserkeit (Chi-Wert: 1,0) vor (vgl. Abbildung 61).

#### Korrelation der Sprechqualität mit dem Vorliegen von Rezidiven (p-Wert: 0,0188)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 61: Korrelation der Sprechqualität mit dem Vorliegen von Rezidiven

Die Korrelationen zwischen der Sprechqualität und den postoperativen Komplikationen (vgl. Kapitel 5.4.2) bzw. dem Vorliegen einer Tracheotomie (vgl. Kapitel 5.7.1) werden in dem jeweiligen Kapitel der anderen Einflussgröße beschrieben.

#### 5.7.4. Xerostomie

Xerostomie oder Mundtrockenheit korreliert insbesondere mit der Radiotherapie. Zudem kann eine hochsignifikante Korrelation u.a. zur Rezidivbildung und zum kurzfristigen Überleben beobachtet werden (vgl. Tabelle 88).

Einflussgröße	Korrelation zur Xerostomie
Radiotherapie	0,354** (P)
Lymphgefäßinvasion (L)	0,210** (P)
Zungenresektion	0,197** (P)
Rezidivstatus	0,194** (P)
Ein-Jahresüberleben	0,192** (P)
weitere Resektionen	0,190** (P)
Alter bei Erstdiagnose	0,183** (P)
Radiatio in Gray	0,169* (P)
Cisplatin	0,164** (P)
Chemotherapie	0,161** (P)
Fünf-Jahresüberleben	0,159* (P)
andere HNO-Tumore	0,143* (P)
5-FU	0,142* (P)
Nikotinkonsum	0,137* (P)
Lymphknotenstatus (N)	0,130* (P)
Fernmetastasen (M)	0,120* (P)

P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 88: Korrelationsstärke der Xerostomie zu diversen Parametern (vgl. Kapitel 4.3.1)

Die von Patienten häufig als quälend empfundene Mundtrockenheit oder Xerostomie besitzt eine signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben. Liegt Xerostomie vor, so zeigt sich ein relativer Vorteil im Ein-Jahresüberleben von 16,6 % und im Fünf-Jahresüberleben von 18,7 % (vgl. Tabelle 89).

Xerostomie	Absolut	Prozentual	Basis 1 Jahr	Basis 5 Jahre	1-JÜ	5-JÜ	1-JÜ %	5-JÜ %
ja	71	25,1 %	65	53	59	26	90,8 %	49,1 %
nein	212	74,9 %	186	161	138	49	74,2 %	30,4 %
Korrelation 1-JÜ		-0,192** (P)		Korrelation 5-JÜ		-0,159* (P)		

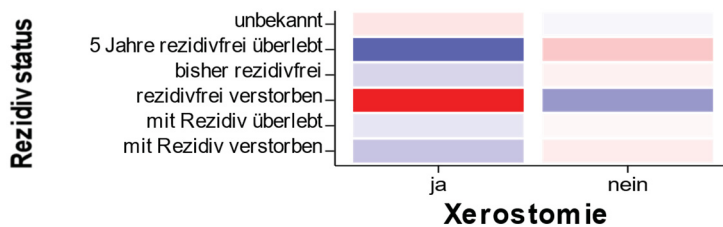
JÜ = Jahresüberleben; P = nach Pearson

\*\* = hochsignifikante Korrelation ( $\alpha \leq 0,01$ ); \* signifikante Korrelation ( $0,01 < \alpha \leq 0,05$ )

Tabelle 89: Überleben in Abhängigkeit von Xerostomie (vgl. Kapitel 4.3.2)

Abbildung 62 trägt die verschiedenen Rezidivstatus in Abhängigkeit zum Auftreten von Xerostomie auf. Wenn eine Xerostomie vorliegt, korreliert dies negativ zum Status „rezidivfrei verstorben“ (Chi-Wert: -5,8) und positiv mit dem rezidivfreien Fünf-Jahresüberleben (Chi-Wert: 3,2).

#### Korrelation der Xerostomie mit dem Rezidivstatus (p-Wert: 0,0071)

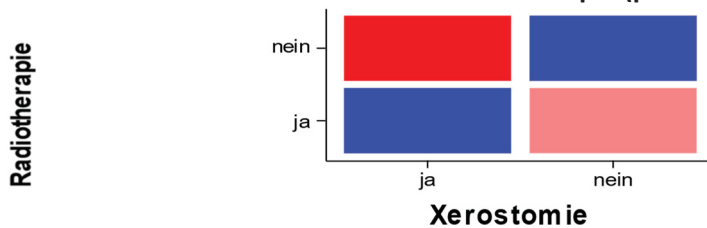


Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 62: Korrelation der Xerostomie mit dem Rezidivstatus

Abbildung 63 zeigt, dass in der untersuchten Patientenkohorte Xerostomie häufig bei einer Radiotherapie vorliegt (Chi-Wert: 7,2). So lag in der Studiengruppe eine Xerostomie ausschließlich bei Patienten vor, die als primäre oder adjuvante Therapie eine Bestrahlung erhalten haben.

#### Korrelation der Xerostomie mit einer Radiotherapie (p-Wert: 0,0000)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 63: Korrelation der Xerostomie mit einer Radiotherapie

Von den 71 Patienten, die eine Xerostomie aufwiesen, wurden 67 Patienten mit mindestens 60 Gy bestrahlt. Von der gesamten Patientenkohorte mit bekanntem Fünf-Jahresüberleben (214 Patienten) haben 75 Patienten fünf Jahre überlebt. Dies entspricht etwa einem Drittel der Patienten. Bei den 53 Patienten mit Xerostomie lag dieser Anteil bei fast 50 % (vgl. Abbildung 64).

### Fünf-Jahresüberleben allgemein und mit Xerostomie

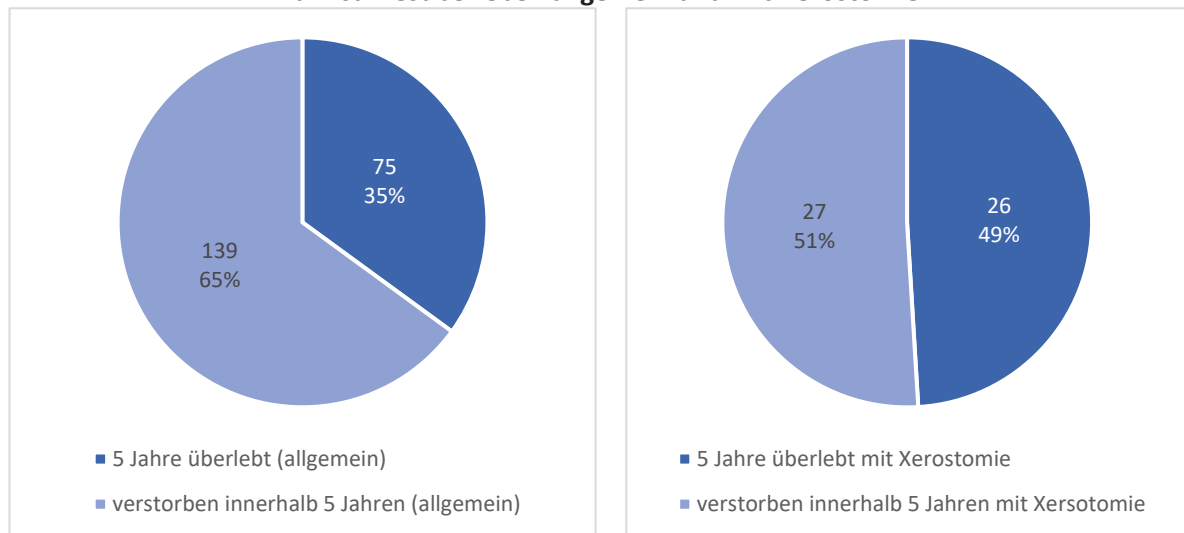


Abbildung 64: Vergleich des Fünf-Jahresüberlebens allgemein und mit Xerostomie

## 6. Diskussion

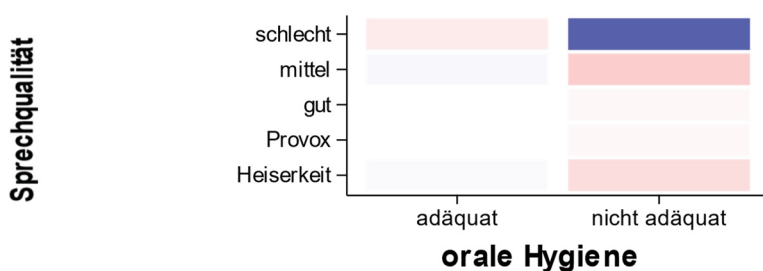
Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse aus den Kapiteln 3 bis 5 diskutiert. Dies umfasst insbesondere eine Bewertung des Vorgehens bei der Datenerhebung und der statistischen Auswertung sowie eine Diskussion der Ergebnisse der Auswertung. Besonderheiten, die nur für einzelne Parameter gelten, werden dabei in einzelnen Unterkapiteln diskutiert.

### 6.1. Diskussion der Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv aus Patientenakten erhoben. Zur Datenerhebung konnte auf standardisierte Aufnahmebögen der Universitätsklinik Düsseldorf zugegriffen werden, die unter anderem patientenbezogene Daten wie Vorerkrankungen, Familienanamnese, Medikamente und Alkohol- und Nikotinmissbrauch sowie klinische Angaben zur Symptomatik der Erkrankung und zu Operationen und Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich sowie allgemeine Informationen über den Gesundheitszustand und die soziale Anamnese enthielten. Da die Aufnahmeuntersuchungen von verschiedenen Untersuchern durchgeführt wurden, enthalten diese eine untersucherabhängige Varianz bei der Dokumentation. Zudem stand zum Zeitpunkt der Untersuchungen noch nicht fest, dass die Untersuchungsergebnisse in einer Studie aufgearbeitet werden, weshalb die Daten nicht nach einem spezifischen Studienprotokoll erhoben wurden.

Hieraus können Verzerrungen bei der Auswertung der Daten entstehen. Diese werden im Folgenden kurz am Beispiel der oralen Hygiene sowie Sprechqualität beschrieben. In der statistischen Auswertung zeigte sich, dass die beiden Ausprägungen nicht adäquate orale Hygiene und schlechte Sprechqualität miteinander korrelieren (vgl. Abbildung 65). Diese beiden Parameter wurden teilweise sehr sorgfältig dokumentiert, teilweise lagen jedoch auch keine Angaben vor (vgl. Kapitel 3.3.3). Dies könnte unter anderem damit in Zusammenhang gebracht werden, dass der Status der oralen Hygiene nur dann dokumentiert wurde, wenn eine schlechte Sprechqualität vorlag. In diesem Fall würden nicht die beiden Parameter miteinander korrelieren, sondern das Vorgehen bei der Dokumentation.

#### Korrelation der oralen Hygiene mit der Sprechqualität (p-Wert: 0,2025)



Rot markiert in steigender Farbintensität eine negative Korrelation, Blau markiert in steigender Farbintensität eine positive Korrelation (vgl. Kapitel 4.3.3)

Abbildung 65: Korrelation der oralen Hygiene mit der Sprechqualität

Eine weitere Ungenauigkeit ist, dass der Status der oralen Hygiene subjektiv ist. Je älter Patienten sind, desto wahrscheinlicher sind Kariesbefall und Zahnverlust. Der Untersucher muss also anhand verschiedener Faktoren individuell bewerten, ob die orale Hygiene unter den gegebenen Rahmenbedingungen als adäquat klassifiziert werden kann. Ein einheitlicher Standard für die Einstufung wurde nicht angewendet. Gleiches gilt für die Sprechqualität. Die Einteilung erfolgte nicht systematisch und wurde ausschließlich bei Sprechdefiziten vorgenommen. Wenn keine Bemerkung vorlag, wurde in dieser Studie daher eine gute Sprechqualität angenommen. Eventuell erschien eine mittlere Sprechqualität dem Untersucher aber nicht relevant und wurde daher nicht dokumentiert. Ein Anzeichen dafür, dass die Dokumentation für diesen Parameter unvollständig war, liefert der bessere Outcome der Patienten mit mittlerer Sprechqualität (vgl. Kapitel 5.7.3). Daher sind die vorliegenden Ergebnisse zur Qualität des Sprechens – insbesondere die Differenzierung zwischen

guter und mittlerer Sprechqualität – nur bedingt aussagekräftig und müssen vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen interpretiert werden. Analog gilt dies für alle Parameter, die nicht auf Basis objektiver Kriterien erhoben werden können.

Positiv ist an der Datenerhebung hervorzuheben, dass die Erfassung und Interpretation aller retrospektiv erhobenen Daten und die Bewertung der verschiedenen Komorbiditätsscores von einer Person durchgeführt wurde. Zudem sind alle Daten anhand von standardisierten Formularen der Universitätsklinik Düsseldorf erhoben worden, wodurch eine hohe Interrater-Validität entsteht.

#### 6.1.1. Outcome

Bei der Erhebung der Sterbedaten konnte bei den städtischen Meldeämtern nur angefragt werden, ob eine Person lebt, unbekannt verzogen oder verstorben ist. Informationen über die Todesursache oder den neuen Wohnort einer Person konnten dagegen nicht abgefragt werden. Aus diesem Grund wurde für ca. 10 % der Patienten kein Fünf-Jahresüberleben ermittelt (vgl. Kapitel 3.2). Diese Patienten gelten als lost-to-follow-up und wurden in den entsprechenden Analysen nicht berücksichtigt. Wegen der fehlenden Informationen zur Todesursache konnte im Zuge dieser Studie zudem nicht abgeschätzt werden, ob der Tumor oder eine der erhobenen Komorbiditäten zum Tod führten oder ob das Versterben unabhängig von den erhobenen Daten ist. Daher muss der Outcome der Patienten unabhängig von der Todesursache ausgewertet und interpretiert werden.

Analog konnten bei der Ermittlung des Rezidivstatus nur diejenigen Rezidive erfasst und bewertet werden, die entsprechend dokumentiert wurden. Dies umfasst die Rezidive, die in der Universitätsklinik in Düsseldorf therapiert oder über die Informationen an die Universitätsklinik weitergeleitet wurden. Ein Patient, dessen Rezidiv nicht behandelt wurde oder über dessen Rezidivbehandlung die Universitätsklinik nicht informiert wurde, ging dagegen als rezidivfrei in die Auswertung ein.

#### 6.1.2. Alkohol

Die Erfassung des Alkoholkonsums birgt verschiedene Probleme. Der zentrale Bewertungsparameter war die durchschnittlich konsumierte Alkoholmenge, die in Gläsern pro Tag näherungsweise dokumentiert wurde (vgl. Kapitel 3.4.4). Dieses Verfahren ist üblich und in der Literatur vielfach angewandt (Bagnardi, Rota<sup>19</sup>, Islami, Tramacere<sup>21</sup>). Ausschlaggebend für das gesundheitsgefährdende Potential ist jedoch nicht nur die reine Alkoholmenge, sondern auch die Form des Konsums. So gelten gerade hochprozentiger Alkohol und das sogenannte „Bingedrinking“ als sehr schädlich und stehen im Verdacht, Kopf-Hals-Krebs auszulösen (van Monsjou, Wreesmann<sup>94</sup>, Saad, Kuo<sup>95</sup>). Diese Parameter wurden jedoch nicht gesondert dokumentiert und konnten somit nicht ausgewertet werden.

Alkoholabusus ist zudem mit einer starken sozialen Stigmatisierung verbunden. Daher ist fraglich, ob alle Patienten im Arzt-Patienten-Gespräch wahrheitsgemäß antworten. In der Praxis neigen Patienten dazu, einen zu geringen Konsum zu benennen. Da sich der Arzt mangels anderweitiger Nachprüfbarkeit nur auf die Angaben des Patienten verlassen kann, sind die in Kapitel 3.4.4 dargestellten Alkoholkonsumwerte vermutlich teilweise niedriger als der reale Konsum. Zu erwähnen ist, dass dies auch für andere Studien gilt, weshalb es beim Vergleich von Studien nur zu einer geringen Verzerrung kommt.

#### 6.1.3. TNM-Klassifikation

Im Zuge der Datenaufnahme erfolgte die Einstufung der TNM-Klassifikation stets auf Basis der aktuellen Auflage. Daher wurde für den ersten Teil der Patientenkohorte die 6. Auflage und für den zweiten Teil die 7. Auflage genutzt. Da zwischen diesen beiden Auflagen nur kleine Anpassungen an den Definitionen einzelner T- und N-Kategorien der TNM-Klassifizierung von Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Oro- und Hypopharynx erfolgten, sollten die in Kapitel 3.5.2 erfassten Daten zur TNM-Klassifikation dennoch konsistent sein (Wittekind<sup>43</sup>).



Die 2017 erschienene 8. Auflage der TNM-Klassifikation, die relevante Neuerungen zur Einstufung von Plattenepithelkarzinomen enthält, wurde im Rahmen dieser Studie nicht genutzt. Entsprechend wurde die Unterscheidung von Tumoren des Oropharynx in p16-positive und p16-negative Tumore im Rahmen der Datenerhebung nicht berücksichtigt. In dieser Studie hat sich jedoch gezeigt, dass der HPV-Status ein relevanter Wert für die Bildung eines Karzinoms sowie dessen Outcome darstellt, weshalb die Unterscheidung in der Stadienbestimmung zwischen p16-positiven und p16-negativen Karzinomen eine interessante Entwicklung darstellt (vgl. Kapitel 6.3.3.7).

#### 6.1.4. Komorbiditätsindizes

Die Bewertung der Komorbiditätsindizes erfolgte nicht durch den untersuchenden Arzt, sondern retrospektiv auf Basis des Aufnahmebogens. Entsprechend konnten nur diejenigen Komorbiditäten berücksichtigt werden, die in den Aufnahmebögen dokumentiert waren. Wenn bei der Aufnahme eines Patienten für die Einstufung der Komorbidität relevante Vorerkrankungen fehlten, war es nicht möglich, diese durch weitere Tests oder Nachfragen zu spezifizieren.

Dies galt auch, wenn unklare Angaben über die Schwere einer Vorerkrankung vorlagen. Zur Wahrung der Konsistenz wurde daher für die Berechnung des Komorbiditätsindizes, sofern nicht anders angegeben, stets die leichtere Ausprägung einer Vorerkrankung angenommen. Entsprechend sind die Einstufungen in die Komorbiditätsindizes tendenziell zu niedrig.

## 6.2. Diskussion der statistischen Auswertung

Ziel der in dieser Studie eingesetzten Statistik ist die Beschreibung von Korrelationen. Aussagen über Ursache-Wirkung-Beziehungen können auf Basis dieser Werte nicht getroffen werden. Auch können Parameter miteinander korrelieren, müssen aber deswegen nicht zwangsläufig in einem Zusammenhang zueinander stehen. Ein Beispiel hierfür ist die Korrelation zwischen der Intention der Therapie und dem Gesamtüberleben (vgl. Kapitel 5.4.1). Hier besteht eine hohe Korrelation zwischen einer palliativen Therapie und dem Versterben. Ohne weitere Daten ist jedoch nicht klar, ob die Patienten sterben, weil sie palliativ behandelt werden, ob sie palliativ behandelt werden, weil sie vermutlich bald versterben oder ob es einen dritten Faktor gibt, beispielsweise das Tumorstadium, das sowohl die palliative Behandlung als auch den Tod begründen. In diesem Fall würden also beide Parameter mit dem Tumorstadium zusammenhängen und korrelieren daher miteinander. Es handelt sich also um eine Koinzidenz durch einen nicht beachteten Confounder.

Analog kann es sein, dass relevante Einflussgrößen nicht erkannt werden, da diese mit mehreren weiteren Faktoren korrelieren, die einen gegenteiligen Effekt haben. Ein Beispiel für eine solche Einflussgröße außerhalb der durchgeführten Studie ist, dass alte Patienten ein gesünderes Leben führen. Dies wirkt dem natürlichen Zusammenhang der geringeren Überlebensdauer bei älteren Patienten entgegen, sodass eine geringere Korrelation zwischen Alter und Überlebensdauer errechnet wird. Solche Zusammenhänge können sich im Extremfall gegenseitig aufwiegen, sodass mathematisch keine Korrelation besteht.

Ähnliche Probleme entstehen bei der Berechnung der Korrelationen über Spearman (siehe Kapitel 4.2.4) und Kendall (siehe Kapitel 4.2.5). Hier werden nur lineare Korrelationen betrachtet. Nicht-lineare Korrelationen führen hingegen zu keinem signifikanten Ergebnis. So würde z.B. bei der Nutzung dieser beiden Verfahren bei einer parabelförmigen Verteilung eine Korrelation von etwa 0 ermittelt. Hier ist das Tool IGD Health (siehe Kapitel 4.2.2) besser geeignet, da durch die grafische Darstellung aller Attributspaare auch nicht-lineare Tendenzen ermittelt werden können. Dies ist zum Beispiel bei der Betrachtung des Hb-Normbereichs relevant, da sowohl zu hohe als auch zu niedrige Werte negative Auswirkungen besitzen. Bei der Berechnung der allgemeinen Korrelation würden in diesem Fall keine Zusammenhänge nachgewiesen werden, da es sich nicht um einen linearen Zusammenhang handelt.

Viele Parameter wurden als qualitative Werte aufgenommen. Diese mussten zur statistischen Auswertung in Zahlenwerte umgewandelt werden. Bei binären Entscheidungen (überlebt/verstorben oder ja/nein) ist dies kein Problem. Bei Parametern mit mehreren Ausprägungen mussten hingegen zum Teil Wertungen vorgenommen und Cluster gebildet werden. Das Bilden von Clustern ist erforderlich, da ansonsten eine zu große Anzahl an verschiedenen Ausprägungen vorliegen würde. Hierfür können dann keine signifikanten Korrelationen erzielt werden. Um dies zu verhindern, wurde zum Beispiel T, also die Größe des Tumors, für die Ermittlung der Korrelationen nur in die T-Stadien 1, 2, 3 und 4 eingeteilt. Die feinere Unterteilung in a, b und c wurde nur bei der Nutzung von IGD Health betrachtet. Dies stellt einen notwendigen Kompromiss der statistischen Auswertung dar.

Bei Parametern mit vielen verschiedenen Ausprägungen, aber wenigen Einträgen pro Ausprägung ist insbesondere bei der grafischen Darstellung der Korrelationen mittels IGD Health der Einfluss einzelner Individuen vergleichsweise groß. Dies kann in der vorliegenden Patientenkohorte insbesondere bei der Altersgruppe ab 88 Jahren beobachtet werden, da zu dieser nur zwei Patienten gehören. Sobald diese beiden Patienten eine gleiche Parameterkombination aufweisen, wird das dazugehörige Feld als starke Korrelation markiert. In der vorliegenden Studie waren beide Patienten Nichtraucher, sodass sich hier ein hoher Chi-Wert ergab. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Patienten bis 87 Jahre tendenziell ehemalige Raucher sind und ab 88 Jahren Nichtraucher (vgl. Kapitel 5.2.1). Die Ergebnisse der Korrelationen wurden im Zuge dieser Studie daher stets vor dem Hintergrund der Stichprobengröße interpretiert.

Um den Stichprobenumfang der vorliegenden Patientenkohorte nicht weiter zu reduzieren, wurden im Zuge der Studie einige Annahmen getroffen. Hierbei musste stets abgewogen werden, ob die Annahmen die Ergebnisse beeinflussen oder gar verfälschen können. Ein Beispiel ist die Sprechqualität, wo die Annahmen getroffen wurde, dass keine Angabe einer guten Sprechqualität entspricht (vgl. Kapitel 3.3.3). Dies führte bei der Auswertung jedoch dazu, dass eine mittlere Sprechqualität stärker mit dem Überleben korreliert als ein gutes Sprechen (vgl. Kapitel 5.7.3 und 6.1). Eine entsprechende Korrelation oder ein Ausreißer in der Stichprobe ist möglich. Es ist jedoch auch denkbar, dass die getroffenen Annahmen das Ergebnis verfälscht haben.

Neben diesen Schwächen bei der Berechnung von Korrelationen ist auch die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Verfahren schwierig. Wie an den Beispielen in Kapitel 4.2.4 und 4.2.5 zu sehen, unterscheiden sich die Korrelationswerte zwischen Kendall und Spearman trotz identischer Zahlenreihen deutlich. Entsprechend ist es bei der Bewertung der Parameter wichtig, den verwendeten Korrelationskoeffizienten zu beachten.

### 6.3. Diskussion der Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse interpretiert und im Kontext mit ähnlichen Studien betrachtet. In den Unterkapiteln der Einflussgrößen wird, sofern relevant, die Patientenkohorte mit der Allgemeinbevölkerung sowie mit weiteren Studien verglichen und der Einfluss auf den primären Outcome sowie auf weitere relevante Parameter betrachtet.

#### 6.3.1. Diskussion des Outcomes

In der kurativen Medizin liegt der Fokus auf der Heilung des Patienten sowie einer möglichst langen Überlebensdauer. Andere Faktoren, wie die Wahrung einer hohen Lebensqualität sowie die Todesursache, spielen dagegen, insbesondere bei statistischen Auswertungen, selten eine Rolle. Um diesen Umstand zu ändern, werden vermehrt lokal normierte Tools zur Erfassung der Lebensqualität mit entsprechenden Punktesystemen und systematischen Auswertungen eingesetzt. So findet bspw. das Distress-Thermometer in der Universitätsklinik Düsseldorf Anwendung. Ein übergreifend festgelegtes, standardisiertes und somit deutschlandweit vergleichbares Konzept zur Erfassung

dieses Parameters existiert dagegen bisher nicht. Auch für die in dieser Studie retrospektiv erhobenen Daten lagen keine stratifizierbaren Erhebungsbögen zur Messung der Lebensqualität vor.

Ein drastisches Beispiel zur Veranschaulichung der Schwächen der Bewertung des Outcomes ohne Einbezug der Lebensqualität wird im Folgenden kurz beschrieben. Ein Patient, der eine Laryngektomie erhält, bei der Operation eine Lungenembolie sowie mehrere Schlaganfälle erleidet, in der Folge paraplegisch wird und später ins Koma fällt, hat einen guten Outcome, wenn er dies fünf Jahre rezidivfrei überlebt. Auf der anderen Seite zeigt eine Person einen schlechteren Outcome, wenn diese bei hoher Lebensqualität ein Jahr nach der Erstdiagnose an einer anderen Erkrankung, also Komorbidität, oder einem Unfall verstirbt.

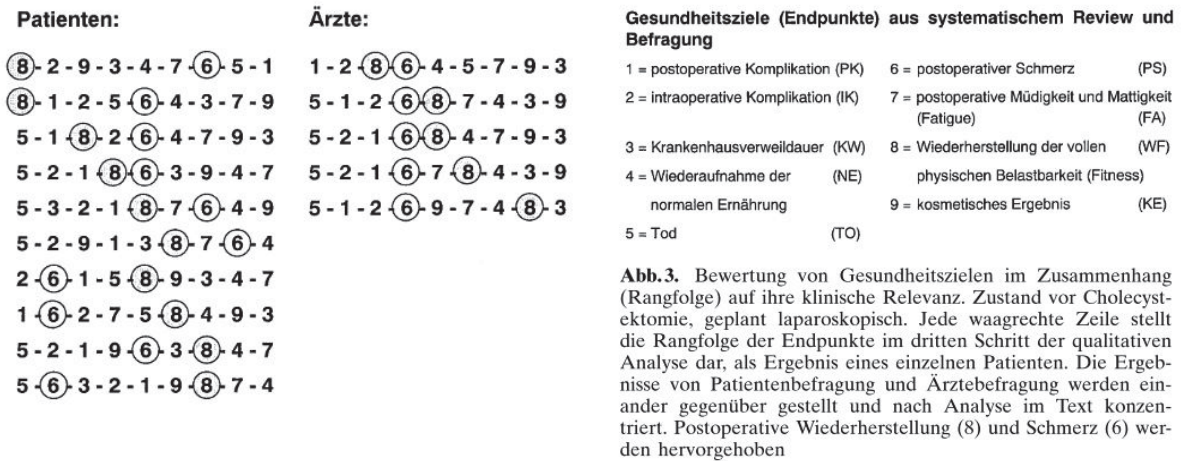
Um dieser Problematik entgegen zu wirken, sollten neben der reinen Dauer des Überlebens vermehrt weitere Faktoren zur Messung der Lebensqualität und eines lebenswerten Lebens berücksichtigt werden. Es ist jedoch schwierig, diese Größen allgemeingültig zu definieren, da Begriffe wie Lebensqualität und lebenswert je nach Individuum sehr unterschiedlich aufgefasst werden.

Entsprechende Herausforderungen ergeben sich auch bei der statistischen Auswertung des Outcomes und bei der Bewertung der Zielerreichung – insbesondere in einer größeren Patientenkohorte. So müssten theoretisch neben objektiv messbaren Größen wie Mortalitätsrate, Komplikationsrate, Liegezeiten oder Rezidivfreiheit auch subjektive Parameter berücksichtigt werden, die sich vorrangig mit der Erfassung der Lebensqualität beschäftigen. Auch kann durch die moderne Rolle des Patienten, der autonom und informiert an der Therapieentscheidung teilnimmt, nicht mehr ausschließlich evidenzbasierte Medizin gelten, da die Präferenzen des Patienten eine ausschlaggebende Rolle spielen (vgl. Kapitel 6.3.4). Diese individuellen Entscheidungen und die daraus abzuleitende Zielsetzung einer Therapie lassen sich i.d.R. nicht retrospektiv und standardisiert erheben.

Um die Lebensqualität im Zuge dieser Studie dennoch in die Bewertung einfließen zu lassen, wurden zwei subjektive (Sprechqualität und Xerostomie) und zwei objektive (Tracheotomie und PEG) Endpunkte erhoben (vgl. Kapitel 3.3). Durch die Schaffung neuer Endpunkte abseits der Mortalitätsmessung entsteht jedoch auch ein Dilemma im Bereich der Bewertung und Gewichtung der verschiedenen Endpunkte. So haben Ärzte und Patienten häufig andere Ansprüche und Erwartungen an den Outcome (Kopp, Albert<sup>35</sup>).

Eine mögliche Lösung dieses Problems könnte die genaue Definition eines gemeinsamen Ziels vor Beginn der Therapie und die Messung der Zielerreichung nach Ende der Therapie sein. Zu Beginn einer Therapie müssten durch den behandelnden Arzt und den Patienten möglichst objektive und quantifizierbare Größen definiert werden, die dann im Verlaufe der Therapie regelmäßig bewertet werden. Grundlage für dieses Vorgehen ist der Einsatz entsprechender Messinstrumente, anhand derer auch subjektive Parameter erfasst und vergleichbar gemacht werden können. Beispiele für solche Verfahren sind für die emotionale Gesundheit, analog zu den Komorbiditätsindizes, das Distressthermometer, das Lebensqualitätsprofil von Koller und Lorenz und der Gesundheitszielbewertungsbogen (Kopp, Albert<sup>35</sup>; Mehnert, Müller<sup>96</sup>), (Nies, Celik<sup>97</sup>).

Bei dem Gesundheitszielbewertungsbogen, der für Gallenoperationen entwickelt wurde, werden neun Kategorien als Endpunkte definiert. Sowohl Patienten als auch Ärzte sollten diese Kategorien nach Wichtigkeit sortiert in eine Reihenfolge bringen und dadurch Zielsetzung und Bewertungskriterien für den Outcome definieren (vgl. Abbildung 66). Auf Basis dieses Instruments können dann die Erwartungen der Patienten und der Ärzte an die Therapie abgebildet und individuelle Prioritäten gesetzt werden. Zudem bietet dieses Instrument eine einheitliche Basis für weitere Entscheidungen und Bewertungen (Nies, Celik<sup>97</sup>).



**Abb.3.** Bewertung von Gesundheitszielen im Zusammenhang (Rangfolge) auf ihre klinische Relevanz. Zustand vor Cholezystektomie, geplant laparoskopisch. Jede waagrechte Zeile stellt die Rangfolge der Endpunkte im dritten Schritt der qualitativen Analyse dar, als Ergebnis eines einzelnen Patienten. Die Ergebnisse von Patientenbefragung und Ärztebefragung werden einander gegenüber gestellt und nach Analyse im Text konzentriert. Postoperative Wiederherstellung (8) und Schmerz (6) werden hervorgehoben

Abbildung 66: Gesundheitsziele (Nies, Celik<sup>97</sup>)

### 6.3.1.1. Rezidivstatus

Als Grund für die hohe Sterblichkeit bei Plattenepithelkarzinomen wird die hohe Rate an Rezidivtumoren gesehen, welche durchschnittlich bei etwa 10 bis 25 % der Patienten entstehen (ZfKD<sup>3</sup>·Hildebrandt and Keilholz<sup>4</sup>). In dieser Erhebung wurden von den 283 Patienten 44 wegen eines Rezidivs in der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt. Das entspricht 15,5 % und liegt somit im oben genannten Spektrum. Bei einer Studie von Piccirillo wurde ein Rezidivrisiko von 28,5 % beobachtet. Zu erwähnen ist hierbei, dass bei der Studie von Piccirillo verschiedene Krebsformen wie Prostata-, Lungen-, Brust- und Kopf-Halskrebs untersucht wurden. Tumore im Kopf-Hals-Bereich zeigten bei Piccirillo das geringste Risiko für die Bildung eines Rezidivs, sodass auch hier ein ähnlicher Wert vorliegen dürfte.

In der oben erwähnten Studie von Piccirillo zeigte sich zudem eine Tendenz zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und dem Allgemeinzustand. Dabei wurden an dieser Stelle alle Krebsarten betrachtet, da keine Einzelwerte pro Lokalisation zum Überleben vorliegen. Bei 40 % der Patienten mit KFI 3 trat ein Rezidiv auf, während sich lediglich bei 25 % der Patienten ohne Vorerkrankung ein Rezidiv bildete. In der vorliegenden Studie konnte dagegen keine Abhängigkeit zwischen dem Allgemeinzustand und einer Rezidivbildung beobachtet werden (vgl. Tabelle 90).

KFI	Aktuelle Datenbasis			Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry			Differenz
	Basis	Rezidiv	Prozentual	Basis	Rezidiv	Prozentual	Prozentual
0	75	14	18,7 %	8051	2026	25,2 %	-6,5 %
1	93	13	13,4 %	5286	1534	29,0 %	-15,6 %
2	66	15	22,3 %	3058	976	31,9 %	-19,6 %
3	49	5	10,2 %	1317	522	39,6 %	-29,4 %

Tabelle 90: Vergleich der Bildung eines Rezidivs und dem KFI mit der Verteilung in der Studie „Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry“ (Piccirillo, Tierney<sup>80</sup>)

Dies kann neben den unterschiedlichen Arten von Krebsleiden an verschiedenen entgegengesetzten Trends liegen, die eine Vergleichbarkeit des Rezidivstatus erschweren. Ein Faktor ist der betrachtete Zeitraum. Bei Piccirillo war der Beobachtungszeitraum länger, sodass entsprechend auch die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven steigt. Auf der anderen Seite sterben insbesondere alte (vgl. Kapitel 6.3.2.1) sowie schwer erkrankte (vgl. Kapitel 6.3.3.6) oder vorerkrankte (vgl. Kapitel 6.3.5) Patienten häufig, bevor sie ein Rezidiv entwickeln können, sodass diese Patienten als tumorfrei in die Statistik eingehen. So sind in der betrachteten Studienkohorte über ein Drittel der Patienten rezidivfrei innerhalb von 5 Jahren verstorben (vgl. Kapitel 3.2.2). Andererseits können Patienten mit gutem Allgemeinzustand radikaler therapiert werden, sodass Rezidive unwahrscheinlicher werden.

Ein sinkender Allgemeinzustand führt zu schonenderen Behandlungen, was die Bildung eines Rezidivs begünstigt. Dies kann durch die Detailbetrachtung des Rezidivstatus mit dem KFI bestätigt werden (vgl. Abbildung 44). Hier besteht eine starke Korrelation zwischen dem rezidivfreien Überleben und einem niedrigen KFI-Wert sowie zwischen dem rezidivfreien Versterben und einem hohen KFI-Wert.

Entsprechend sollte der Kennwert des Auftretens eines Rezidivs stets im Kontext betrachtet werden. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie das Auftreten eines Rezidivs nicht als binäre Einflussgröße gewählt, sondern der Rezidivstatus als komplexere Kenngröße betrachtet, bei der entsprechende Hinweise zum Beobachtungszeitraum sowie Überlebensstatus angegeben sind (vgl. Kapitel 3.2.2).

#### *6.3.1.2. Tracheotomie*

In Kapitel 5.7.1 wurde gezeigt, dass der Parameter Tracheotomie keine signifikante Korrelation zum Langzeitüberleben zeigt. Dies liegt unter anderem daran, dass der Status persistierende Tracheotomie vermehrt mit Rezidiven und positiven Lymphknoten beim Rezidiv korreliert, temporäre Tracheotomien dagegen eine Korrelation zum Überleben zeigen.

In diesem Zusammenhang kann ein Artikel über Impfmastasen bei translaryngealer Tracheotomie gesehen werden (Aust, Sandner<sup>98</sup>). In der Untersuchung wurden 17 Patienten berücksichtigt. Bei zwei Patienten kam es zu subkutanen Impfmastasen am Tracheostomakanal. Das höhere Auftreten von Rezidiven und der positive Lymphknotenbefall bei Rezidiven könnten einen Hinweis darauf geben, dass das lokale Trauma der Tracheotomie eine Verschleppung der Tumorzellen und somit frühe Rezidive begünstigt. Gegen diese These spricht, dass es keine Korrelation bei der temporären Tracheotomieversorgung gibt.

Ein weiterer Grund für diese unterschiedlichen Rezidivstatus könnte die Korrelation zwischen den verschiedenen Formen einer Tracheotomie und der Schwere der Tumorerkrankung sowie den weiteren HNO-Tumoren (vgl. Tabelle 82) sein. So werden vermehrt dauerhafte Tracheotomien zur Sicherung der Atemwege eingesetzt, wenn mehrere große HNO-Tumore vorliegen, die nicht vollständig entfernt werden konnten. Bei schweren Krankheitsverläufen treten häufiger Rezidive auf und die Patienten sterben vermehrt frühzeitig. Für diesen indirekten Zusammenhang spricht, dass die Tracheotomie nicht mit dem Überleben mit einem Rezidiv korreliert (vgl. Abbildung 50).

Neben diesen Zusammenhängen mit den klinischen Parametern bestehen relevante Korrelationen zwischen Tracheotomie und Sprechqualität (vgl. Abbildung 53) sowie PEG (vgl. Abbildung 54). Die Sprechqualität wird direkt durch das Vorliegen der Tracheotomie beeinflusst, da eine Kategorie der Bewertung der Sprechqualität der Provoxsprachkatheter ist. Dieser wird meist nach einer Laryngektomie benötigt. Wird nach der Laryngektomie der Patient nicht mit einer Provox-Prothese versorgt, so wird die Sprechqualität vermehrt mit schlecht bewertet, weil dann meist schlechtere Hilfsmittel wie der Elektrolarynx verwendet werden oder die Ructussprache erlernt werden muss.

Ein ähnlicher Zusammenhang ergibt sich zwischen dem Vorliegen einer Tracheotomie und einer PEG. Auch diese beiden Parameter beeinflussen sich direkt, da bei der Indikation zur Tracheotomie auch häufig zumindest Übergangsweise eine PEG-Sonde benötigt wird.

#### *6.3.1.3. PEG*

Bei der statistischen Auswertung der PEG hat sich gezeigt, dass Patienten, bei denen eine PEG-Versorgung erforderlich ist, einen eher schlechten Outcome haben. So ist das Langzeitüberleben um etwa die Hälfte geringer, wenn eine PEG-Sonde gelegt werden musste, wobei die Dauer der Sonderversorgung nicht relevant ist (vgl. Kapitel 5.7.2). Dies ist vermutlich keine direkte Ursache-Wirkung-Abhängigkeit, sondern liegt an den Korrelationen der PEG zu den Ausprägungen der Parameter Hämoglobinsbereich, Seite, Tumorlokalisation und Rezidiv, die negativ mit dem Gesamtüberleben korrelieren.



So werden PEG vermehrt bei großen, mittellinienüberschreitenden Tumoren eingesetzt, da diese besonders die Schluckfunktion beeinträchtigen können und eine PEG-Versorgung somit als Schutz vor Aspiration notwendig machen (vgl. Abbildung 60).

Auch lag eine Korrelation zwischen PEG und einem zu niedrigen Hb-Wert vor, was darauf hinweist, dass eine der Indikationen zur PEG-Sonde eine Malnutrition bei der Aufnahme ist (vgl. Abbildung 59). So zeigen Patienten mit schlechtem Ernährungsstatus, Alkoholmissbrauch, stark zehrenden Tumoren und unausgewogener Kost häufiger einen erniedrigten Hb-Wert und benötigen eher eine Ernährungssondenversorgung.

Die hohe Korrelation zwischen einem Rezidiv und dem Vorliegen einer PEG könnte ebenfalls damit zusammenhängen, dass PEG insbesondere bei großen und aggressiven Tumoren eingesetzt werden (vgl. Abbildung 56). Schon 1989 erschien ein Artikel, der sich mit der Verschleppung tumoröser Zellen durch die Anlage einer PEG-Sonde beschäftigte (Preyer and Thul<sup>99</sup>). Zudem kämen laut einer Studie von 2001, bei der vermehrt Bauchwandmetasen als Komplikation der PEG-Anlage aufgetreten sind, eine Tumorzellverschleppung oder eine hämatogene Metastasierung als Ursachen für die Rezidivbildung in Frage (Koscielny, Bräuer<sup>100</sup>). Zu erwähnen ist hierbei jedoch, dass in der vorliegenden Patientenkohorte keine Bauchwandmetastasen auftraten.

Als Lokalisation korreliert der Einsatz von persistierenden PEG-Sonden mit Tumoren im Oropharynxbereich (vgl. Abbildung 58), die wiederum eine schlechte Prognose besitzen (vgl. Kapitel 5.3.1). Eine temporäre PEG Versorgung wird in dieser Studienkohorte vor allem bei Karzinomen im Bereich der Mundhöhle und des Nasopharynx notwendig.

#### *6.3.1.4. Sprechqualität*

Analog zur Tracheotomie (vgl. Kapitel 6.3.1.2) und der PEG (vgl. Kapitel 6.3.1.3) zeigt die Sprechqualität eine hohe Korrelation zur Schwere der Tumorerkrankung, insbesondere dem Tumorstadium (vgl. Tabelle 86). Dies führt dazu, dass Patienten mit einer schlechten Sprechqualität ein geringeres Gesamtüberleben zeigen als Patienten mit guter oder mittlerer Sprechqualität oder einer Provox-Sprachkanüle. Zu beachten ist dabei, dass das Überleben bei mittlerer Sprechqualität besser war als bei guter. Dies liegt vermutlich an der geringen Stichprobe sowie einer Verzerrung durch die Einklassifizierung der unbekanntenen Sprechqualität in die Kategorie gut (vgl. Kapitel 3.3.3 sowie Kapitel 6.1)

Die Korrelation zwischen der Schwere der Tumorerkrankung und der Sprechqualität lässt sich dadurch begründen, dass es sich bei einem Tumor, der die Sprechqualität beeinträchtigt, eher um einen großen, lokal destruierend gewachsenen Tumor handelt. Bei kleineren Tumoren ist mit keiner solchen Funktionsverschlechterung zu rechnen.

Patienten mit Laryngektomien erhielten vermehrt Provoxsprachkanülen (90,5 % der Patienten mit einer vollständigen Laryngektomie). Dies liegt daran, dass nach Laryngektomien durch die Entfernung des natürlichen Stimmbildungsorgans nur mit Hilfe einer Provoxprothese oder über Ructussprache kommuniziert werden kann. Bei lediglich zwei Patienten wurde sich trotz Laryngektomie gegen die Versorgung durch eine Provox-Sprachkanüle entschieden, da der Allgemeinzustand so schlecht war, dass sie innerhalb eines Jahres verstarben. Auf der anderen Seite wurde bei 5 Patienten ohne kompletter Laryngektomie eine Provoxsprachkanüle eingesetzt (1,6 %). Bei diesen Patienten ist eine ausgiebige Tumorsektion durchgeführt worden, die die Intaktheit des Kehlkopfes derart beeinträchtigte, dass die Versorgung mit einer Sprachkanüle erforderlich wurde. Durch diesen starken Zusammenhang zwischen Laryngektomien und Provoxsprachkanülen lässt sich auch der vergleichsweise gute Outcome bei einer Sprachkanülenversorgung erklären, da Larynxkarzinome insgesamt ein verhältnismäßig gutes Gesamtüberleben in dieser Studienkohorte zeigen (vgl. Kapitel 5.3.1).

### 6.3.1.5. Xerostomie

Patienten mit Xerostomie zeigten eine starke Korrelation insbesondere zum Ein-Jahresüberleben (vgl. Kapitel 5.7.4). Ein zentraler Grund hierfür ist der Zusammenhang zwischen Xerostomie und dem Einsatz von Radiotherapien (vgl. Abbildung 63), die wiederum vermehrt bei ansonsten gesunden Patienten mit wenig schwerem Krankheitsverlauf eingesetzt werden (vgl. Kapitel 5.4). Xerostomie ist dabei oft Folge einer intensiven Bestrahlung, da die Speicheldrüsen strahlensensibel sind (Kuhnt, Jirsak<sup>101</sup>). Dabei liegt das Gesamtüberleben bei bestrahlten Patienten mit Xerostomie deutlich höher als bei bestrahlten Patienten ohne Xerostomie. Ein möglicher Zusammenhang könnte sein, dass durch die hohe, speicheldrüschädigende Strahlendosis auch die Tumorzellen effektiv geschädigt werden und die Xerostomie als eine Art Indikator für eine suffiziente Therapie gewertet werden kann. Ein anderer Grund könnte sein, dass bei Patienten mit einem ansonsten guten Allgemeinzustand eine radikalere Bestrahlung erfolgt, wodurch hier ein besserer Outcome erreicht werden kann. Eine Bereinigung der Ergebnisse gegenüber diesen Einflussfaktoren wäre über spezifischere Auswertungen mit einer größeren Stichprobe möglich.

Ähnliche Zusammenhänge können auch für die Korrelation zwischen Xerostomie und Lymphgefäßinvasion bzw. Zungenresektion gesehen werden (vgl. Tabelle 88). So müssen bei der Invasion die Lymphabflusswege relativ großflächig bestrahlt werden, wodurch auch die Speicheldrüsen geschädigt werden. Bei der Resektion der Zunge wird Speicheldrüsengewebe entfernt und dieser Bereich häufig adjuvant bestrahlt. Somit führen diese beiden Therapieformen zu Schädigungen des Speicheldrüsengewebes und somit zu Xerostomie.

### 6.3.2. Diskussion der individuellen Patientenmerkmale

Bei der Diskussion der individuellen Patientenmerkmale werden die in Kapitel 5.2 ausgewerteten Parametern detaillierter betrachtet und interpretiert.

#### 6.3.2.1. Alter

In Tabelle 91 wird die vorliegende Patientenkohorte mit den Angaben aus der Alterspyramide 2014 des statistischen Bundesamts für die Allgemeinbevölkerung Deutschlands verglichen (Bundesamt<sup>102</sup>). Hierbei kann abgelesen werden, dass die Patientenkohorte deutlich älter als die Allgemeinbevölkerung ist. Bei der unteren Altersgruppe bis 19 Jahre ist in der Studiengruppe kein Patient betroffen und auch die Verteilung in der mittleren Alterskohorte (20 bis 66 Jahre) ist um 7 % erniedrigt. Dafür liegt der Anteil der Patienten in der Altersgruppe ab 67 Jahren mehr als doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Diese Verteilung entspricht der Erwartung, da Kopf-Hals-Krebs und Plattenepithelkarzinome meist ein Patientenklintel über 60 Jahren betreffen.

Altersgruppe	Aktuelle Datenbasis		Allgemeinbevölkerung		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
bis 20 Jahre	0	0 %	14.800.000	18 %	-18 %
20 bis 66 Jahre	158	56 %	51.200.000	63 %	-7 %
ab 67 Jahre	125	44 %	15.200.000	18 %	26 %

Tabelle 91: Vergleich der Altersverteilung mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (Bundesamt<sup>102</sup>)

Bei dem Vergleich der betrachteten Datenbasis mit einer Studie von Rogers, in der an retrospektiv erhobenen Patienten der ACE-27 angewendet wurde, zeigt sich eine ähnliche Verteilung (Rogers, Aziz<sup>103</sup>). In Rogers Studie gibt es etwas mehr ältere Patienten über 75 Jahre (6,5 % erhöht) und jüngere Patienten bis 54 Jahre (2,8 % erhöht) (siehe Tabelle 92).



Altersgruppe	Aktuelle Datenbasis		Feasibility study of the retrospective use		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
bis 54 Jahre	57	20,1 %	36	22,9 %	-2,8 %
55 bis 64 Jahre	87	30,7 %	39	24,8 %	5,9 %
65 bis 74 Jahre	96	33,9 %	48	30,6 %	3,3 %
ab 75 Jahre	43	15,2 %	34	21,7 %	-6,5 %

Tabelle 92: Vergleich der Altersverteilung mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>)

Bei einem Vergleich zu einer Studie von Reizenstein zeigt sich dagegen eine leichte Tendenz dazu, dass die Patienten in der vorliegenden Patientenkohorte jünger sind (Reizenstein, Bergström<sup>104</sup>). So liegt das Durchschnittsalter in der vorliegenden Patientenkohorte bei 63,8 Jahren, während dieses bei Reizenstein bei über 67 Jahren liegt (siehe Tabelle 93). Ein Grund hierfür könnte die alleinige Betrachtung des Larynxkarzinoms in der Studie von Reizenstein sein. Laut einer Erhebung des ZFKD liegt das mittlere Erkrankungsalter für Larynxkarzinomen bei Männern bei 66 Jahren und bei Frauen bei 65 Jahren (ZfKD<sup>3</sup>). In der vorliegenden Studie liegt das Durchschnittsalter von Patienten mit Larynxkarzinom bei 66,9 Jahren und somit nah an den Durchschnittswerten des ZFKD und den Angaben von Reizenstein.

Alter	Aktuelle Datenbasis		Impact of age Kohorte		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
bis 50 Jahre	29	10 %	60	6 %	4 %
50 - 69 Jahre	169	60 %	473	50 %	10 %
70 - 79 Jahre	67	24 %	298	32 %	-8 %
ab 80 Jahre	18	6 %	114	12 %	-6 %
Durchschnittsalter	63,8 Jahre		67 bis 68 Jahre		Etwa -4 Jahre

Tabelle 93: Vergleich der Altersverteilung mit der Studie „Impact of Age at Diagnosis on Prognosis and Treatment in Laryngeal Cancer“ (Reizenstein, Bergström<sup>104</sup>)

Bei der Auswertung der Korrelation zwischen Alter und Outcome hat sich gezeigt, dass ältere Patienten ein deutlich niedrigeres Gesamtüberleben besitzen als jüngere Patienten (vgl. Kapitel 5.2.1 sowie Abbildung 13). Insbesondere zeigt sich, dass Patienten bis 58 Jahre i.d.R. nicht an den Folgen des Primärtumors oder der Behandlung versterben, sondern zumeist über fünf Jahre überleben. Die Todesfälle in dieser Alterskohorte standen vermehrt im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs. Hieraus lässt sich ableiten, dass jüngere Patienten teilweise aggressiver behandelt werden sollten, um die hohe Anzahl an Rezidiven zu vermeiden. Auch ein vermehrtes Screening in der Nachsorge, z.B. mit dem PET-CT, könnte einen Überlebensvorteil bewirken (Kim, Roh<sup>105</sup>). Auf der anderen Seite ist ein Großteil der Patienten der Alterskohorte ab 68 Jahren auch ohne Auftreten eines Rezidivs frühzeitig verstorben. Insbesondere bei der Alterkohorte über 78 hat der Rezidivstatus der Patienten nur eine geringe Korrelation zum Gesamtüberleben. Dies ist naheliegend, da diese Patienten die durchschnittliche Lebenserwartung eines normalen Menschen in Deutschland bereits erreicht haben. Der Fokus der Therapie sollte daher weniger kurativ, also auf die vollständige Entfernung des Tumors, sondern eher palliativ, also auf die Steigerung der Lebensqualität, ausgerichtet sein.

Neben dem Gesamtüberleben zeigten sich insbesondere bei der Lokalisation relevante Zusammenhänge zum Alter (vgl. Abbildung 16). Die Korrelation zwischen jungen Patienten und der Entstehung von Karzinomen im Bereich der Nasenhöhle und des Nasopharynx kann in Zusammenhang mit einer viralen Infektion durch EBV gebracht werden. Hierdurch können schon sehr junge Patienten, sogar im Teenageralter, betroffen sein (Wittekind, Weber<sup>1</sup>·Schmauz, Hoppe<sup>106</sup>·Wentzensen and von Knebel Doeberitz<sup>107</sup>). Die jungen Patienten erkranken somit vermehrt substanzunabhängig an Krebs. Für diese Theorie spricht, dass in dieser Studie eine hochsignifikante

Korrelation zwischen dem Alter und dem Alkohol- und Nikotinkonsum ermittelt werden konnte (vgl. Abbildung 15).

Bei den 48- bis 58-jährigen treten vermehrt Plattenepithelkarzinome im Bereich der Mundhöhle auf. In dieser Altersstufe liegt vermehrt ein aktiver Nikotinkonsum sowie ein ehemaliger Alkoholabusus vor. Eine mögliche Interpretation hierfür ist, dass Patienten der mittleren Alterskohorte bereits eine ausreichend kanzerogene Schadstoffmenge konsumiert haben und daher substanzassoziiert an Krebs erkranken.

Bei den 78- bis 88-jährigen gibt es eine Häufung bei den Larynxkarzinomen. Dies kann in Zusammenhang mit dem erhöhten ehemaligen Nikotinkonsum gebracht werden. Da gleichzeitig eine Korrelation zu einem geringen oder keinem Alkoholkonsum besteht, könnte man anhand dieser Daten darauf schließen, dass die Erkrankung bei reinem Nikotinabusus später auftritt als bei kombiniertem Konsum oder dass diese nur durch langjährigen Nikotinkonsum induziert ist.

Diese altersbedingten Unterschiede bei der Ursache und Lokalisation einer Erkrankung begründen auch die Einzelkorrelationen zwischen Alter und einzelnen Therapieentscheidung (vgl. Abbildung 14).

### 6.3.2.2. *Geschlecht*

Bei dem Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen der Allgemeinbevölkerung, die den Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 entnommen worden ist, und der vorliegenden Patientenkohorte zeigt sich, dass der Anteil der Männer in der Studiengruppe deutlich erhöht ist (vgl. Tabelle 94) (Bundesamt<sup>108</sup>).

Geschlecht	Aktuelle Datenbasis		Allgemeinbevölkerung		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
männlich	204	72,1 %	40.854.200	49,3 %	22,8 %
weiblich	79	27,9 %	41.939.500	50,7 %	-22,8 %

Tabelle 94: Vergleich der Geschlechtsverteilung mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (Bundesamt<sup>108</sup>)

Dies kann dadurch erklärt werden, dass Männer eher zu Tumoren im Mundhöhlen- und Rachenbereich neigen. So gab es deutschlandweit im Jahr 2014 im Bereich von Mundhöhle und Rachen bei Männern 9.130 und bei Frauen 3.700 Neuerkrankungen (ZfKD<sup>3</sup>). Dies ergibt einen prozentualen Anteil von 75,3 % für Männer und 24,7 % für Frauen. In dieser Studie haben die Männer einen Anteil von 72,1 % und die Frauen von 27,9 % (vgl. Tabelle 95). Die Geschlechterverteilung ist somit im Vergleich zu allen Patienten mit Tumoren im Mundhöhlen- und Rachenbereich sehr repräsentativ.

Geschlecht	Aktuelle Datenbasis		Allgemeinbevölkerung		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
männlich	204	72,1 %	9.130	75,3 %	-3,2 %
weiblich	79	27,9 %	3.700	24,7 %	3,2 %

Tabelle 95: Vergleich der Geschlechtsverteilung mit der deutschlandweiten Verteilung von Patienten mit Tumoren im Mundhöhlen- und Rachenbereich (ZfKD<sup>3</sup>)

Diese repräsentative Geschlechterverteilung zeigt sich auch bei einem Vergleich der Studiengruppe mit der Kohorte einer Studie von Rogers und der Studie von Piccirillo zur Erstellung des WUHNCI. Hier lagen die Abweichungen bei lediglich 5,0 % bzw. 0,3 % (vgl. Tabelle 96) (Rogers, Aziz<sup>103</sup>) (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>).

Geschlecht	Aktuelle Datenbasis		Feasibility study of the retrospective use			Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index		
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Differenz	Absolut	Prozentual	Differenz
männlich	204	72,1 %	121	77,1 %	-5,0 %	785	71,8 %	0,3 %
weiblich	79	27,9 %	36	22,9 %	5,0 %	309	28,2 %	-0,3 %

Tabelle 96: Vergleich der Geschlechtsverteilung mit den Studien „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>) und „Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index“ (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>)

Sowohl in dieser Untersuchung (m: 32,9 %, w: 39,3 %) als auch deutschlandweit (m: 48 %, w: 59 %) bei Karzinomen im Bereich Mundhöhle oder Rachen) zeigen Kopf-Hals-Tumorpatienten geschlechterspezifische Unterschiede in den Überlebensraten (vgl. Kapitel 5.2.2) (Kehlkopf ZfKD<sup>15</sup> /Mundhöhle und Rachen ZfKD<sup>16</sup>). Dies kann in Kontext mit dem höheren Durchschnittsalter von Frauen und ihrer stärkeren Immunabwehr gesehen werden. Eine epidemiologische Untersuchung aus dem Jahr 2002 sieht hierfür allerdings keine biologischen, sondern ausschließlich Lifestyle bedingte Zusammenhänge (Luy<sup>109</sup>). In dieser Studie wurde die Lebenserwartung von 11.624 Mönchen und Nonnen mit der Lebenserwartung der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen. Es zeigte sich, dass sich die Lebenserwartung der Mönche und Nonnen, die einen sehr ähnlichen und gesunden Lebensstil führen, nur um ca. 1 Jahr unterscheidet, während sich dieser Wert in der Allgemeinbevölkerung um ca. 5 Jahre unterscheidet. Als Ergebnis wurde das gesundheitsschädigende Verhalten der Männer beispielweise in Bezug auf eine geringere Nutzung von gesundheitlichen Einrichtungen als mögliche Ursache für die geringere Lebenserwartung identifiziert. Dies bestätigt sich bei Betrachtung der hier erhobenen Daten. Für 91,1 % der Frauen liegen Informationen nach einem Jahr vor, aber nur für 87,7 % der Männer. Zudem zeigen Männer eine deutliche Korrelation zu lifestylebedingten Parametern wie dem Alkoholkonsum.

Eine weitere signifikante Geschlechterkorrelation ergibt sich für Carboplatin. So bekommen Frauen vermehrt Carboplatin verabreicht (vgl. Abbildung 19). Die Platinkomplexe haben unterschiedliche Nebenwirkungsprofile. Cisplatin weist eine höhere Nephrotoxizität und Carboplatin eine stärkere Knochenmarksdepression auf (Dyckhoff<sup>47</sup>). Eine erhöhte Nutzung des Carboplatins könnte daher an einer schlechteren Nierenfunktion der Frauen liegen.

Bei der Detailbetrachtung der Lokalisation zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Oropharynxkarzinomen und dem weiblichen Geschlecht (vgl. Abbildung 20). Dies ist erstaunlich, da keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und HPV vorliegt. Als zweite Auffälligkeit hat sich gezeigt, dass Frauen unterdurchschnittlich oft an Larynxkarzinomen erkranken. Dies könnte an der Korrelation zwischen dem männlichen Geschlecht und dem Alkoholkonsum liegen, der die Bildung von Larynxkarzinomen fördert. Bei der Exposition bzgl. des Nikotinkonsums bestehen keine geschlechterspezifischen Unterschiede.

### 6.3.2.3. Rauchen

Die Daten des Mikrozensus 2017 mit einer Stichprobe von 5.609.300 Personen zeigen, dass in der betrachteten Studienkohorte ein deutlich erhöhter Anteil an Rauchern vorlag (vgl. Tabelle 97) (Bundesamt<sup>110</sup>). So ist in der Studienkohorte der Anteil der Nichtraucher (19,1 %) etwa ein Drittel des Anteils der Raucher (58,7 %) (auf jeden Nichtraucher kommen 3,07 Raucher, im Folgenden „Faktor“ genannt). Diese Verteilung ist bei der Allgemeinbevölkerung in etwa umgekehrt (22,3 % Raucher zu 58,2 % Nichtraucher; Faktor: 0,38). Hieraus lässt sich ableiten, dass der Anteil der Raucher in etwa um den Faktor acht ( $3,07/0,38 = 8,08$ ) in der Patientenkohorte erhöht ist. Die ehemaligen Raucher haben in der Allgemeinbevölkerung (19,4 %; Faktor: 0,33) in etwa denselben Anteil wie in der betrachteten Patientenkohorte (22,3 %; Faktor: 1,17), was im Vergleich zu den Nichtrauchern einer relativen Erhöhung um den Faktor 3,5 ( $1,17/0,33 = 3,50$ ) entspricht.

Rauchstatus	Aktuelle Datenbasis		Allgemeinbevölkerung		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
Raucher	166	58,7 %	1.256.483	22,4 %	36,6 %
ehemaliger Raucher	63	22,3 %	1.088.204	19,4 %	2,9 %
Nichtraucher	54	19,1 %	3.264.612	58,2 %	-39,1 %

Tabelle 97: Vergleich des Rauchstatus mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (Bundesamt<sup>110</sup>)

Die erhöhte Anzahl der Raucher entspricht statistisch in etwa der relativen Risikoerhöhung durch das Rauchen in anderen Studien. Eine Analyse von Bagnardi ergab ein mehr als 5,1-fach erhöhtes relatives Risiko für Mundhöhlen- und Rachenkarzinome und ein 2,6-fach erhöhtes relatives Risiko für Larynxkarzinome (Bagnardi, Rota<sup>19</sup>). In einer anderen Studie von 2013 erhöht sich das Risiko bei kombiniertem Konsum von Alkohol und Nikotin um den Faktor 13 (Pantel and Guntinas-Lichius<sup>14</sup>). Der in dieser Studie ermittelte Wert liegt zwischen diesen beiden Risiken, wobei ein Großteil der Raucher einen kombinierten Alkohol- und Nikotinkonsum zeigte (vgl. Kapitel 5.2.3).

Im Vergleich mit der Kohorte der Studie von Rogers liegt der Anteil der ehemaligen Raucher in der betrachteten Patientenkohorte etwas niedriger (vgl. Tabelle 98) (Rogers, Aziz<sup>103</sup>). Dafür gibt es mehr aktive Raucher (6,1 % höher) und Nichtraucher (7,4 % höher). Insgesamt ist diese Verteilung jedoch in Relation zur Gesamtbevölkerung ähnlich.

Rauchstatus	Aktuelle Datenbasis		Feasibility study of the retrospective use		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
Raucher	166	58,7 %	72	52,6 %	6,1 %
ehemaliger Raucher	63	22,3 %	49	35,8 %	-13,5 %
Nichtraucher	54	19,1 %	16	11,7 %	7,4 %

Tabelle 98: Vergleich des Rauchstatus mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>)

Bei dem Einfluss des Rauchstatus auf den Outcome zeigt sich, dass aktive Raucher ein deutlich reduziertes Gesamtüberleben aufweisen. Ehemalige Raucher haben hingegen ein vergleichbares Ein- und Fünf-Jahresüberleben wie Personen, die nie geraucht haben. Dies könnte an statistischen Schwankungen liegen, aber auch daran, dass Menschen, die erfolgreich das Rauchen beenden, gesünder und bewusster leben oder daran, dass sich die Schleimhäute nach einem Entzug regenerieren.

Dieser positive Einfluss der Nichtrauchens sowie des ehemaligen Rauchens zeigt sich auch bei dem Resektionsstatus. Hier korreliert der Status der ehemaligen Raucher mit R0, während ein aktiver Rauchstatus zu einer close margin Situation tendiert. Hieraus könnte man ableiten, dass sich die Schleimhaut bei ehemaligen Rauchern beruhigt und makroskopisch besser zwischen gesundem und erkranktem Gewebe unterschieden werden kann. In der vorgeschädigten Mukosa mit prämaligen Veränderungen scheint dagegen die genaue Abgrenzung erschwert zu sein. Bei Nichtrauchern könnte eine makroskopisch schlechter abzugrenzende, tiefere Tumorinvasion vorliegen, sodass es vermehrt zu einer R1-Situation nach Resektion kommt.

Eine Ursache hierfür könnte die Korrelation zwischen HPV und dem Nikotinkonsum sein (vgl. Abbildung 33). In durch Noxen, wie Nikotin oder Alkohol, induzierten Tumoren lassen sich häufig molekulargenetisch prä maligne Veränderungen in klinisch und mikroskopisch gesunder Mukosa nachweisen. Hieraus können metachrone Zweittumore entstehen. Die Tumorsektionsränder sind dabei tumorfrei (Wittekindt, Wagner<sup>111</sup>). Bei HPV-Infektion-induzierten Tumoren, die in der vorliegenden Studie vermehrt bei Nichtrauchern auftraten (vgl. Kapitel 6.3.3.7), kann ein multizentrisches Tumorstadium induziert werden (McGovern, Williams<sup>112</sup>). Durch neue molekulare Untersuchungsmethoden können in lichtmikroskopisch normaler Mukosa genetisch veränderte

Zellen nachgewiesen werden, die das Auftreten von lokalen Tumorrezidiven erhöhen (Harden, Thomas<sup>113</sup>).

#### 6.3.2.4. Alkohol

Ähnlich wie beim Rauchstatus (vgl. Kapitel 6.3.2.3) bestehen beim Alkoholkonsum deutliche Unterschiede zwischen den Angaben der Allgemeinbevölkerung und der Studiengruppe (vgl. Tabelle 99). Die Daten zum Alkoholkonsum der Allgemeinbevölkerung wurden einer Studie von Kraus entnommen (Kraus, Piontek<sup>87</sup>). Zu beachten ist, dass sich die Einteilung der Patienten in die verschiedenen Konsumverhalten zwischen der Studie zur Allgemeinbevölkerung und der vorliegenden Patientenkohorte unterscheiden. Daher wurden entsprechende Anpassungen an den Einteilungen vorgenommen. Die bei Kraus lebenslange Abstinenz entspricht keinem Alkoholkonsum, 12 Monate Abstinenz dem ehemaligen Abusus, der risikoarme Konsum dem seltenen Konsum, der riskante Konsum dem mäßigen Konsum und der gefährliche Konsum dem Abusus. Zu beachten ist zudem, dass Kraus zur Klassifizierung des Konsums eine Unterscheidung zwischen Männern und Frauen vorgenommen hat. Dies hat in dieser Studie nicht stattgefunden. Zudem wurden bei der Erhebung von Kraus nur Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren betrachtet (Kraus, Piontek<sup>87</sup>).

Variable	Aktuelle Datenbasis		Allgemeinbevölkerung		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
kein Konsum / lebenslang abstinert	100	35,3 %	231	2,9 %	32,4 %
ehemaliger Abusus / 12 Monate abstinert	27	9,5 %	581	7,3 %	2,2 %
seltener / risikoarmer Konsum	9	3,2 %	5.795	72,8 %	-69,6 %
mäßiger / riskanter Konsum	84	29,7 %	1.170	14,7 %	15,0 %
Abusus / gefährlicher Konsum	63	22,3 %	175	2,2 %	20,1 %

Tabelle 99: Vergleich des Alkoholkonsums mit der Allgemeinbevölkerung (Kraus, Piontek<sup>87</sup>)

Anhand der abweichenden Werte zwischen der Allgemeinbevölkerung und der vorliegenden Patientenkohorte lässt sich erkennen, dass Alkoholabusus eine hohe Korrelation zum Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich besitzt. So ist der Anteil der Personen mit Alkoholabusus in der Allgemeinbevölkerung mit 2,2 % sehr gering, während dieser Wert in der vorliegenden Studienkohorte bei 22,3 % liegt. Auffällig ist, dass auch der Anteil an Personen ohne Alkoholkonsum deutlich höher ist. Dies könnte durch das deutlich höhere durchschnittliche Alter der Patienten (vgl. Kapitel 6.3.2.1), den herabgesetzten Allgemeinzustand (vgl. Kapitel 6.3.5) und die soziokulturelle Bedeutung (vgl. Kapitel 6.1.2) begründet sein.

In der statistischen Auswertung zum Alkoholkonsum zeigt sich, dass Patienten mit aktivem oder ehemaligem Abusus einen deutlich schlechteren Outcome haben als Abstinenzler oder Personen mit mäßigem oder seltenem Alkoholkonsum (vgl. Kapitel 5.2.4). Dabei besitzen, anders als beim Rauchstatus (vgl. Kapitel 6.3.2.3), Personen mit ehemaligem Abusus einen noch schlechteren Outcome als Personen mit aktivem Abusus. Ein Grund hierfür könnte, neben den statistischen Schwankungen und den in Kapitel 6.1.2 beschriebenen Ungenauigkeiten bei der Datenerhebung, sein, dass bei Patienten mit ehemaligem Abusus ein stärkerer und schädlicher Konsum vorgelegen hat, da Patienten, die noch aktiv trinken, nicht schwer in ihrem Alltag oder gesundheitlich betroffen sind. Eine weitere Auffälligkeit ist, dass Personen mit mäßigem Konsum ein besseres Gesamtüberleben zeigen als Personen, die abstinert leben. Dies könnte daran liegen, dass es häufig soziale und medizinische Gründe dafür gibt, dass Patienten im Alter abstinert werden.

Neben der starken Korrelation zum Gesamtüberleben zeigt der Alkoholkonsum eine starke Koinzidenz mit dem Nikotinkonsum. Dabei hat sich in der Detailbetrachtung in Kapitel 5.2.4 gezeigt, dass in der Regel ein Alkoholabusus mit einem starken Nikotinkonsum einher geht. Eine Trennung der Auswirkungen dieser beiden Noxe ist innerhalb dieser Studie daher nur bedingt möglich.



#### 6.3.2.5. Familienanamnese

Um die Studienkohorte bezüglich der Familienanamnese mit der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen, muss zunächst über das Lebenszeitrisiko einer Krebserkrankung die Wahrscheinlichkeit einer positiven Familienanamnese in der Allgemeinbevölkerung ermittelt werden. Das Lebenszeitrisiko, um an Krebs zu erkranken, liegt bei 50,4 %. Von allen Krebserkrankungen hat Kopf-Hals-Krebs einen Anteil von 3,4 % (ZfKD<sup>15</sup>·ZfKD<sup>16</sup>). Das Lebenszeitrisiko, um an Kopf-Hals-Krebs zu erkranken, liegt also bei 1,7 %. Nimmt man Verwandte 1. Grades, also Eltern sowie Großeltern, so ergeben sich sechs direkte Verwandte. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person in der Allgemeinbevölkerung eine positive Familienanamnese bezüglich einer Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich besitzt, liegt also bei etwa 7,6 % (Berechnung:  $1 - [1 - 0,017]^6$ ). In der vorliegenden Erhebung hatten jedoch lediglich 4,2 % der Patienten eine positive Familienanamnese bezüglich eines Karzinoms des Kopf-Hals-Karzinoms.

Ähnliche Werte ergeben sich in der Studie von D'Souza, bei der 255 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen betrachtet wurden. Hier besaßen 17 Patienten eine positive Familienanamnese, was einem Anteil von 6,67 % entspricht (D'Souza, Zhang<sup>14</sup>). Somit erscheint der in der vorliegenden Studie ermittelte Wert von 4,2 % als eher gering, obwohl eine Krebserkrankung in der Familie und insbesondere im Kopf-Hals-Bereich routinemäßig systematisch erfragt wird.

Bei der Betrachtung des Outcomes hat sich gezeigt, dass Patienten mit einer positiven Familienanamnese einen deutlich besseren Outcome zeigen als Patienten ohne bekannte Fälle in der Verwandtschaft (vgl. Kapitel 5.2.5). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass Personen, die bereits mit Krebsleiden in ihrer direkten Verwandtschaft konfrontiert wurden, ein stärkeres Bewusstsein für die Erkrankung zeigen und somit früher zum Arzt gehen. So zeigte sich in der vorliegenden Studie eine Tendenz zwischen einer positiven Familienanamnese und einem geringen Alter. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist dieser Zusammenhang jedoch nicht signifikant.

Eine starke Korrelation hat sich in der vorliegenden Studienkohorte zwischen einem hohen Grading und einer positiven Familienanamnese gezeigt. Dies könnte z.B. für eine genetische Komponente sprechen, die erblich bedingt zu einer Veränderung des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) führt, was eine geringere Differenzierung der Zellen begünstigt (Pantel and Guntinas-Lichius<sup>14</sup>·Brandt and Petrides<sup>115</sup>). Um diese These zu erhärten, sollte die Veränderung des EGFR in Studien, die genetische Komponenten der Karzinomentstehung untersuchen, vermehrt mit molekularbiologischen Methoden untersucht werden.

#### 6.3.2.6. Hämoglobinbereich

In Kapitel 5.2.6 hat sich gezeigt, dass der Hb-Wert bei Aufnahme ein sehr relevanter Parameter für den Outcome ist. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass der Hb-Wert signifikant mit verschiedenen für das Überleben wichtigen Parametern wie den Komorbiditäten, dem Alter bei Erstdiagnose sowie dem T-Wert korrelieren. So ist der Hb-Wert in dieser Studie unter anderem bei hohem Komorbiditätsstatus, bei älteren Patienten und bei hohem T-Wert erniedrigt (vgl. Tabelle 41). Das Hb-Level kann somit als Indikator für einen schlechten Allgemeinzustand genutzt werden. Dies sind beachtenswerte Zusammenhänge, die für Folgeuntersuchungen relevant sein könnten.

In einer systematischen Literaturlauswertung wurden die allgemeinen Effekte von Anämie auf Patienten untersucht (Beghé, Wilson<sup>116</sup>). Interessant ist hierbei, dass nur in einer der untersuchten Studien das Fünf-Jahresüberleben betrachtet wurde. In einer Fall-Kontrollstudie lag über verschiedene Alterskohorten das Fünf-Jahresüberleben von Patienten mit einer Anämie um bis zu 20 % unter dem Fünf-Jahresüberleben von Patienten ohne Anämie (Kikuchi, Inagaki<sup>117</sup>). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen dieser Studie (24,8 %) (vgl. Kapitel 5.2.6) und zeigt die Wichtigkeit dieses relativ einfach zu erhebenden Parameters. Daher sollten in einer weiterführenden großen Studie, wie einem deutschen Gesundheitssurvey, die Einflüsse des Hb-Werts tiefgreifend untersucht werden.

### 6.3.3. Bewertung der klinischen Parameter

Bei der Bewertung der klinischen Parameter liegt der Fokus auf der Interpretation der statistischen Auswertungen aus Kapitel 5.2.6 sowie dem Vergleich der erhobenen Daten mit anderen Studien.

#### 6.3.3.1. Lokalisation

Da in der vorliegenden Patientenkohorte lediglich für Karzinome in den Bereichen Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle und Oropharynx eine hinreichend große Stichprobe vorliegt, wird sich im Folgenden auf diese vier Lokationen fokussiert (vgl. Kapitel 3.5.1).

Von den betrachteten Lokalisationen besaßen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Bereich des Larynx mit 40 % das beste Fünf-Jahresüberleben (vgl. Kapitel 5.3.1). In einer Erhebung des deutschen Krebsregisters liegt die Überlebensrate bei Larynxkarzinomen sogar bei 65 % (ZfKD<sup>15</sup>). Im Bereich des Oropharynx, Hypopharynx und der Mundhöhle überlebten mit 26,9 %, 31,0 % bzw. 32,6 % deutlich weniger Patienten fünf Jahre. Hier liegt der Wert des deutschen Krebsregister für Karzinome im Bereich von Mundhöhle und Rachen bei 43 % für Männer und bei 52 % für Frauen (ZfKD<sup>16</sup>). Das Fünf-Jahresüberleben in dieser Studie war also deutlich geringer als im bundesweiten Durchschnitt. Ein Grund hierfür könnte sein, dass bei den Auswertungen des deutschen Krebsregister auch Adenokarzinome mitbetrachtet werden, die einen deutlich besseren Outcome besitzen. Zudem befanden sich in der vorliegenden Patientenkohorte viele Patienten mit einem hohen Stadium, was ein deutlich geringes Fünf-Jahresüberleben zeigt (vgl. Kapitel 6.3.3.6).

Da sowohl in dieser Studiengruppe als auch bei den Angaben des deutschen Krebsregisters Patienten mit Larynxkarzinomen ein deutlich besseres Fünf-Jahresüberleben zeigen als Patienten mit Karzinomen in Mundhöhle und Rachen, scheint die Lokalisation ein relevanter Prognoseparameter für das Fünf-Jahresüberleben eines Patienten zu sein. Dies liegt unter anderem daran, dass in manchen Lokalisationen radikaler operiert werden kann als in anderen.

Ein weiterer Einflussfaktor kann sein, dass in der vorliegenden Patientenkohorte Karzinome des Mundhöhlen- und Rachenbereichs seltener in frühen Stadien entdeckt werden als Larynxkarzinome. Dies zeigte sich auch in der deutschlandweiten ZfKD Erhebung (Kehlkopf ZfKD<sup>15</sup>·Mundhöhle und Rachen ZfKD<sup>16</sup>). In der vorliegenden Studie korrelierten insbesondere Oropharynxkarzinome stark mit einem hohen Stadium, was das besonders geringe Gesamtüberleben für diese Lokalisation erklärt. Karzinome im Mundhöhlen- und Rachenbereichs werden dabei oftmals in einem frühen Stadium bemerkt, da, insbesondere bei glottischen Larynxkarzinome, eine Heiserkeit auftritt. Dies würde sich mit den Beobachtungen der vorliegenden Studie decken.

#### 6.3.3.2. TNM-Klassifikation

Die Verteilung der Tumorgröße (T) war in der betrachteten Patientenkohorte ähnlich wie in einer Studie von Rogers mit einer leichten Tendenz zu einem höheren T-Wert in der vorliegenden Patientenkohorte (vgl. Tabelle 100) (Rogers, Aziz<sup>103</sup>).

T-Klassifikation	Aktuelle Datenbasis		Feasibility study of the retrospective use		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
0	0	0,0 %	2	1,8 %	-1,8 %
1	64	22,6 %	37	32,5 %	-9,9 %
2	92	32,5 %	33	28,9 %	3,6 %
3	68	24,0 %	22	19,3 %	4,7 %
4	52	18,4 %	20	17,5 %	0,9 %
CIS	6	2,1 %	0	0,0 %	2,1 %
CUP	1	0,4 %	0	0,0 %	0,4 %

Tabelle 100: Vergleich der T-Klassifikation mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>)



In der statistischen Auswertung der TNM-Klassifikation hat sich gezeigt, dass alle drei TNM-Faktoren mit dem Outcome korrelieren, wobei ein höherer Wert jeweils ein geringeres Gesamtüberleben bedingt (vgl. Kapitel 5.3.2). Eine Ausnahme bildet der Lymphknotenstatus (N), bei dem das Gesamtüberleben bei N1 höher war als bei N0. Dies könnte daran liegen, dass, wenn N1-Verdacht in der Bildgebung besteht, eine Lymphknotenresektion durchgeführt wird, während Patienten, die unter N0 fallen, meist keine ausgedehnte Resektion erhalten, was in der vorliegenden Studie zu einem deutlich schlechteren Outcome führte (vgl. Kapitel 5.3.4). Zwischen T0 und T1 waren die Überlebenschancen vergleichbar, während ansonsten eine schlechtere Einstufung einen deutlichen Unterschied beim Outcome bedeutet. Somit scheinen niedrige T- und N-Werte nur einen geringen Einfluss auf das Outcome zu besitzen, während alle höheren Einstufungen sowie der M-Wert das Gesamtüberleben massiv beeinträchtigen. Dies schlägt sich auch in der Tumorklassifizierung nieder, bei der sich bereits ab N2 zwingend ein Stadium von mindestens 4a und für M1 sogar ein Stadium von 4c ergibt (vgl. Anhang A).

### 6.3.3.3. Grading

Analog zur Tumorgröße (vgl. Kapitel 6.3.3.2) zeigt sich auch beim Grading eine Tendenz dazu, dass in der vorliegenden Studienkohorte schwerer erkrankte Personen untersucht wurden als bei der Studie von Rogers (Rogers, Aziz<sup>103</sup>). So ist ein deutlich geringerer Anteil an Patienten mit G1 eingestuft, während prozentual mehr Patienten G2 und G3 besitzen (vgl. Tabelle 101).

Grading	Aktuelle Datenbasis		Feasibility study of the retrospective use		Differenz
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Prozentual
1	6	2,1 %	25	21,6 %	-19,5 %
2	205	72,4 %	65	56,0 %	16,4 %
3	72	25,4 %	26	22,4 %	3,0 %

Tabelle 101: Vergleich des Gradings mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>)

Bei der Untersuchung des histologischen Differenzierungsgrads, also dem Grading, hinsichtlich des Outcomes hat sich gezeigt, dass nur eine geringe Korrelation zum Gesamtüberleben besteht (vgl. Kapitel 5.3.3). Der prognostische Wert ist dadurch deutlich eingeschränkt, da der überwiegende Anteil von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich als mittelgradig differenziert (G2) befundet wird (Lehnerdt, Hoffmann<sup>18</sup>). Dies ist auch in der vorliegenden Patientenkohorte der Fall, wodurch für G1 keine signifikante Stichprobengröße erreicht wurde, während zwischen G2 und G3 keine signifikanten Unterschiede beim Outcome bestanden.

Aufgrund dieses Sachverhalts konnten auch keine Korrelationen zwischen dem Grading und der lymphogenen Metastasierung (vgl. Tabelle 49) sowie einer Lymphknotenmetastasierung (vgl. Tabelle 50) ermittelt werden, obwohl diese erwartet worden sind.

### 6.3.3.4. Fakultative Deskriptoren

In Kapitel 5.3.4 zeigt sich, dass sich die Prognose deutlich verbessert, wenn ein Tumor so massiv reseziert wurde, dass für alle fakultativen Deskriptoren Daten vorliegen. Für die Lymphgefäßinvasion L konnte sogar ein Überlebensvorteil für L1 gegenüber L0 ermittelt werden, während V1 und Pn1 ein geringeres Fünf-Jahresüberleben als V0 und Pn0 besaßen (vgl. Tabelle 52). Zu beachten ist dabei, dass all diese Korrelationen nicht signifikant waren.

Das verbesserte Überleben bei L1 kann damit in Zusammenhang gebracht werden, dass bei einem positiven Befall die ableitenden Lymphwege meist postoperativ bestrahlt werden. In einer Folgestudie könnte untersucht werden, ob eine Bestrahlung der Lymphwege für alle Patienten, unabhängig vom L-Status, einen Benefit erbringen würde.

### 6.3.3.5. R-Klassifikation

Bei der Auswertung der R-Klassifikation zeigte der Status „keine Resektion“ den schlechtesten Outcome (vgl. Kapitel 5.3.5). Dies liegt unter anderem daran, dass hierunter Patienten fallen, deren Allgemeinzustand für eine Resektion zu schlecht ist, die rein palliativ behandelt wurden oder die schon vor Therapiebeginn verstorben sind. Zwischen R0 und R1 zeigt sich ein geringer Vorteil bei R0, während bei einer close margin Situation das Fünf-Jahresüberleben um etwa 10 % sinkt. Dies deckt sich mit vergleichbaren Studien, bei denen ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit close margin Situation gegenüber klar abgegrenzten Karzinomen beobachtet wurde (Alicandri-Ciuffelli, Bonali<sup>51</sup>). Ursache hierfür könnte sein, dass eine restlose Resektion des Tumors bei einer close margin Situation deutlich schwieriger ist als bei klar abgegrenzten Karzinomen.

Bei den weiteren Einflussgrößen wurde daher angenommen, dass bei einer close margin Situation häufiger Rezidive auftreten. Dies konnte jedoch in der vorliegenden Patientenkohorte nicht beobachtet werden.

### 6.3.3.6. Tumorstadium

In Tabelle 102 wird die Verteilung des Stadiums der vorliegenden Studie mit Erhebungen von Pantel und Piccirillo verglichen (Pantel and Guntinas-Lichius<sup>14</sup>) (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>). Hier kann erkannt werden, dass in den beiden Studien von Pantel und Piccirillo anteilig mehr Patienten Stadium 1 und weniger Patienten Stadium 4 haben als in der vorliegenden Kohorte. Somit wurden im Rahmen der Studie überproportional viele Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsbild als Primärdiagnose im Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt. Dies kann der Rolle als Universitätsklinikum geschuldet sein, da kleinere Tumore häufiger in umgebenden Häusern behandelt werden.

	Aktuelle Datenbasis		Larynxkarzinom - Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben“		Development of a New Head and Neck Cancer-Specific Comorbidity Index	
	Alle	Larynxkarzinom	Larynxkarzinom	Differenz	Alle	Differenz
Stadium 1	14,5 %	23 %	37 %	-14 %	21,6 %	-7,1 %
Stadium 2	13,4 %	19 %	18 %	1 %	22,8 %	-9,4 %
Stadium 3	17,7 %	13 %	20 %	-7 %	25,0 %	-7,3 %
Stadium 4	54,4 %	45 %	27 %	18 %	30,6 %	23,8 %

Tabelle 102: Vergleich des Stadiums mit der Studie „Larynxkarzinom - Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben“ (Pantel and Guntinas-Lichius<sup>14</sup>)

Bei dem Vergleich des Outcomes zeigte sich in der vorliegenden Studie ein vergleichsweise geringes Fünf-Jahresüberleben bei den niedrigen Stadien. So lag in einer Studie von Ribeiro, die jedoch nur Mundhöhlen und Oropharynxkarzinome betrachtet hat, das Fünf-Jahresüberleben für Stadium 1 um 36,0 % und für Stadium 2 um 12,7 % höher. Das Überleben für Stadium 3 und 4 war hingegen vergleichbar (Ribeiro, Kowalski<sup>118</sup>). Beim Vergleich mit der Studie von Piccirillo zur Erstellung des WUHNCI, bei der ebenfalls Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich betrachtet wurden, ist ein besseres Fünf-Jahresüberleben für Stadium 1 gegeben. Bei höheren Stadien hat teilweise die vorliegende Studie und teilweise die Studie von Piccirillo eine bessere Prognose (vgl. Tabelle 103). Diese Verteilung weist darauf hin, dass im Rahmen der vorliegenden Studie überdurchschnittlich viele Patienten trotz niedrigem Stadium einen schlechten Allgemeinzustand und somit eine geringere Prognose hatten (vgl. Kapitel 6.3.5). Dies kann dadurch begründet werden, dass insbesondere Patienten mit guter Prognose, also niedrigem Stadium und gutem Allgemeinzustand, sich nicht an der Universitätsklinik, sondern in nahen, peripheren Krankenhäusern behandeln lassen.

	Aktuelle Datenbasis	Perioperative Complications, Comorbidities, and Survival in Oral or Oropharyngeal Cancer		Development of a New Head and Neck Cancer–Specific Comorbidity Index	
	Prozentual	Prozentual	Differenz	Prozentual	Differenz
Stadium 1	40,7 %	76,7 %	-36,0 %	71,2 %	-30,5 %
Stadium 2	51,7 %	64,4 %	-12,7 %	57,0 %	-6,3 %
Stadium 3	45,2 %	44,8 %	0,4 %	37,7 %	7,5 %
Stadium 4	25,0 %	25,5 %	-0,5 %	29,9 %	-4,5 %

Tabelle 103: Vergleich des Fünf-Jahresüberleben pro Stadium mit der Studie „Perioperative Complications, Comorbidities, and Survival in Oral or Oropharyngeal Cancer“ (Ribeiro, Kowalski<sup>118</sup>)

Der Outcome der Patienten korreliert hochsignifikant mit dem Tumorstadium. Jedoch zeigt sich diese Abhängigkeit in der vorliegenden Patientenkohorte nur für höhere Stadien (vgl. Kapitel 5.3.6). So besitzt Stadium 1 ein schlechteres Fünf-Jahresüberleben als Stadium 2. Erst ab Stadium 4a ist das Gesamtüberleben deutlich herabgesetzt. Dies passt dazu, dass die Einzelinformationen der TNM-Klassifikationen, die die Grundlage für die UICC-Stadieneinteilung darstellen, für geringe Werte eine schlechte Prognose liefern (vgl. Kapitel 6.3.3.2).

Bei der Betrachtung der weiteren Korrelationen zeigte sich eine signifikante Korrelation von Stadium 1 zum Vorliegen mehrerer HNO-Tumore (vgl. Abbildung 32). Diese Mehrfacherkrankung der Patienten würde das geringere Fünf-Jahresüberleben im Vergleich zum Stadium 2 erklären. In diesem Fall wäre das geringe Gesamtüberleben der Stadium 1 Patienten nicht nur auf das Karzinom im Kopf-Hals-Bereich zurückzuführen, sondern auch auf den schlechten Allgemeinzustand und die Vorerkrankungen des Patienten. Eine entsprechende negative Korrelation zwischen Tumorstadium 1 und einem niedrigen Komorbiditätsindex lag in der betrachteten Patientenkohorte vor (vgl. Kapitel 5.5 und 6.3.5).

Neben diesen indirekt begründeten Korrelation unterschied sich in dieser Studie auch die Therapieform je nach Tumorstadium (vgl. Abbildung 30). Bei der Behandlung von kleinen Tumoren der Stadien 1 und 2 wird eine laserchirurgische Tumorresektion bevorzugt. Ab Stadium 3 wird eine normale Tumorresektion durchgeführt, während insbesondere für Stadium 4b und 4c eine palliative Behandlung erfolgt. Dies lässt sich damit in Zusammenhang bringen, dass das Tumorstadium eine zentrale Größe bei dem Therapieentscheid darstellt, wodurch genau diese Korrelationen erwartet worden sind (vgl. Kapitel 6.3.4).

#### 6.3.3.7. HPV-Status

In einer Studie des Robert-Koch-Instituts wurden zwischen 2010 und 2012 Frauen auf HPV im Cervix-Bereich gescreent, um mögliche Impferfolge darzustellen. Hierbei ergab sich eine Durchseuchung von 19,56 % mit HPV-16 (Deleré, Remschmidt<sup>119</sup>). Eine andere Studie von Starostzik befasste sich nur mit der Durchseuchung von HPV bei Männern. Diese ergab in einer Metaanalyse aus neun Studien mit verschiedenen Abstrichregionen eine HPV-Prävalenz von 12,4 % für die Allgemeinbevölkerung und von 30,9 % bei der Hochrisikopatienten (Starostzik<sup>120</sup>). In der vorliegenden Patientenkohorte wurde ein positiver HPV-Nachweis des Karzinoms von 34,9 % festgestellt, wobei nur bei etwa der Hälfte der Patienten dieser Wert erhoben wurde (vgl. Kapitel 3.5.7) (vgl. Tabelle 104).

HPV	Aktuelle Datenbasis	Robert-Koch-Institut	Starostzik - Allgemein	Starostzik – Hochrisiko
positiv	34,9 %	19,6 %	12,4 %	30,9 %
negativ	65,1 %	80,4 %	87,6 %	69,1 %

Tabelle 104: Vergleich des Stadiums mit der Studie „Perioperative Complications, Comorbidities, and Survival in Oral or Oropharyngeal Cancer“ (Ribeiro, Kowalski<sup>118</sup>)

Somit liegt die in dieser Studie erhobene HPV-Prävalenz über dem Wert bei Hochrisikopatienten. Dies legt einen direkten Zusammenhang zwischen einer Krebserkrankung und einem positiven HPV-Status nahe (vgl. auch Kapitel 6.3.2.3). Nach Wittekind gibt es unterschiedliche Formen von Karzinomen, viren- und noxenassoziierte (Wittekindt, Wagner<sup>6</sup>). Dies wird durch die signifikante negative Korrelation zwischen HPV-positiven Patienten und Rauchern untermauert (vgl. Abbildung 33) und soll im Folgenden für die vorliegende Studienkohorte detaillierter untersucht werden. Als Annahme wird geprüft, ob bei Patienten mit positiver HPV-Testung der Nikotinkonsum dem Nikotinkonsum der Allgemeinbevölkerung entspricht und ob bei Patienten mit Nikotinkonsum der Wert der HPV-positiven Testungen dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung entspricht. Als Durchschnittswert wird ein gewichteter Mittelwert von 14,4 % aus den Studien des RKI und von Starostzik gemäß der Geschlechterverteilung in der vorliegenden Studie genutzt (Verhältnis 2,6:1, vgl. Kapitel 3.4.2). Für den Nikotinkonsum werden die Werte aus dem Mikrozensus 2017 herangezogen (vgl. Kapitel 6.3.2.3).

Tabelle 105 zeigt die Verteilung des Rauch- und HPV-Status in der Patientenkohorte, wobei die Prozentzahl stets den Anteil der Raucher, ehemaligen Raucher und Nichtraucher für den jeweiligen HPV-Status darstellt. Der erste Wert ist also so zu verstehen, dass 37,7 % der HPV-positiven Patienten aktiv rauchen. Dieser Wert liegt über dem bundesweiten Durchschnitt von 22,4 %, ist jedoch deutlich geringer als bei HPV-negativen Patienten, bei denen 69,7 % der Patienten rauchen. Auf der anderen Seite liegt bei HPV-positiven Patienten der Anteil der ehemaligen Raucher etwas und bei Nichtrauchern deutlich über dem Durchschnitt. Somit ergibt sich eine deutliche Tendenz dazu, dass in der Studiengruppe HPV-negative Patienten Raucher und HPV-positive Patienten Nichtraucher sind.

HPV-basiert	pos	neg	pos + neg
aktive Raucher	20 (37,7 %)	69 (69,7 %)	89 (58,6 %)
ehemalig	14 (26,4 %)	17 (17,2 %)	31 (20,4 %)
nein	19 (35,8 %)	13 (13,1 %)	32 (21,0 %)

Tabelle 105: Kreuztabelle HPV-Status und Nikotinstatus (HPV-basiert)

Diese Verteilung lässt sich auch beobachten, wenn man als Basis für die prozentuale Berechnung den Nikotinkonsum nutzt. So zeigen lediglich 22,5 % der aktiven Raucher einen positiven HPV-Wert, was nur leicht über dem Wert der Allgemeinbevölkerung (14,4 %) liegt. Bei den Nichtrauchern besitzen hingegen fast 60 % der Patienten einen positiven HPV-Status (vgl. Tabelle 106). Somit können auch in der vorliegenden Studie Viren und Noxe als Ursachen für Karzinome beobachtet werden.

nikotinbasiert	pos	neg
aktive Raucher	20 (22,5 %)	69 (77,5 %)
ehemalig	14 (45,2 %)	17 (54,8 %)
nein	19 (59,3 %)	13 (40,7 %)
<b>alle Rauchstatus</b>	<b>53 (34,9 %)</b>	<b>99 (65,1 %)</b>

Tabelle 106: Kreuztabelle HPV-Status und Nikotinstatus (nikotinbasiert)

Bei der Analyse des Outcomes zeigten die nicht-befundeten Patienten ein deutlich besseres Fünf-Jahresüberleben als Patienten mit Befundung. Zudem zeigen HPV-positive Patienten einen besseren Outcome als HPV-negative (vgl. Kapitel 5.3.7). Der bessere Outcome der Patienten mit HPV-positiver Befundung kann dadurch erklärt werden, dass virenassoziierte Karzinome im Vergleich zu tabak- und

alkoholassoziierten Tumoren eine bessere Prognose und eine höhere Sensibilität für Radiochemotherapie haben (Hermann and Christiansen 2016) (Ang, Harris<sup>25</sup>).

Unter anderem in einer Publikation von Wittekindt wurde beschrieben, dass Oropharynxkarzinome vermehrt HPV-assoziiert sind (Wittekindt, Wagner<sup>6</sup>). Dies konnte in der vorliegenden Studienkohorte durch eine starke Korrelation zwischen der Lokalisation Oropharynx sowie einer HPV-Positivität bestätigt werden (vgl. Abbildung 35 sowie Kapitel 5.3.1). Ein negativer HPV-Status korreliert hingegen mit den Lokalisationen Hypopharynx, Larynx und Mundhöhle. Hieraus lässt sich ableiten, dass in verschiedenen Lokalisationen eine unterschiedliche Genese vorliegt, die eher HPV- oder eher noxenassoziiert ist.

Diese beschriebenen signifikanten Unterschiede zwischen p16-positiven und p16-negativen Karzinomen entsprechen den neuesten Forschungsergebnissen. Als Konsequenz werden seit der 8. Auflage der TNM-Klassifikation bei Oropharynxkarzinomen p16-positive und p16-negative Karzinome unterschieden (vgl. Kapitel 2.3.2.2) (Magnez, Egle<sup>121</sup>). Da während der Datenerhebung der vorliegenden Studie die 8. Auflage der TNM-Klassifikation noch nicht erschienen war, konnte eine entsprechende Unterscheidung bei der TNM-Klassifikation sowie der Berechnung des Tumorstadiums in dieser Studie noch nicht berücksichtigt werden (vgl. Kapitel 3.5.2).

#### 6.3.4. Diskussion der primären Therapie

Die Diskussion der Therapie ist eng mit dem angestrebten Outcome verknüpft. Bei einer kurativen Therapie steht die Überlebenszeitmaximierung und die Rezidivfreiheit im Fokus. Bei einem palliativen Ansatz liegt die Zielsetzung dagegen auf der Maximierung der Lebensqualität (vgl. Kapitel 6.3.1). Ein palliatives Vorgehen wird i.d.R. eingesetzt, wenn Tumorstadium 4c erreicht ist, wenn der Tumor nicht gänzlich entfernt werden kann oder wenn weitere metastasierte Tumorerkrankungen oder Fernmetastasen vorliegen. Bei diesen Voraussetzungen ist eine hohe Überlebensdauer unwahrscheinlich, weshalb der palliative Therapieansatz in der vorliegenden Studie die höchste Korrelation zum Gesamtüberleben zeigte (siehe Kapitel 5.1.2). Aufgrund der unterschiedlichen Zielsetzung von kurativ und palliativ behandelten Patienten ist eine gemeinsame Bewertung des Erfolgs einer Therapie schwierig.

Neben der Therapieintention (vgl. Kapitel 6.3.4.1) und den ggf. limitierten Möglichkeiten zur Behandlung (z.B. geringeres Outcome bei Inoperabilität) haben auch die Präferenzen der Patienten einen großen Einfluss auf die Therapieentscheidung. So kann es sein, dass ein Patient eine Operation ablehnt, obwohl diese von Experten als aussichtsreich eingestuft wird. Dies kann verschiedene Ursachen, wie z.B. eine Angst vor Operationen, eine bessere Vereinbarkeit mit der aktuellen Lebenssituation oder persönliche Erfahrungswerte, haben. Solche Entscheidungen sind häufig nicht im Detail vermerkt und lassen sich nur schwer anhand von statistischen Verfahren erfassen und auswerten.

Beim Vergleich der verschiedenen Therapieformen hinsichtlich des Outcomes zeigte die laserchirurgische Therapie die stärksten Korrelationen mit dem Überleben des Patienten, während eine palliative Therapie mit dem Versterben des Patienten korreliert (vgl. Abbildung 36). Beide Behandlungsformen sind relativ einfache Therapieentscheidungen. Die laserchirurgische Tumorentfernung erfolgt bei einem niedrigen Stadium, während bei fortgeschrittenen, metastasierten Karzinomen nur noch palliativ behandelt werden kann. Hier sind die Korrelationen also über die dem Therapieentscheid zugrundeliegenden Einflussfaktoren erklärbar. Bei den übrigen Behandlungsarten zeigten sich keine starken Korrelationen gegenüber dem Outcome, sondern lediglich eine leichte Tendenz zugunsten einer Tumorsektion, die jedoch statistisch nicht signifikant ist (vgl. Kapitel 5.4).

Bei der Auswertung der adjuvanten Therapien zu einer Tumorresektion zeigte sich, dass es sich meist um ein geringes Risikoprofil, also bspw. ein niedriges Tumorstadium, handelt, wenn keine adjuvante RCT-Therapie erforderlich wurde. Entsprechend war in der vorliegenden Studie das Gesamtüberleben für Patienten mit adjuvanter RCT-Therapie am niedrigsten (vgl. Tabelle 59). Bei einer laserchirurgischen Tumorresektion konnte diese Tendenz in Abhängigkeit von der Anschlussbehandlung nicht beobachtet werden (vgl. Tabelle 60).

#### *6.3.4.1. Intention*

Wie in Kapitel 6.3.4 beschrieben, stellt die primär palliative Therapieform den stärksten Indikator für einen negativen Outcome dar. Dabei korreliert eine primär palliative Therapie stark mit dem Stadium (vgl. Abbildung 30) und den Komorbiditäten (vgl. Abbildung 37). Da diese beiden Faktoren die zentrale Grundlage für einen palliativen Therapieentscheid darstellen, entsprechen diese Ergebnisse den Erwartungen.

Bei den sekundär palliativ behandelten Patienten, also den Patienten, deren Therapieansatz im Verlauf in palliativ geändert wurde, haben fast 10 % 5 Jahre überlebt (vgl. Tabelle 61). Dies kann damit zusammenhängen, dass der Therapieansatz erst kurz vor Ende des Beobachtungszeitraum von fünf Jahren geändert wurde. Der Zustand dieser Patienten hat sich also über einen längeren Zeitraum verschlechtert.

#### *6.3.4.2. Chirurgie*

Die Durchführung einer OP zeigte in der statistischen Auswertung eine signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben (vgl. Kapitel 5.4.2). Dies kann dadurch erklärt werden, dass Patienten mit einem geringen Tumorstadium zumeist operiert werden, während bei höheren Stadien häufig ein palliativer Therapieansatz gewählt wird (vgl. Abbildung 30). Bei einer Bereinigung der Auswertung um die palliativ behandelten Patienten zeigt sich, dass die chirurgisch behandelten Patienten ein ähnliches Gesamtüberleben haben wie der Durchschnitt der kurativ behandelten Patienten (vgl. Kapitel 5.4.1)

Bei den einzelnen Formen der Operation zeigten insbesondere die Neck Dissection sowie die Zungengrundresektion einen guten Outcome. Laryngektomien, Tonsillektomien sowie Teilresektionen der Zunge führten hingegen zu einem geringeren Gesamtüberleben als der Durchschnitt der chirurgischen Eingriffe (vgl. Tabelle 62).

Einen besonders negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben besaßen in der vorliegenden Studie die postoperativen Komplikationen (vgl. Tabelle 63). Insbesondere das Fünf-Jahresüberleben ist bei diesen Patienten deutlich reduziert, was darauf schließen lässt, dass postoperative Komplikationen langfristig negative Auswirkungen auf das Outcome haben oder dass diese insbesondere bei schwerwiegenden Operationen, bei Personen mit einem schlechten Allgemeinzustand oder bei besonders großen bzw. lokal destruierenden Tumoren auftreten.

Neben diesen Auswirkungen auf das Gesamtüberleben beeinflussen die postoperativen Komplikationen auch den sekundären Outcome negativ. Dies zeigt sich insbesondere durch die starke Korrelation zu einer persistierenden Tracheotomie (vgl. Abbildung 39) sowie zur Sprechqualität (vgl. Abbildung 40). Dies liegt, analog zum Gesamtüberleben, vermutlich daran, dass postoperative Komplikationen vor allem bei großen, lokal destruierenden Tumoren auftreten, die wiederum eine persistierende Tracheotomie (vgl. Kapitel 6.3.1.2) sowie schlechtere Sprechqualität (vgl. Kapitel 6.3.1.4) nach sich ziehen.

#### *6.3.4.3. Radiotherapie*

Patienten, die mit einer Radiotherapie behandelt wurden, hatten in der vorliegenden Studie einen unterdurchschnittlichen Outcome. Dies lag unter anderem daran, dass es bei der Radiotherapie eine Tendenz zur Bildung von Rezidiven gab (vgl. Kapitel 5.4.3). Zudem korreliert ein hohes Tumorstadium stark mit der Radiotherapie, da dieser Parameter u.a. eine Indikation zur adjuvanten Radiatio nach



einer Operation ist (vgl. Abbildung 30). Die vermehrte Bildung von Rezidiven bei einer Radiotherapie lässt sich also durch die Schwere der Tumorerkrankung begründen und beides führt zu dem geringeren Gesamtüberleben dieser Therapieform.

#### 6.3.4.4. Chemotherapie

Der Einsatz einer Chemotherapie hat in der vorliegenden Patientenkohorte keine signifikante Korrelation zum Outcome (vgl. Kapitel 5.4.4). Dies liegt daran, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit einer primären Radiochemotherapie leicht unter dem Durchschnitt aller Patienten liegt, während Patienten mit einer adjuvanten Radiochemotherapie überdurchschnittlich oft fünf Jahre überlebten (vgl. Kapitel 5.4). Somit ist die Form der Chemotherapie ein relevanter Faktor für den Outcome. Der Überlebensvorteil der adjuvanten Therapie kann dabei durch die unterschiedlichen Ursachen für den jeweiligen Therapieentscheid begründet werden. Patienten, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes nicht operiert werden können, erhalten eine primäre Radiochemotherapie und besitzen eine eher schlechte Prognose. Eine adjuvante Radiochemotherapie wird hingegen bei Personen eingesetzt, die nach einer erfolgreichen Operation nicht zu stark vorerkrankt oder geschwächt sind, um eine unterstützende Strahlenbehandlung und Chemotherapie zu erhalten. Auf der anderen Seite wird eine adjuvante Radiochemotherapie nur erforderlich, wenn eine schwere Tumorerkrankung vorliegt. Somit gibt es zwei entgegengerichtete Einflüsse, aus denen sich in der betrachteten Studienkohorte ein leicht verbessertes Gesamtüberleben ergibt.

Eine starke Korrelation wies der Einsatz einer Chemotherapie mit einem Kapseldurchbruch des Lymphknotens auf (vgl. Abbildung 43). Dies war zu erwarten, da ein Kriterium für die Gabe der Chemotherapie der Kapseldurchbruch des Lymphknotens ist.

#### 6.3.5. Diskussion der Komorbidität

Da reine Nebendiagnoselisten unübersichtlich und schlecht auswertbar sind, werden gerade für Studien, aber auch für die klinische Einschätzung des Gesundheitszustands eines Patienten Instrumente benötigt, die mittels einer einheitlichen und objektiven Kennzahl das komplexe Konstrukt des Allgemeinzustandes eines Patienten abbilden. Dabei sollten sowohl die Anzahl als auch die Schwere der Begleiterkrankungen in die Bewertung einfließen. Eine solche Kennzahl sind die Komorbiditätsindizes, die einen schnellen und standardisierten Überblick über den Gesundheitszustand eines Patienten bieten. Ideales Ziel ist ein Index, der einheitlich für alle Krankheitsbilder anwendbar und trotzdem aussagekräftig ist. In der Praxis zeigen jedoch die Grunderkrankungen und deren Therapien einen so großen Einfluss auf die Lebenserwartung, dass für verschiedene Anwendungsbereiche unterschiedliche Instrumente entwickelt und teilweise für sehr spezifische Grunderkrankungen validiert wurden (Extermann<sup>122</sup>, Wedding and Schäffer<sup>123</sup>).

Aufgrund dieser Vielzahl an unterschiedlichen Methoden ist die Wahl eines passenden Komorbiditätsscores – insbesondere bei einer großen Anzahl an Patienten oder bei sehr spezifischen Krankheitsbildern – von zentraler Bedeutung. Dabei sollte vor der Auswahl sorgfältig abgewägt werden, welcher Score für den jeweiligen Anwendungsfall den höchsten Informationsgewinn bietet bzw. welcher sich am besten für die Verwendung in der entsprechenden Studie eignet.

In dieser Studie wurden insgesamt vier Komorbiditätsindizes untersucht und miteinander verglichen:

- Der **KFI** als einer der ersten Komorbiditätsindizes hat nachhaltig das gesamte Feld des Komorbiditätsbegriffs geprägt und berücksichtigt durch sein Bewertungssystem sowohl die Schwere als auch teilweise die Anzahl der Komorbiditäten.
- Der **ACE-27** stellt eine moderne Form des für Diabetiker entwickelten KFI dar und wurde als Messinstrument für Nebenerkrankungen bei Tumorleiden an verschiedenen Tumorarten validiert.



- Der **CCI** wird im onkologischen Setting sehr häufig als Messinstrument zur Bestimmung von Komorbiditäten eingesetzt.
- Der **WUHNCI** wurde als spezifisches Messinstrument für neu diagnostizierte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs erstellt und dient ausschließlich der Komorbiditätsbestimmung von Kopf-Hals-Tumorpatienten.

Somit wurde für diese Studie je ein Index ausgewählt, der für einen breiten, allgemeingültigen Einsatz (CCI), spezifisch für eine andere Grunderkrankung (KFI), spezifisch für die Bewertung von Komorbiditäten bei Tumorleiden (ACE-27) und hochspezifisch für Tumore im Kopf-Hals-Bereich (WUHNCI) konzipiert wurde. In Tabelle 107 werden die wichtigsten Informationen zu diesen vier Komorbiditätsindizes im Detail gegenübergestellt.

	<b>KFI</b>	<b>ACE-27</b>	<b>CCI</b>	<b>WUHNCI</b>
Veröffentlichung	1974	2003	1987	2002
Autor	Kaplan, M. H.	Piccirillo, J. F.	Charlson M. E.	Piccirillo, J. F.
Art der Datenerhebung	Retrospektiv, Primärdaten	Prospektiv, Primärdaten	Prospektiv, Primärdaten	Prospektiv, Primärdaten
Kohortengröße	188	11.906, Validierung: 17.712	608, Validierung: 685	1094
Kohortenbesonderheiten	Nur männliche Patienten	Viele verschiedene Krebsarten	Identifizierung an allgemeinmedizinischen Patienten, zur Validierung Frauen	Kopf-Hals-Patienten
Zeitraum der Kohortenerhebung	1959 - 1962	1995 - 2001	1962 - 1969	1980 - 1991
Untersuchte Haupterkrankung	Diabetes Mellitus	Erstdiagnose diverser Krebsarten	Erfassung an allgemeinmedizinischen Patienten, Validierung an Brustkrebspatientinnen	neu diagnostizierte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs
Zielgröße	Fünf-Jahresüberleben und klinisch symptomatische Schäden durch DM	Zwei-Jahresüberleben	Ein-Jahresüberleben	Fünf-Jahresüberleben
Anzahl Items	12	27	19 (in 17 Kategorien)	7
Erhebungsaufwand	Teilweise schwierig zwischen KFI 2 und 3 zu differenzieren	Teilweise schwierig zwischen ACE-27 2 und 3 zu differenzieren	Teilweise schwierig, die Schwere der Erkrankung zu bewerten	Leicht und präzise, da binäre Entscheidung
Skalierung	0 - 3	0 - 3	0 - 26	0 - 15
Bewertung und Scoring Methode	Gewichtung der Erkrankungen, höchster Wert eines Items	Gewichtung der Erkrankungen, höchster Wert eines Items	Maximalgewichtung: 6 Summierung der Gewichtung	Maximalgewichtung: 4 Summierung der Gewichtung

Tabelle 107: Übersicht und Vergleich der verschiedenen Komorbiditätsindizes (Kaplan and Feinstein<sup>75</sup>·Charlson, Pompei<sup>84</sup>·Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>·Piccirillo, Costas<sup>124</sup>·Sarfaty<sup>125</sup>)

Andere Komorbiditätsindizes, die ebenfalls in Studien zu Kopf-Hals-Tumoren verwendet werden, wie z.B. der Klabunde Index, der Head and Neck Cancer (HNCA) Index oder der Alcohol–Tobacco-Related Comorbidities Index (ATC), werden in dieser Studie nicht betrachtet (Paleri, Wight<sup>126</sup>).

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte sind für viele Scores starke Korrelationen zum Outcome von Patienten ermittelt worden. Trotzdem konnte bisher kein nationaler oder internationaler Goldstandard zur Messung von Komorbidität bei Krebspatienten definiert werden. Darauf haben folgende Punkte einen Einfluss:

- Es ist schwierig, den Urzustand eines Patienten zu definieren. Ein Patient, der erst spät zum Arzt geht und mit einem T4 Tumor erstdiagnostiziert wird, bietet eine andere Ausgangslage als ein Patient mit einem Karzinoma in situ.
- Der Einfluss von Komorbiditäten ist unterschiedlich bei verschiedenen Grunderkrankungen.
- Die Definition einer relevanten Komorbidität ist schwierig. Zudem beeinflussen die Einteilung in Erkrankungsgruppen sowie die Gewichtung dieser Gruppen die Ergebnisse.
- Das Verständnis von kombinierten Effekten bei multiplen Bedingungen ist kompliziert und schwer abzubilden.
- Ein objektiv messbarer Outcome muss definiert werden. Mögliche Endpunkte sind die Mortalität, bspw. das Ein-, Fünf- oder Zehn-Jahresüberleben, oder die Krebsfreiheit für einen bestimmten Zeitraum. (Sarfati<sup>125</sup>·Sarfati<sup>127</sup>)

Dem gegenüber steht bei einem undifferenzierten oder fehlerhaften Einsatz von Komorbiditätsindizes die Gefahr, dass das Gewicht einer schlechten Prognose eine falsche, z.B. zu schonende Therapie, bedingt. Entsprechend wichtig wäre es, in der Forschung komorbiditätsadaptiert vergleichbare, wissenschaftliche Studien zu verfassen, um auf Basis von objektiven Kriterien die Therapie von schwer vorerkrankten Patienten planen zu können.

Ziel einer komorbiditätsadaptierten Studie müsste die Ermittlung des Einflusses einzelner Komorbiditäten sowie der Kombination verschiedener Komorbiditäten sein. Dies ist jedoch, wie auch im Rahmen dieser Studie dargestellt, schwierig, da neben den Komorbiditäten auch die Grunderkrankung, verschiedene individuelle Patientenmerkmale, die Therapieform und weitere Rahmenbedingungen wie die Lebensumstände Einfluss auf den Outcome besitzen. Wünschenswert wäre demnach eine prospektive Studie, in der sowohl Krebspatienten und als auch Patienten ohne Plattenepithelkarzinom untersucht werden, wobei die Patienten ähnliche individuelle Merkmale etc. besitzen. Diese Vorgehensweise der Fall-Kontroll-Studie ist jedoch sehr aufwändig.

#### *6.3.5.1. Übergreifende Korrelationen der Komorbiditätsindizes*

Ein Anspruch bei der Prognoseerstellung ist es, ein System zu etablieren, welches im Hinblick auf einen spezifischen Outcome (bspw. das Fünf-Jahresüberleben) die Therapieentscheidungsfindung unterstützt. Dafür sollen laut Extermann neben dem etablierten UICC Stagingssystem allgemeine oder spezialisierte Komorbiditätsindizes genutzt werden, um eine möglichst umfassende Bewertung des Gesamtzustandes eines Patienten zu erreichen (Extermann<sup>122</sup>). Zu diesem Ergebnis kommt auch eine große Metaanalyse von 2014, in der über 22.000 Patienten aus verschiedenen Komorbiditätsstudien zusammengefasst wurden (Bøje<sup>128</sup>).

Diese zentrale Bedeutung der Komorbiditätsindizes zeigte sich auch in der vorliegenden Studie. So gehörten die Komorbiditätsindizes stets zu den Parametern mit den stärksten Korrelationen zum Outcome, wobei insbesondere das Fünf-Jahresüberleben gut durch die Komorbiditätsindizes prognostiziert werden kann (vgl. Kapitel 5.1). Begründet werden kann diese hohe Aussagekraft bezüglich des Langzeitüberlebens dadurch, dass bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand nicht zwingend die Indexerkrankung, also der behandelte Kopf-Hals-Tumor, zum Tod führt, sondern ggf. weitere, langfristiger wirkende Krankheiten als Todesursache in Frage

kommen. Diese These lässt sich in den Gesamtüberlebensmatrizen in Kapitel 5.5 erhärten, in denen auch Patienten mit niedrigem Stadium, aber hohem Komorbiditätsindex vermehrt keine fünf Jahre überlebten. Bei diesen Patienten ist es wahrscheinlich, dass sie nicht ausschließlich an der Grunderkrankung, sondern auch an ihren Komorbiditäten verstorben sind.

Dies kann bei den Detailbetrachtungen des Outcomes der Indizes bestätigt werden (vgl. Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 47 und Abbildung 48). Hier korreliert die Einstufung als nicht-vorerkrankter Patient (Wert 0) mit dem rezidivfreien Überleben, während stärker vorerkrankte Patienten (Wert 3 oder höher) eine starke Neigung zum rezidivfreien Versterben zeigen. Dies deutet darauf hin, dass bei ansonsten gesunden Patienten die Tumortherapien vermehrt erfolgreich verlaufen, während schwer vorerkrankte unabhängig von der Bildung eines Rezidivs versterben. Entsprechend besitzen Komorbiditätsindizes auch bei krebszentrierten Überlebensbetrachtung eine hohe Aussagekraft, da sie einen weiteren, für das Gesamtüberleben relevanten, aber von der Indexerkrankung unabhängigen Faktor in die Bewertung einbringen. Daher sollten Komorbiditätsindizes auch im Regelbetrieb standardisiert erfasst und in die Therapieplanung einbezogen werden.

Neben diesen relevanten Zusammenhängen zum Outcome zeigen die Komorbiditätsindizes verschiedene weitere hochsignifikante Korrelationen mit anderen gesundheitsrelevanten Parametern. Hierzu zählen zum Beispiel weitere Tumorerkrankungen, ein erhöhter Hb-Wert, die Therapieintention, die Verwendung von Cisplatin und das Alter (vgl. Tabelle 68, Tabelle 70, Tabelle 73 und Tabelle 76).

Die Korrelation zum Vorliegen weiterer Tumorerkrankungen ist folgerichtig, da diese für die Berechnung der Komorbiditätsindizes betrachtet werden. Aus diesem Zusammenhang folgt auch die Korrelation mit der Therapieintention, da ein weiteres, unkontrolliertes Tumorleiden eine palliative Therapie bedingt, sowie die Korrelation zu Cisplatin, da bei einem schlechten Allgemeinzustand sowie mehreren Tumorleiden vermehrt Chemotherapien bspw. mit Cisplatin eingesetzt werden.

Durch die Korrelation der Komorbiditätsindizes mit einem zu niedrigen Hämoglobinwert wird erneut die Relevanz des Hb-Werts als allgemeiner Gesundheitsparameter deutlich (vgl. Kapitel 6.3.2.6). Entsprechend sollte dieser Parameter bei der Bestimmung des Gesundheitszustandes eines Patienten zukünftig stärker einbezogen werden. Bisher nutzt keiner der verwendeten Komorbiditätsindizes diesen Parameter in seine Berechnung, obwohl eine deutliche Korrelation zwischen einem niedrigen Hb-Wert und einem frühzeitigen Versterben besteht (vgl. Abbildung 24). Bei einer Weiterentwicklung der entsprechenden Indizes sollte daher die Aufnahme eines zu niedrigen Hb-Werts in das Bewertungsschema geprüft werden.

Die starke Korrelation zwischen Alter und den Komorbiditätsindizes kann dadurch begründet werden, dass ältere Menschen zumeist mehr Vorerkrankungen besitzen.

Neben diesen allgemeinen Korrelationen, die alle oder fast alle Komorbiditätsindizes besitzen, zeigten sich für die einzelnen Indizes weitere Zusammenhänge bzw. Abweichungen von den beschriebenen allgemeinen Korrelationen. Diese werden in den Unterkapiteln der einzelnen Komorbiditätsindizes betrachtet (vgl. Kapitel 6.3.5.2 bis 6.3.5.5).

#### *6.3.5.2. KFI (Kaplan-Feinstein-Index)*

Das Ziel der Studie zur Erstellung des KFI war die systematische Einordnung von Komorbiditäten. Hierbei sollte eine Übersicht von relevanten, komorbiden Elementen erstellt sowie ihr prognostischer Wert herausgearbeitet werden. Die Indexerkrankung dieser Studie war Diabetes Mellitus (vgl. Kapitel 2.3.4.1).

Über 40 Jahre nach seiner Entwicklung kann bei der Anwendung des KFI auf eine Krebspatientenkohorte festgestellt werden, dass diese Ziele erreicht wurden. Die Werte des KFI sind in der Patientenkohorte gleichmäßig verteilt und unterteilen die Kohorte in ähnliche Überlebensgruppen. In einer Studie von Clark zu Komplikationen bei Kopf-Hals-Tumoren zeigte sich eine ähnliche, jedoch weniger gleichmäßige Verteilung. So waren hier fast 50 % der Patienten mit KFI 1 eingestuft (Clark, McCluskey<sup>129</sup>). In der vorliegenden Patientenkohorte lag dieser Wert, wie auch KFI 0 und KFI 2, bei etwa 30 % (vgl. Tabelle 108).

KFI	Aktuelle Datenbasis		Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck		
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Differenz
0	87	30,7 %	42	22,7 %	8,0 %
1	87	30,7 %	89	48,1 %	-17,5 %
2	76	26,9 %	38	20,5 %	6,4 %
3	33	11,7 %	8,6	8,6 %	3,1 %

Tabelle 108: Vergleich der KFI-Verteilung mit der Studie „Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck“ (Clark, McCluskey<sup>129</sup>)

Die gute Korrelation des KFI zum Outcome zeigt sich in einer stetig antiproportionalen Beziehung zum Ein- und Fünf-Jahresüberleben, wobei die Korrelation zum Ein-Jahresüberleben, anders als zum Fünf-Jahresüberleben und zum Rezidivstatus, nicht hochsignifikant ist. Dies liegt daran, dass die Differenz der Überlebensrate zwischen KFI 0 und 1 relativ gering ist. Die Abstände beim Fünf-Jahresüberleben zwischen den einzelnen Gruppen sind gleichmäßig und nicht-vorerkrankte Patienten konnten gut von vorerkrankten unterschieden werden. So zeigte der KFI das höchste Fünf-Jahresüberleben aller Indizes für nicht-vorerkrankte Patienten (KFI 0). Die Trennschärfe zwischen KFI 1 und KFI 2 ist weniger deutlich. Massiv Vorerkrankte mit Stadium 3 wiederum haben einen deutlich herabgesetzten Überlebenskoeffizienten, was zeigt, dass anhand des KFI lebensbedrohliche Komorbiditäten präzise identifiziert werden können (vgl. Kapitel 5.5.1).

Zu ähnlich guten Ergebnissen kamen auch andere Studien, in denen der KFI eingesetzt wurde, um die Komorbiditätslast von Kopf-Hals-Tumorpatienten zu erfassen. Auch hier korrelierte ein hoher KFI-Wert deutlich mit der Überlebenszeit und dem Erfolg einer Therapie (Singh, Bhaya<sup>130</sup>, Hall, Rochon<sup>131</sup>, Sanabria, Carvalho<sup>132</sup>).

Bei der Betrachtung der Korrelationen mit den weiteren Parametern zeigte der KFI im Vergleich zu den anderen Komorbiditätsindizes eine schwächere Korrelation gegenüber der Therapieintention. Dies könnte darauf hinweisen, dass der KFI nicht alle Parameter berücksichtigt, die für einen palliativen Therapieentscheid in Betracht gezogen werden. Hierfür spricht auch die bessere Korrelation des ACE-27, der den KFI um relevante Komorbiditäten ergänzt (vgl. Kapitel 2.3.4.2). Da viele palliativ behandelte Patienten innerhalb des ersten Jahres verstorben sind, gibt dies auch einen Hinweis auf die nicht-hochsignifikante Korrelation des KFI zum Ein-Jahresüberleben.

Dennoch ist der KFI in dieser Studienpopulation insgesamt geeignet, um die Komorbiditätslast zu messen, wobei insbesondere die Abgrenzung zwischen vorerkrankten und nicht-vorerkrankten Patienten positiv hervorzuheben ist. Zudem ist die Einteilung in nur vier Ausprägungen übersichtlich und die Gruppen sind etwa gleich groß und statistisch aussagekräftig. Dies gilt dabei insbesondere für das Langzeitüberleben. Bei der Betrachtung des Ein-Jahresüberlebens ist die Aussagekraft dagegen aufgrund der geringen Abgrenzung zwischen KFI 0 und KFI 1 eingeschränkt.

### 6.3.5.3. ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation 27)

Ziel bei der Erstellung des ACE-27 war es, auf Basis von schon bestehenden Komorbiditätsindizes eine moderne Version des KFI zu schaffen und die Relevanz von Vorerkrankungen bei Krebsleiden nachzuweisen und einzuordnen (Piccirillo, Tierney<sup>80</sup>).

Dies ist in der vorliegenden Studienkohorte gelungen. Der ACE-27 zeigte sich als der Komorbiditätsindex mit der stärksten Korrelation zum Rezidivstatus und besaß zudem eine hochsignifikante Korrelation zum Ein- und Fünfjahresüberleben (vgl. Tabelle 65). Auch viele andere Studien identifizierten den ACE-27 als gutes Messinstrument für Komorbiditäten von Kopf-Hals-Tumorpatienten (Rogers, Aziz<sup>103</sup>, Bøje<sup>128</sup>, Kallogjeri, Piccirillo<sup>133</sup>).

Bei dem Vergleich der vorliegenden Patientenkohorte mit den Studien von Rogers sowie Piccirillo, bei der viele verschiedene Krebsarten (Prostata, Lunge, Brust, Verdauungssystem, gynäkologisch, Harnsystem, Kopf-Hals-Bereich) betrachtet wurden, zeigt sich, dass die Patienten in der vorliegenden Studie im Durchschnitt ein deutlich höheren ACE-27-Wert besitzen (Rogers, Aziz<sup>103</sup>) (Piccirillo, Tierney<sup>80</sup>). So ist in der vorliegenden Studie der Anteil der Patienten mit ACE-27 0 etwa 20 % geringer, während der Anteil der Patienten mit ACE-27 3 um etwa 10 % höher liegt (vgl. Tabelle 109). Dies kann, analog zum Tumorstadium (vgl. Kapitel 6.3.3.6), damit in Verbindung gebracht werden, dass in einer Universitätsklinik schwerere Fälle behandelt werden. Ein weiterer Grund könnte das unterschiedliche Krankheitsbild der Studien sein.

ACE-27	Aktuelle Datenbasis		Feasibility study of the retrospective use			Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry		
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Differenz	Absolut	Prozentual	Differenz
0	75	26,5 %	74	47,1 %	-20,6 %	8.051	45,5 %	-19,0 %
1	93	32,9 %	57	36,3 %	-3,4 %	5.286	29,8 %	3,1 %
2	66	23,3 %	21	13,4 %	9,9 %	3.058	17,3 %	6,0 %
3	49	17,3 %	5	3,2 %	14,1 %	1.317	7,4 %	9,9 %

Tabelle 109: Vergleich der ACE-27-Verteilung mit den Studien „Feasibility study of the retrospective use“ und „Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>) (Piccirillo, Tierney<sup>80</sup>)

Bei der Bewertung des Outcomes zeigt sich ebenfalls eine deutliche Differenz zwischen der vorliegenden Studie und der Studie von Piccirillo (vgl. Tabelle 110). Dabei sind die Werte der Studie von Piccirillo nur bedingt vergleichbar, da hier verschiedene Krebsarten betrachtet werden, die unterschiedliche Outcomes besitzen (ZfKD<sup>3</sup>). Der Trend bezüglich eines deutlich niedrigeren Outcomes bei steigendem ACE-27-Wert konnte jedoch in beiden Studien beobachtet werden. Bei Piccirillo zeigte sich ein starker Überlebensvorteil von 20 % zwischen ACE-27 1 und 2, während in der vorliegenden Studie insbesondere die Differenz zwischen ACE-27 0 und 1 besonders groß ist (20 %). Bei beiden Studien ist das Gesamtüberleben der Patienten mit ACE-27 0 vergleichsweise hoch. So kann der ACE-27, analog zum KFI (vgl. Kapitel 6.3.5.2), gut nicht-vorerkrankte Personen identifizieren.

ACE-27	Aktuelle Datenbasis	Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry	Differenz
0	55 %	73 %	18 %
1	35 %	69 %	34 %
2	30 %	49 %	19 %
3	16 %	40 %	24 %

Tabelle 110: Vergleich des Fünf-Jahresüberleben beim ACE-27 mit der Studie „Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry“ (Piccirillo, Tierney<sup>80</sup>)

Auch bei der Detailbetrachtung des Outcomes erwies sich der für die Bewertung von Komorbiditäten bei diversen Krebsarten konzipierte ACE-27 als sehr aussagekräftig. Einzig beim Ein-Jahresüberleben zeigte ACE-27 1 ein besseres Überleben als ACE-27 0. Ansonsten sind alle Zusammenhänge stetig und insbesondere beim Fünf-Jahresüberleben sind die Patienten in etwa gleichgroße, aussagekräftige Gruppen aufgeteilt worden, bei denen eine bessere Einstufung mit einem deutlichen Überlebensvorteil einhergeht (vgl. Kapitel 5.5.2).

Bei der Auswertung der weiteren Parameter zeigte der ACE-27 wenige Besonderheiten. Lediglich die im Vergleich zu den anderen Indizes etwas stärkere Korrelation zum Hb-Normbereich deutet darauf hin, dass der ACE-27 gut den allgemeinen Gesundheitszustand darstellt (vgl. Kapitel 6.3.2.6).

Über alle Faktoren hinweg bietet der ACE-27 eine sehr gute Übersicht über den Allgemeinzustand eines Patienten. Er teilt die Studienkohorte in aussagekräftige Gruppen ein, anhand derer nicht relevant vorerkrankte Personen vergleichsweise präzise von vorerkrankten unterschieden werden können. Da zudem eine hochsignifikante Korrelation sowohl für das Ein- als auch für das Fünf-Jahresüberleben ermittelt werden konnte, wurde der ACE-27 für die vorliegende Studienkohorte als der geeignetste Score eingeschätzt (vgl. Kapitel 6.3.5.6).

#### 6.3.5.4. CCI (Charlson Comorbidity Index)

Der CCI ist in der Literatur einer der meistzitierten Indizes und wurde schon in vielen weiteren Studien auf verschiedene Krebsarten angewendet (Extermann 2000, Reid, Alberg et al. 2002). Ziel des CCI ist, durch die Einteilung in Schweregrade von Komorbiditäten eine hohe Vergleichbarkeit zu erreichen und somit auch bei randomisierten Studien vergleichbare Gruppen zu schaffen, die ähnliche Vorerkrankungen aufweisen.

Im Rahmen dieser Studie konnte der CCI diesen Zielen nur teilweise gerecht werden. Einer der Gründe für diese Einschätzung ist, dass verschiedene Ausprägungen nicht eingenommen wurden oder für diese nur eine sehr geringe Stichprobengröße vorlag (vgl. Kapitel 3.7). Dies könnte an der betrachteten Kohorte liegen, jedoch zeigte sich eine ähnliche Tendenz bei der Studie von Rogers, in der über 60 % der Patienten den Wert CCI 0 erhielten, während nur 3,1 % der Patienten einen CCI-Wert von 3 oder höher hatten. In der vorliegenden Patientenkohorte waren, analog zum ACE-27 (vgl. Tabelle 109), die Werte tendenziell höher als bei Rogers. So besaßen 23,3 % der Patienten einen CCI-Wert von 3 oder höher, jedoch konnte auch hier für diese Werte keine relevante Stichprobengröße erzielt werden (vgl. Tabelle 111). Bei beiden Studiengruppen kann beobachtet werden, dass viele Patienten einen Wert von CCI 0 erhielten, was bedeutet, dass vergleichsweise wenige Vorerkrankungen in die Bewertung einfließen bzw. die Hürden zur Einstufung als eine relevante Komorbidität relativ hoch sind. Durch dieses selektive Vorgehen steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine eigentlich relevante Komorbidität nicht beachtet wird. Dies zeigt sich unter anderem daran, dass das Fünf-Jahresüberleben für CCI 0 um 10 % niedriger ist als bei KFI 0 (vgl. Kapitel 5.5.1).

CCI	Aktuelle Datenbasis		Feasibility study of the retrospective use		
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Differenz
0	127	44,9 %	97	61,8 %	-16,9 %
1	46	16,3 %	38	24,2 %	-7,9 %
2	44	15,5 %	17	10,8 %	4,7 %
3	24	8,5 %	3	1,9 %	6,6 %
4	21	7,4 %	1	0,6 %	6,8 %
5	12	4,2 %	0	0 %	4,2 %
6	5	1,8 %	0	0 %	1,8 %
7	0	0,0 %	1	0,6 %	-0,6 %
8	4	1,4 %	0	0 %	1,4 %

Tabelle 111: Vergleich der CCI-Verteilung mit der Studie „Feasibility study of the retrospective use“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>)

Aufgrund der hohen Anzahl an Ausprägungen konnte bei der Detailbetrachtung des Gesamtüberlebens trotz hochsignifikanter Korrelation weder beim Ein- noch beim Fünf-Jahresüberleben ein stetiger Zusammenhang beobachtet werden (vgl. Tabelle 71). Dabei lag beim Fünf-Jahresüberleben dieser stetige Zusammenhang zumindest für den Wertebereich von CCI 0 bis CCI 3 vor, während beim Ein-Jahresüberleben schon CCI 2 ein besseres Überleben zeigte als CCI 1 (vgl. Kapitel 5.5.3).



Durch seine Eigenart, dass höhere Werte nur selten erreicht werden, konnte bei der Detailbetrachtung des Outcomes für die Einzelwerte des CCI keine signifikante Korrelation berechnet werden (vgl. Abbildung 47). So kann der CCI theoretisch 26 verschiedene Ausprägungen einnehmen. In der vorliegenden Patientenkohorte wurden jedoch nur acht verschiedene Werte gemessen. Dabei nahmen bei den höheren Ausprägungen die Stichprobenumfänge stetig ab, was dazu führt, dass die Aussagekraft im hohen Wertespektrum deutlich geringer ist. Entsprechend wird die Tendenz zwischen einem hohen CCI-Wert und einem niedrigen Gesamtüberleben in dieser Studie mehrmals durch Ausreißer mit geringen Fallzahlen durchbrochen. Als Lösung für dieses Problem könnten alle Werte ab CCI 3 zu einer Ausprägung zusammengefasst werden. Der Informationsverlust wäre dabei, zumindest in der vorliegenden Studie, zu vernachlässigen.

Bei der Auswertung der weiteren Einflussparameter wies der CCI eine besonders hohe Korrelation zur Therapieintention sowie dem Vorkommen von anderen Tumoren und Präkanzerosen auf. Dies ist dadurch zu erklären, dass beim CCI das Vorkommen eines weiteren Tumors ein zentraler Bewertungsparameter ist, der wiederum einen starken Einfluss auf den Therapieentscheid hat. Trotz des starken Zusammenhangs zur Therapieintention besitzt der CCI im Vergleich zu den anderen Komorbiditätsindizes eine geringere Korrelation zum Outcome (vgl. Tabelle 65). Da zudem eine geringere Korrelation zum Alter bei Erstdiagnose vorliegt, werden beim CCI anscheinend viele altersspezifische Vorerkrankungen nicht berücksichtigt. Entsprechend würde der um das Alter erweiterte CCI vermutlich deutlich bessere Ergebnisse liefern (vgl. Kapitel 2.3.4.3). In der vorliegenden Studie wurde jedoch der ursprüngliche CCI betrachtet, da das Alter als eigener Parameter unabhängig von den Komorbiditäten bewertet werden sollte (vgl. Kapitel 3.7).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der CCI zwar aufgrund seiner hochsignifikanten Korrelationen ein gutes Werkzeug zur Klassifizierung von Patienten darstellt, andere Komorbiditätsindizes aber deutlich präziser vorbelastete Patienten von nicht-vorbelasteten Patienten unterscheiden und die Patienten in etwa gleich große Gruppen zusammenfassen. Zudem ist der CCI aufgrund der vielen Ausprägungen relativ unübersichtlich bei einem gleichzeitig vergleichsweise geringen Informationsgewinn. Eine Zusammenfassung der Werte ab CCI 3 ist daher empfehlenswert.

#### *6.3.5.5. WUHNCI (Washington University Head and Neck Comorbidity Index)*

Das Ziel bei der Erstellung des WUHNCI war es, einen Kopf-Hals-Krebs-spezifischen Komorbiditätsindex zu erstellen und zu evaluieren, ob dieser eine präzisere Überlebensabschätzung ermöglicht als der für viele Krebsarten entwickelte ACE-27.

Dieser Vorteil einer noch stärkeren Spezifizierung konnte in der vorliegenden Patientenkohorte nicht nachgewiesen werden. Analog zum CCI (vgl. 6.3.5.4) werden beim WUHNCI ein Großteil der Patienten mit WUHNCI 0 bewertet. So besaßen in einer Studie von Rogers mehr als dreiviertel der Patienten diesen Wert. Eine Einstufung von WUHNCI 3 oder höher lag dagegen nur bei 1,9 % der Patienten vor. In der vorliegenden Studienkohorte war dieser Trend ähnlich, allerdings waren die Patienten, analog zum ACE-27 (vgl. Tabelle 109) und CCI (vgl. Tabelle 111), in der vorliegenden Studie deutlich stärker vorerkrankt als bei Rogers.

Bei einem Vergleich der vorliegenden Patientenkohorte zur Originalstudie von Piccirillo zur Erstellung des WUHNCI sind die Abweichungen deutlich niedriger. Jedoch zeigt sich auch hier eine starke Tendenz dazu, dass ein Wert von WUHNCI 0 sehr häufig und ein Wert von WUHNCI 3 oder höher nur selten erreicht wird (vgl. Tabelle 112). Somit werden beim WUHNCI, analog zum CCI (vgl. Kapitel 6.3.5.4), Komorbiditäten selten als bewertungsrelevant eingestuft, was dazu führt, dass das Fünf-Jahresüberleben der nicht-vorerkrankten Patienten beim WUHNCI niedriger war als bei allen anderen Komorbiditätsindizes. Somit werden beim WUHNCI viele relevante Vorerkrankungen nicht erfasst.



WUHNCI	Aktuelle Datenbasis		Feasibility study of the retrospective use			Development of a New Head and Neck Cancer–Specific Comorbidity Index		
	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Differenz	Absolut	Prozentual	Differenz
0	159	56,2 %	123	78,3 %	22,1 %	372	54,1 %	2,1
1	50	17,7 %	22	14,0 %	3,7 %	169	24,6 %	-6,9
2	33	11,7 %	9	5,7 %	6,0 %	66	9,6 %	2,1
3	9	3,2 %	2	1,3 %	1,9 %	46	6,7 %	-3,5
4	12	4,2 %	0	0 %	4,2 %	21	3,1 %	1,1
5	9	3,2 %	1	0,6 %	2,6 %	3	0,4 %	2,8
6	8	2,8 %	0	0 %	2,8 %	7	1,0 %	1,8
7	3	1,1 %	0	0 %	1,1 %	1	0,1 %	1,0
8	0	0 %	0	0 %	0 %	1	0,1 %	-0,1
9	0	0 %	0	0 %	0 %	1	0,1 %	-0,1

Tabelle 112: Vergleich der WUHNCI-Verteilung mit den Studien „Feasibility study of the retrospective use“ und „Development of a New Head and Neck Cancer–Specific Comorbidity Index“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>) (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>)

Dies zeigt sich auch bei dem Vergleich des Gesamtüberlebens mit der Studie von Piccirillo. Hierfür werden zur besseren Vergleichbarkeit die Werte ab WUHNCI 3 zu einem Eintrag zusammengefasst. Bei beiden Studien zeigt das Fünf-Jahresüberleben eine ähnliche Tendenz, wobei in der vorliegenden Studie das Überleben im Durchschnitt niedriger war als bei der Vergleichsstudie. Dies kann unter anderem daran liegen, dass die Indexerkrankung der Patienten in der vorliegenden Studie schwerer ist als bei Piccirillo (vgl. Kapitel 6.3.3.6).

WUHNCI	Aktuelle Datenbasis	Development of a New Head and Neck Cancer–Specific Comorbidity Index	Differenz
0	43,5 %	52,7 %	-9,2 %
1	37,2 %	42,6 %	-5,4 %
2	26,1 %	28,8 %	-2,7 %
3 oder höher	6,1 %	17,5 %	-11,4 %

Tabelle 113: Vergleich des Fünf-Jahresüberleben beim WUHNCI mit der Studie „Development of a New Head and Neck Cancer–Specific Comorbidity Index“ (Rogers, Aziz<sup>103</sup>) (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>)

Sowohl in der Studie von Piccirillo als auch in der vorliegenden Studie besitzt der WUHNCI eine hochsignifikante Korrelation zum Gesamtüberleben (vgl. Tabelle 65) (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>). Insbesondere beim Fünf-Jahresüberleben liegt dies vor allem an dem stetig sinkenden Outcome für Patienten mit WUHNCI 0 bis 3 und dem insgesamt niedrigen Überleben der Patienten mit WUHNCI 3 oder höher. Anzumerken ist, dass für die Einzelwerte ab WUHNCI 3 aufgrund der geringen Stichprobengröße kein stetiger Zusammenhang besteht. Der WUHNCI besitzt eine Bandbreite von 16 Abstufungen, von denen in der vorliegenden Studie nur 8 eingenommen wurden. Die Anzahl der Patienten mit einem Wert von WUHNCI 3 oder höher war teilweise so gering, dass bei vielen Einstufungen gar keine Patienten überlebten. Somit sorgten schon einzelne Überlebende für Ausreißer (vgl. Tabelle 74). Insgesamt können jedoch auf Basis des WUHNCI insbesondere Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung sehr gut identifiziert werden. Bei einer Zusammenfassung der Patienten mit WUHNCI 3 oder höher könnte auch rechnerisch die Korrelation verbessert werden.

Bei den weiteren Parametern zeigte der WUHNCI die schwächsten Korrelationen zur Therapieintention und zu anderen Tumoren und Präkanzerosen. Dies kann daran liegen, dass kontrollierte Zweitumore nur zu einer niedrigen WUHNCI-Klassifikation führen. Diese Annahme wird durch eine signifikante Korrelation zwischen dem WUHNCI und der Größe der weiteren Tumore gestützt. Kleinere Tumore werden vermehrt als kontrolliert eingestuft und führen somit zu einer niedrigen WUHNCI Einstufung. In Verbindung mit einem hohen Tumorstadium des Primarius oder

einem hohen Alter können jedoch auch kleinere Tumore in Summe zu einem palliativen Therapieentscheid führen. Bemerkenswert ist, dass trotz der geringen Korrelation zur Therapieintention der WUHNCI von allen Komorbiditätsindizes die stärkste Korrelation zum Ein-Jahresüberleben besitzt. Dies zeigt die hohe Relevanz der Unterscheidung zwischen einem kontrollierten und einem unkontrollierten Tumorleiden insbesondere für das Kurzzeitüberleben (vgl. Tabelle 65).

Insgesamt hat der WUHNCI eine gute Prognosequalität bei der Abschätzung des Ein-Jahresüberlebens sowie bei stark vorerkrankten Patienten. Die Sensitivität ist somit hoch. Die Spezifität des WUHNCI ist dagegen eher gering. So hat der WUHNCI Schwächen bei der Identifikation von nicht- bzw. nur leicht vorerkrankten Patienten. Zur Verbesserung der rechnerischen Korrelationen ist zudem zu empfehlen, die Werte ab WUHNCI 3 kumuliert zu betrachten, um eine geringere Anzahl an Ausprägungen zu erhalten.

#### *6.3.5.6. Vergleich der Komorbiditätsindizes*

Bei dem Vergleich der Komorbiditätsindizes werden im Folgenden die Faktoren rechnerische Korrelation zum Outcome, Verteilung der Ausprägungen, Aussagekraft der Ausprägungen hinsichtlich des Ein- und Fünf-Jahresüberlebens sowie Erhebungsaufwand betrachtet. Abschließend werden die so gewonnenen Ergebnisse mit den Erkenntnissen aus anderen Studien verglichen.

Für den Rezidivstatus zeigen alle vier Komorbiditätsindizes eine hochsignifikante Korrelation. Den höchsten Wert zeigte der ACE-27, während die drei anderen Faktoren mit etwas Abstand fast dieselbe Aussagekraft besitzen. Beim Ein-Jahresüberleben sind die Korrelationen insgesamt deutlich niedriger. So besitzt der KFI lediglich eine signifikante Korrelation und der CCI kann die erforderliche Schwelle zur hohen Signifikanz nur knapp übertreffen. Die höchste Korrelation der Indizes beim Ein-Jahresüberleben zeigte der WUHNCI knapp vor dem ACE-27. Beim Fünf-Jahresüberleben sind die Korrelationen wieder deutlich besser, sodass alle Indizes eine hochsignifikante Korrelation besaßen. Hervorstechen konnte hier der KFI, der leicht vor dem ACE-27 und dem WUHNCI lag. Die Korrelation des CCI mit dem Fünf-Jahresüberleben fällt hingegen etwas ab (vgl. Tabelle 65).

Diese Verteilung ist aufgrund der unterschiedlichen Zielsetzungen der Indizes zu erwarten. So liegt der Fokus des KFI auf dem Fünf-Jahresüberleben, für das er den besten Vorhersagewert besitzt. Der CCI, der auf das Ein-Jahresüberleben ausgerichtet ist, schneidet dagegen beim Langzeitüberleben am schlechtesten ab. Da der CCI in dieser Studie auch für das Ein-Jahresüberleben schlechtere Prognosen liefert als der WUHNCI und der ACE-27, ist dieser für den betrachteten Anwendungsfall als eher ungeeignet einzustufen. Besser geeignet ist hingegen der auf das Zwei-Jahresüberleben ausgerichtete ACE-27. Dieser ist, wie auch der auf das Fünf-Jahresüberleben ausgerichtete WUHNCI, für alle betrachteten Outcomes sehr gut geeignet.

Auch bei der Verteilung der Parameter zeigte der ACE-27 sehr gute Ergebnisse. So ist die Verteilung der Patienten über die verschiedenen Ausprägungen, wie auch beim KFI, sehr gleichmäßig. Diese ähnliche Verteilung beim KFI und ACE-27 ist dadurch zu begründen, dass der ACE-27 eine weiterentwickelte, aktuellere Version des KFI ist und beide Indizes die gleiche Skalierung nutzen (0 bis 3). Die leichte Verschiebung hinsichtlich einer etwas höheren Einstufung beim ACE-27 kann dadurch begründet werden, dass beim Bewertungsschema des ACE-27 einige Erkrankungen hinzugekommen sind. So beschreibt der ACE-27 u.a. pAVK feiner und bewertet Diabetes, der nur durch orale Medikamente kontrolliert wird. Zudem sind einige schwere Komorbiditäten ergänzt worden, wodurch in der vorliegenden Studie deutlich mehr Patienten einen Wert von ACE-27 3 erhielten als KFI 3. Zu diesen neu hinzugekommenen Komorbiditäten gehören Herzklappeninsuffizienz, Aortenaneurysma, Depression, Adipositas und Diabetes Mellitus.

Beim CCI und WUHNCI besitzen dagegen sehr viele Patienten die Ausprägung 0, obwohl bei diesen beiden Indizes aufgrund der breiteren Skalierung eigentlich eine stärkere Verteilung der Werte zu erwarten gewesen wäre. Jedoch wird ein deutlich geringeres Spektrum an Kriterien abgefragt. So werden beim WUHNCI viele psychische und neurologische Erkrankungen nicht bewertet, die für den ACE-27 relevant sind. Patienten mit Suizidalität in der Anamnese, schwerem Parkinson, schwerer Demenz oder akutem Stroke mit neurologischen Defiziten erhalten beim WUHNCI den Wert 0, während für den ACE-27 bei diesen Patienten der Höchstwert angesetzt wird. Zudem werden in keiner Form Alkoholismus und Leberschädigungen abgebildet, obwohl viele Kopf-Hals-Krebspatienten Alkoholabusus in ihrer Vorgeschichte aufweisen und dieser eine starke Korrelation zum Gesamtüberleben zeigt (vgl. Kapitel 5.2.4) (vgl. Tabelle 114).

Verteilung	0	1	2	3 oder höher
KFI	30,7 %	30,7 %	26,9 %	11,7 %
ACE-27	26,5 %	32,9 %	23,3 %	17,3 %
CCI	44,9 %	16,3 %	15,5 %	23,3 %
WUHNCI	56,2 %	17,7 %	11,7 %	14,5 %

Tabelle 114: Übersicht der Verteilung der Komorbiditätsindizes (gekürzt)

Die ungleichmäßige Verteilung der Ausprägungen beim CCI und WUHNCI führt insbesondere beim Fünf-Jahresüberleben dazu, dass viele Personen, die mit CCI 0 bzw. WUHNCI 0 bewertet wurden, innerhalb der ersten 5 Jahre verstarben. Das prozentuale Fünf-Jahresüberleben dieser beiden Indizes ist entsprechend für die Ausprägung 0 deutlich geringer als beim KFI und ACE-27. Somit werden beim CCI und beim WUHNCI viele Vorerkrankungen nicht bewertet, obwohl diese relevant für das Gesamtüberleben gewesen wären. Bei den höheren Werten zeigte sich dagegen, dass der WUHNCI einen deutlich besseren Prognosewert besitzt als die drei anderen Indizes. So überlebten lediglich 6,1 % der Patienten fünf Jahre oder länger, wenn diese mit WUHNCI 3 eingestuft wurden. Bei den drei anderen Indizes liegt dieser Wert bei etwa 15 % (vgl. Tabelle 115). Entsprechend ist die Aussagekraft für stark vorerkrankte Patienten beim WUHNCI am höchsten. Dieses gute Ergebnis wird dabei erzielt, obwohl der Anteil an Patienten mit WUHNCI 3 oder höher größer ist als beim KFI. Bei diesem werden also weniger Patienten als stark vorerkrankt eingestuft, die Prognosequalität dieser Einstufung ist jedoch niedriger. Dies kann mit der langfristigen Ausrichtung sowie der Spezialisierung des WUHNCI auf Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs in Verbindung gebracht werden.

Fünf-Jahresüberleben	0	1	2	3 oder höher
KFI	55,9 %	32,4 %	25,0 %	14,8 %
ACE-27	54,9 %	34,8 %	29,4 %	16,3 %
CCI	46,6 %	36,8 %	28,1 %	17,9 %
WUHNCI	43,5 %	37,2 %	26,1 %	6,1 %

Tabelle 115: Übersicht des Fünf-Jahresüberlebens der Komorbiditätsindizes

Bei der Betrachtung des Ein-Jahresüberlebens zeigt sich dieser Vorteil nur bedingt. Zwar besitzt auch hier der WUHNCI das geringste Überleben bei einer Einstufung von 3 oder höher, aber insgesamt liegen hier alle Komorbiditätsindizes auf einem ähnlichen Niveau. Dies zeigt sich auch bei der Identifikation von nicht-vorerkrankten Personen. Hier besitzt der CCI das höchste Gesamtüberleben, jedoch befinden sich alle Werte in einem Spektrum von 2,5 %. Am auffälligsten an der Verteilung des Ein-Jahresüberlebens ist, dass Patienten mit einem Wert von 1 bei zwei Indizes ein besseres Ein-Jahresüberleben zeigen als mit einer Einstufung 0. Somit scheint eine leichte Vorerkrankung nur eine geringe Auswirkung auf das kurzzeitige Überleben zu besitzen (vgl. Tabelle 116).

Ein-Jahresüberleben	0	1	2	3 oder höher
KFI	83,8 %	83,1 %	73,9 %	64,5 %
ACE-27	82,8 %	88,6 %	72,6 %	63,0 %
CCI	85,2 %	78,0 %	80,5 %	65,6 %
WUHNCI	82,7 %	87,0 %	67,9 %	60,5 %

Tabelle 116: Übersicht des Ein-Jahresüberlebens der Komorbiditätsindizes

Der KFI und ACE-27 haben eine deutlich geringere Anzahl an Ausprägungen als der CCI und WUHNCI. Dies führte zu Vorteilen bei den rechnerischen Korrelationen und der Übersichtlichkeit bei den Auswertungen. So konnten aufgrund der breiten Skalierung beim WUHNCI und CCI keine eindeutigen Tendenzen in den höheren Stadien beobachtet werden und auch die Detailauswertungen mittels IGD Health boten keine signifikanten Ergebnisse. Diesem Umstand könnte durch eine Zusammenfassung der Ausprägungen von drei oder höher entgegengewirkt werden, jedoch stellt dies eine Änderung der bestehenden Indizes dar.

Als letzter Faktor wird der Erhebungsaufwand betrachtet. Den geringsten Erhebungsaufwand besitzt der WUHNCI, der sowohl die geringste Anzahl an Items besitzt (7 Items) als auch ein binäres Entscheidungssystem aufweist, das bei ICD-10 Datenbanken angewandt werden kann. Eine gesonderte Aufnahme der Komorbiditätslast durch qualifiziertes Personal ist nicht notwendig. Alle weiteren Komorbiditätsindizes erfordern eine individuelle Einschätzung der Komorbiditäten. Dabei ist der Erhebungsaufwand beim ACE-27 (27 Items) aufgrund der hohen Anzahl an Parametern und der teils schwierigen Einstufung in die Schweregrade am höchsten. Der KFI (12 Items) und der CCI (17 Items) haben etwas weniger Werte, erfordern aber ebenfalls eine fachspezifische Einstufung der Schwere der Vorerkrankungen. Anzumerken ist, dass der Erhebungsaufwand für den ACE-27 sowohl in der Studie von Rogers (Rogers, Aziz<sup>103</sup>) als auch in dieser Erhebung ca. 10 Minuten betrug, sodass insgesamt der Aufwand für die Erhebung der Komorbiditätsindizes als eher gering einzustufen ist.

Über alle Faktoren hinweg waren für die vorliegende Patientenkohorte der tumorspezifische ACE-27 sowie der speziell für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich entwickelte WUHNCI am besten geeignet (vgl. Tabelle 117). Diese beiden Scores sind dabei nicht nur die spezialisiertesten, sondern auch die modernsten Indizes (vgl. Tabelle 107). Dabei besitzt der ACE-27 Vorteile bei der Erkennung von nicht-vorerkrankten Patienten sowie bei der gleichmäßigen Einteilung von Patienten in Gruppen, während der WUHNCI eine gute Einschätzung von stark vorerkrankten Patienten liefert und schnell und einfach zu erfassen ist. Somit sollte der ACE-27 eher bei kleineren und spezifischen Studien eingesetzt werden, während sich bei großen Studien die Schwächen des WUHNCI gegenüber dem geringeren Erhebungsaufwand aufwiegen.

	KFI	ACE-27	CCI	WUHNCI
Korrelation zum Outcome	0	+	-	+
Verteilung der Ausprägungen	+	+	0	-
Differenzierung von nicht-vorerkrankten Patienten	+	+	0	0
Differenzierung von schwer vorerkrankten Patienten	-	0	0	+
Übersichtlichkeit	+	+	-	0
Erhebungsaufwand	0	-	0	+

Tabelle 117: Vergleich der Vor- und Nachteile der Komorbiditätsindizes

In anderen Studien zeigten der ACE-27 und der WUHNCI ebenfalls gute Ergebnisse. In der Studie von Piccirillo, auf Basis derer der WUHNCI erstellt wurde, besaß der WUHNCI einen stärkeren statistischen Zusammenhang als der ACE-27 (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>). In einer Studie von Rogers konnte dagegen keine signifikante Korrelation des ACE-27, des WUHNCI und des CCI zum Rezidivstatus und zum Fünf-Jahresüberleben nachgewiesen werden. Hier zeigte lediglich beim ACE-27 eine Tendenz zum Fünf-Jahresüberleben. Der Autor kritisierte jedoch selbst in seiner Studie, dass nur primär

bestrahlte Patienten betrachtet wurden. Er stellt in seiner Untersuchung fest, dass die für den ACE-27 geforderten Daten häufig nicht verfügbar waren bzw. in seiner Kohorte nicht auftraten (z.B. Pankreatitis, immunologische Störungen, Nebennierenerkrankungen und Fettleibigkeit), aber jede dieser Störungen die allgemeine Gesundheit der Patienten erheblich beeinträchtigen. In der vorliegenden Studie konnten im Zuge der retrospektiven Datenerhebung alle für die Einstufung relevanten Informationen erfasst werden. Da die Patienten der Studie von Rogers, die in mehreren Kapiteln mit der vorliegenden Patientenkohorte verglichen wird, zudem deutlich weniger stark vorerkrankt waren, könnte dies die unterschiedliche Einschätzung der Komorbiditätsindizes begründen (vgl. z.B. Kapitel 6.3.5.3).

#### 6.3.6. Diskussion der multivarianten Bewertung

Bereits 1995 empfahl Piccirillo, das Tumorstadium um eine Bewertung der Komorbiditäten zu erweitern, da diese einen großen Einfluss auf das Überleben haben (Piccirillo 1995, Piccirillo 2000). Analog wurde der CCI modifiziert und um das Alter erweitert, indem für jede Lebensdekade ab 40 Jahren ein Punkt vergeben wird (Charlson, Pompei<sup>84</sup>). Die Relevanz dieser beiden Parameter konnten im Zuge dieser Studie bestätigt werden. So zeigten die drei Einflussgrößen Stadium, Alter und Komorbidität schon einzeln eine hochsignifikante Korrelation zum Fünf-Jahresüberleben und besitzen auch unabhängig voneinander einen starken Zusammenhang zum Gesamtüberleben (vgl. Kapitel 5.1 sowie 5.6). Die Korrelationen zum Outcome konnten durch eine gemeinsame Betrachtung noch einmal deutlich verbessert werden (vgl. Tabelle 79). Entsprechend wurde als neuer Kennwert in Kapitel 5.6 der SAC hergeleitet, der diese drei Größen in einem Wert zusammenbringt.

Wichtig für den Nutzen von multivarianten Werten ist, dass die Einzelwerte keine gegenläufigen Tendenzen besitzen. So wäre es kontraproduktiv, wenn sich Einflussfaktoren in unterschiedliche Richtungen auf zwei Parameter auswirken und sich diese somit rechnerisch aufheben. Um dies zu verhindern, sollten die Einzelwerte möglichst unabhängig voneinander sein und nicht auf denselben Werten basieren. Beim SAC ist dieses Kriterium größtenteils erfüllt, da alle drei Faktoren keine direkte Verbindung besitzen. Einzig ist ein hohes Lebensalter häufig ein Confounder für eine erhöhte Komorbidität.

Ein weiteres Qualitätsmerkmal ist, dass sich die Ausprägungen der Parameter sowie der multivariante Score einfach und objektiv erheben lassen. Die Einzelwerte sollten auf Basis von standardisierten Verfahren, nach Möglichkeit sogar automatisiert, quantifiziert werden können, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Auch dies ist beim SAC größtenteils gegeben. Lediglich bei der Erhebung der Komorbiditäten müssen teilweise subjektive Entscheidungen getroffen, für die es jedoch ein klares Regelwerk gibt.

Entscheidend für die Qualität des multivarianten Faktors ist auch sein geplantes Einsatzfeld. So haben sich bereits bei dieser Studie unterschiedliche Vorteile verschiedener Einflussgrößen gezeigt (vgl. Kapitel 5.1). Das Tumorstadium zeigt zum Beispiel eine deutliche bessere Korrelation für das Ein-Jahresüberleben als die Komorbiditätsindizes, während dieses Verhältnis für das Fünf-Jahresüberleben genau umgekehrt ist. Entsprechend ist das Tumorstadium relevanter für kurzfristige Prognosen, während die Komorbiditätslast Vorteile bei langfristigen Prognosen bietet. Ziel des SAC war, diese beiden Ebenen zusammenzufassen. Ein multivarianter Faktor mit dem Ziel, nur das kurzfristigere Ein-Jahresüberleben zu prognostizieren, hätte ggf. andere Parameter umfasst wie bspw. das Hb-Level (vgl. Tabelle 32).

Potential bietet der SAC noch bei seiner Berechnung. So ist die Einstufung der Ausprägungen in die Werteskala ohne tiefergreifende Analyse erfolgt (vgl. Kapitel 5.6). Durch eine stärkere Gewichtung einzelner Ausprägungen und eine andere, bspw. feinere, Einteilung in Wertegruppen würden sich die Ergebnisse der Berechnungen ändern, wodurch ggf. ein verbesserter Prognosewert zu erzielen wäre.

Insgesamt hat sich jedoch gezeigt, dass auch durch eine relativ einfache Kombination aus den drei Parametern UICC Stadium, Alter und ACE-27 deutliche Verbesserungen bei den rechnerischen Korrelationen erzielen lassen. Entsprechend scheint hier ein großes Potential für eine tiefergreifende Forschung zu liegen, mit dem Ziel, die Einschätzung des Gesundheitszustands eines Patienten zu verbessern und so objektivere und vergleichbarere Entscheidungen treffen zu können.



#### 6.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Zuge dieser Studie konnte gezeigt werden, dass neben dem UICC Stadium noch viele weitere Faktoren Einfluss auf den Outcome von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich haben. Vor allem das Alter und der Komorbiditätsstatus besitzen eine starke Korrelation zum Gesamtüberleben eines Patienten und sollten daher einheitlich bei der Krebsregistrierung miterhoben und beurteilt werden.

Insbesondere die Bedeutung der Komorbiditätsindizes wird bisher in ihrer Aussagekraft unterschätzt. Dabei besitzt sie einen hochsignifikanten Zusammenhang zum Langzeitüberleben und sollte vermehrt bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Durch eine gemeinsame Betrachtung mit dem Lebensalter und dem UICC Stadium könnten zukünftig präzisere Aussagen zum Outcome von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich gelingen. Dabei sollte, analog zum UICC Stadium, ein internationaler Konsens angestrebt werden, wie die Komorbiditätslast von Krebspatienten standardisiert zu erfassen ist.

Aufgrund der herausragenden Bedeutung der drei Parameter UICC Stadium, Alter und Komorbiditätsindex wurde in der vorliegenden Arbeit beispielhaft ein multivarianter Index entwickelt, der diese Parameter zu einem Kennwert zusammenfasst. Dieser neue Index wurde im Zuge dieser Studie SAC (Stage, Age, Comorbidity) genannt. Auf Basis des SAC konnten deutlich verbesserte Korrelationen sowohl zum Ein- als auch zum Fünfjahresüberleben der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ermittelt werden. Somit konnte für die vorliegende Patientenkohorte gezeigt werden, dass die Etablierung eines Tools, das Komorbidität, Alter und UICC Stadium berücksichtigt, eine deutlich bessere Einschätzung des Outcomes von Patienten ermöglichen würde als eine getrennte Betrachtung der Einzelwerte.

Um diese Erkenntnisse zu erhärten und ggf. allgemeingültige Aussagen treffen zu können, wäre die Überprüfung der Ergebnisse dieser Studie basierend auf einer entsprechenden Validierungskohorte anzustreben. Dafür sollte bereits bei der Patientenaufnahme eine standardisierte Erfassung des Komorbiditätsstatus erfolgen, um die Konsistenz der Ergebnisse zu verbessern. Dieses Vorgehen ist aufgrund der in verschiedenen weiteren Studien ermittelten hohen Bedeutung der Komorbiditätslast auf das Gesamtüberleben allgemein für den Klinikalltag anzustreben, da dem relativ geringen Erhebungsaufwand der Komorbiditätslast ein hoher Mehrwert bezüglich der objektiven Bewertung des Allgemeinzustandes eines Patienten gegenübersteht.

Für einen zukünftigen standardisierten Einsatz von Komorbiditätsindizes oder multivarianten Scores wäre zur Reduktion des Aufwandes eine Teilautomatisierung des Gesamtprozesses anzustreben. Hierfür könnten beispielsweise die Komorbiditäten anhand der bereits heute erfassten ICD-10 Diagnosen automatisch ermittelt und der Index anhand eines im Patientenverwaltungsprogramm hinterlegten Algorithmus berechnet werden.

Der Vorteil eines solchen breiteren Einsatzes von Komorbiditätsindizes oder multivarianten Tools zur Bestimmung des Gesamtzustandes eines Patienten liegt darin, dass auf Basis eines standardisierten Verfahrens ein objektiver und vergleichbarer Übersichtswert gegeben wird, der dann beispielweise in der Prognoseerstellung, der Therapieplanung oder der epidemiologischen und klinischen Forschung eingesetzt werden kann.



## 7. Anhang

### A. TNM-Klassifikation

#### Stage grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Abbildung 67: Berechnung der TNM-Klassifikation bis zur 7. Auflage (Malloy<sup>134</sup>)

T CATEGORY	T CRITERIA
Tx	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible <sup>p</sup>
T4b	Very advanced local disease; tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery

Abbildung 68: T-Klassifikation bis zur 7. Auflage (zusätzlich T0) sowie ab der 8. Auflage für HPV-16 negative Oropharynxkarzinome (Malloy<sup>134</sup>)

N CATEGORY	N CRITERIA <sup>a</sup>
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-negative
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; or more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, ENE-negative
N2a	Metastasis in a single ipsilateral or contralateral lymph node 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive
N3a	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive

Abbildung 69: N-Klassifikation bis zur 7. Auflage (außer ENE - Extranodal Extension) sowie ab der 8. Auflage für HPV-16 negative Oropharynxkarzinome (Malloy<sup>134</sup>)

T CATEGORY	N CATEGORY			
	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

Abbildung 70: Berechnung der TNM-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 negative Oropharynxkarzinome (IVc immer bei M1) (Malloy<sup>134</sup>)

T CATEGORY	T CRITERIA
T0	No primary identified
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond <sup>b</sup>

Abbildung 71: T-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (kein Unterscheidung T4a/b) (Malloy<sup>134</sup>)

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N2	Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N3	Lymph node(s) larger than 6 cm

Abbildung 72: Klinische N-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (Malloy<sup>134</sup>)

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
pN0	No regional lymph node metastasis
pN1	Metastasis in 4 or fewer lymph nodes
pN2	Metastasis in more than 4 lymph nodes

Abbildung 73: Pathologische N-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (Malloy<sup>134</sup>)

T CATEGORY	N CATEGORY		
	N0	N1	N2
T0	NA	I	II
T1	I	I	II
T2	I	I	II
T3	II	II	III
T4	II	II	III

Abbildung 74: Berechnung der pathologischen TNM-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (IV immer bei M1) (Malloy<sup>134</sup>)

T CATEGORY	N CATEGORY			
	N0	N1	N2	N3
T0	NA	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

Abbildung 75: Berechnung der klinischen TNM-Klassifikation ab der 8. Auflage für HPV-16 positive Oropharynxkarzinome (IV immer bei M1) (Malloy<sup>134</sup>)

## B. KFI

Cogent co-morbid ailment	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Hypertension	Severe or malignant; papilledema; encephalopathy; or diastolic pressure 130 mm Hg or higher.	Diastolic pressure 115-129 mm Hg; or at any level below 130, with secondary cardiovascular or symptomatic effects such as headaches, vertigo, epistaxis.	Diastolic pressure 90-114 mm Hg, without secondary effects or symptoms.
Cardiac	Within past 6 months: Congestive heart failure, myocardial infarction, significant arrhythmias, or hospitalization required for angina pectoris or angina-like chest pain.	Congestive heart failure more than 6 months ago; or angina pectoris not requiring hospitalization.	Myocardial infarction more than 6 months ago; ECG evidence of coronary disease; or atrial fibrillation.
Cerebral or psychic	Recent stroke, comatose state, or suicidal state.	Old stroke, with residua; recent transient ischemic attacks; or recent episode of status epilepticus.	Old stroke without residua; past transient ischemic attacks; or frequent epileptic seizures.
Respiratory	Marked pulmonary insufficiency (i.e. cyanosis, CO <sub>2</sub> narcosis); or recurrent status asthmaticus.	Moderate pulmonary insufficiency (i.e. dyspnea on slight exertion); recurrent pneumonia; or recurrent asthmatic attacks with chronic obstructive pulmonary disease.	Mild pulmonary insufficiency; recent active tuberculosis; chronic lung disease manifested only on X-ray or function tests; or recurrent asthmatic attacks without underlying lung disease.
Renal	Uremia; renal decompensation with secondary anemia, edema, hypertension.	Azotemia, manifested by elevated BUN (> 25 mg%) and/or creatinine (> 3.0 mg%) without secondary effects; nephrotic syndrome; recurrent renal infections; hydronephrosis.	Proteinuria (tests of 3+ or 4+ on two or more urinalyses, or excretion of > 1 g on 24-hour urine collection); recurrent lower urinary infections or renal stones.
Hepatic	Hepatic failure (ascites, icterus, encephalopathy); or esophageal varices.	Compensated hepatic failure (cutaneous spiders, palmar erythema, hepatomegaly or other clinical evidence of chronic liver disease).	Chronic liver disease manifested on biopsy or by persistently elevated BSP (> 15% retention) or bilirubin (> 3 mg%).
Gastro-intestinal	Recent major bleeding controlled by 6 or more units of blood transfusion.	Moderate bleeding, requiring transfusion but less than 6 units of blood; recent acute pancreatitis; or chronic malabsorption syndrome.	Slight bleeding, not requiring transfusion; episodes of symptomatic cholelithiasis; chronic pancreatitis; or peptic ulcer.
Peripheral vascular	—	Recent amputation or gangrene of extremity.	Old amputation; intermittent claudication.
Malignancy	Uncontrolled.	Controlled (i.e. successful previous resection or other therapy); Kaposi sarcoma.	—
Locomotor impairment (regardless of cause)	Bed-to-chair existence.	Moderately impaired (confined to home, nursing home, or convalescent setting).	Slightly impaired (some limitation of activity.)
Alcoholism	Severely decompensated (i.e. more than one episode of delirium tremens or alcoholic seizures).	Moderately decompensated (i.e. single episode of delirium tremens or seizures); recurrent hospitalization for alcohol-associated ailments such as gastritis or pancreatitis; nutritionally caused cachexia or anemia; or significant behavior problems.	Mildly decompensated (i.e. 'drinking problem'); may have had hospitalizations for acute intoxication but no documented alcohol-associated ailments.
Miscellaneous	Uncontrolled systemic 'collagen disease' (e.g. lupus erythematosus).	Controlled systemic 'collagen disease'.	Recurrent epistaxis requiring transfusion; chronic active infection not specified elsewhere.

Abbildung 76: Bewertungsskala des Kaplan-Feinstein-Index (KFI) - Englisch (Kaplan and Feinstein<sup>75</sup>)

### ***Adult Comorbidity Evaluation-27***

Identify the important medical comorbidities and grade severity using the index.  
Overall Comorbidity Score is defined according to the highest ranked single ailment,  
except in the case where two or more Grade 2 ailments occur in different organ systems.  
In this situation, the overall comorbidity score should be designated Grade 3.

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
<b>Cardiovascular System</b>			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP <90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
<b>Respiratory System</b>			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> CO <sub>2</sub> retention (pCO <sub>2</sub> > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO <sub>2</sub> < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
<b>Gastrointestinal System</b>			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers( ≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
<b>Renal System</b>			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
<b>Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)</b>			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
<b>Neurological System</b>			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
<b>Psychiatric</b>			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
<b>Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)</b>			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDs or no treatment
<b>Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)</b>			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4+ < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV+ w/o h/o AIDS defining illness. CD4+ > 200/μL
<b>Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)</b>			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
<b>Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)</b>			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
<b>Body Weight</b>			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

**OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.)**      **0**      **1**      **2**      **3**      **9**  
None      Mild      Moderate      Severe      Unknown

Abbildung 77: Bewertungsskala des Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27<sup>(81)</sup>) – Englisch



D. CCI

Zugewiesene Gewichtung der Erkrankungen	Befinden / Ausprägung
1	Myokardinfarkt
	Herzinsuffizienz
	pAVK
	Zerebrovaskuläre Erkrankungen
	Demenz
	Chronische Lungenerkrankungen
	Bindegewebserkrankungen
	Ulcus Erkrankungen
	Milde Lebererkrankungen
	Diabetes
2	Hemiplegie
	Milde oder schwere Nierenerkrankungen
	Diabetes mit Endorganschäden
	Jeder Tumor
	Leukämie
	Lymphome
3	Moderate oder schwere Lebererkrankung
6	Metastasierter solider Tumor
	AIDS
Zugewiesene Gewichtung für jede Erkrankung, die ein Patient hat. Die Summe ergibt den Indexwert.	
Beispiel: Chronische Lungenerkrankungen (1) und Lymphome (2) = Indexwert (3)	

Tabelle 118: Bewertungsskala des Charlson Index (CCI) - Deutsch (Charlson, Pompei<sup>84</sup>)

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

Abbildung 78: Bewertungsskala des Charlson Index (CCI) – Englisch (Yang, Chen<sup>135</sup>)



(Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>)

## E. WUHNCI

Variable	Gewichtung
Lungenerkrankungen	1
Anderer kontrollierter Krebs	1
pAVK	2
Herzrhythmusstörung	2
Herzinsuffizienz	2
Anderer unkontrollierter Krebs	3
Nierenkrankheit	4

Tabelle 119: Bewertungsskala des Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI) – Deutsch (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>)

**Table 5. Washington University Head and Neck Comorbidity Index\***

Variable	Parameter Estimate	Weighting
Pulmonary disease	0.396	1
Other cancer controlled	0.442	1
Peripheral vascular disease	0.788	2
Cardiac arrhythmia	0.988	2
Congestive heart disease	1.064	2
Other cancer uncontrolled	1.503	3
Renal disease	2.263	4

\*Washington University Head and Neck Comorbidity Index score is derived by adding the individual comorbid weights. The score can range from 0 to 15.

Abbildung 79: Bewertungsskala des Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI) – Englisch (Piccirillo, Lacy<sup>86</sup>)

## F. Referenzen

### Referenz Liste

1. Wittekind, C., A. Weber, and H. Weidenbach, *Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches*. Der Onkologe, 2001. 7(5): p. 498-504.
2. Gupta, B., N.W. Johnson, and N. Kumar, *Global epidemiology of head and neck cancers: a continuing challenge*. Oncology, 2016. 91(1): p. 13-23.
3. ZfKD, G., *Krebs in Deutschland für 2013/2014 Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen*, ed. Z.F.K.U.G.D.E.K.I.D. E.V. Vol. 11. Ausgabe. 2017.
4. Hildebrandt, B. and U. Keilholz, *106 Karzinome im Kopf- und Halsbereich*, in *Harrisons Innere Medizin*, N. Suttorp, et al., Editors. 2016, ABW Verlag.
5. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians, 2005. 55(2): p. 74-108.
6. Wittekindt, C., et al., *HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom*. Laryngo-Rhino-Otol, 2018. 97(S 01): p. S48-S113.
7. Estève, J., et al., *Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe*. Cancer Causes & Control, 1996. 7(2): p. 240-252.
8. Ostwald, C., et al., *Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions*. Medical microbiology and immunology, 2003. 192(3): p. 145-148.
9. Wittekindt, C., et al., *HPV–Das andere Kopf-Hals-Karzinom*. Laryngo-Rhino-Otologie, 2018. 97(S 01): p. S48-S113.
10. Däppen, M.A.B., *HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome: Update zu Diagnose und Management*. Praxis, 2020.
11. Wittekind, C., *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Achte Auflage ed, ed. C. Wittekind and C. International Union against. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.
12. Maier, H., et al., *Berufliche Schadstoffexposition und Ernährung Risikofaktoren für Mundhöhlen-, Rachen- und Kehlkopfkarzinome?* HNO, 2002. 50(8): p. 743-752.
13. Van Monsjou, H.S., et al., *Oropharyngeal squamous cell carcinoma: a unique disease on the rise?* Oral oncology, 2010. 46(11): p. 780-785.
14. Pantel, M. and O. Guntinas-Lichius, *Larynxkarzinom*. HNO, 2012. 60(1): p. 32-40.
15. ZfKD, G., *Krebs in Deutschland für 2013/2014 Kehlkopf*, ed. Z.F.K.U.G.D.E.K.I.D. E.V. Vol. 11. Ausgabe. 2017: Robert Koch-Institut.
16. ZfKD, G., *Krebs in Deutschland für 2013/2014 Mundhöhle*, ed. Z.F.K.U.G.D.E.K.I.D. E.V. Vol. 11. Ausgabe. 2017: Robert Koch-Institut.
17. Harrison, T.R., *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage ed, ed. T.R. Harrison, et al. 2016, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
18. Lehnerdt, G., et al., *Tumormarker und Prognosefaktoren bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region*. HNO, 2010. 58(7): p. 713-725.
19. Bagnardi, V., et al., *Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis*. Br J Cancer, 2015. 112(3): p. 580-93.
20. Stander, V., B. Orth, and J. Töppich, *Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2008*. Köln: BZgA-Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2008.
21. Islami, F., et al., *Alcohol drinking and laryngeal cancer: Overall and dose–risk relation–A systematic review and meta-analysis*. Oral oncology, 2010. 46(11): p. 802-810.
22. Maier, H., et al. *Berufliche Zementstaubexposition und Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich*. 1991. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
23. Niedobitek, G., *Die Epstein-Barr-Virusinfektion in der Pathogenese von Nasopharynxkarzinomen*. Der Pathologe, 1998. 19(5): p. 337-344.
24. Quabius, E.S., et al., *Geographical and anatomical influences on human papillomavirus prevalence diversity in head and neck squamous cell carcinoma in Germany*. International journal of oncology, 2015. 46(1): p. 414-422.
25. Ang, K.K., et al., *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. 363(1): p. 24-35.

26. Agalliu, I., et al., *Associations of Oral alpha-, beta-, and gamma-Human Papillomavirus Types With Risk of Incident Head and Neck Cancer*. JAMA Oncol, 2016. 2(5): p. 599-606.
27. Bremer, V., et al., *Sexuell übertragbare Infektionen in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2017. 60(9): p. 948-957.
28. Baumann, J.L., et al., *Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma*. Laryngoscope, 2009. 119(8): p. 1531-7.
29. Cloos, J., et al., *Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1996. 88(8): p. 530-535.
30. Zaoui, K., et al., *Diabetes mellitus als prognostischer Marker beim Oropharynx- und Larynxkarzinom*. HNO, 2016. 64(7): p. 479-486.
31. Graham, S., et al., *Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx*. Am J Epidemiol, 1981. 113(6): p. 675-80.
32. Mackerras, D., et al., *Carotene intake and the risk of laryngeal cancer in coastal Texas*. American journal of epidemiology, 1988. 128(5): p. 980-988.
33. Dudeck, J., et al., *Basisdokumentation für Tumorkranke: Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis*. 1999: Springer.
34. Hoffmann, H. *Ergebnisqualität in der onkologischen Chirurgie*. in Forum. 2015. Springer.
35. Kopp, I., U.-S. Albert, and W. Lorenz, *Gesamtergebnis diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Medizin (Outcome)*. Der Gynäkologe, 2002. 35(11): p. 1073-1077.
36. Bullinger, M., *Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2000. 43(3): p. 190-197.
37. Dietz, A., A. Meyer, and S. Singer, *Lebensqualitätsmessungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen*. HNO, 2009. 57(9): p. 857-865.
38. Bücheler, B.M., et al., *Lebensqualität nach Therapie von Kopf-Hals-Tumoren*. HNO, 2012. 60(12): p. 1053-1059.
39. Piccirillo, J.F., *Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer*. Oncology (Williston Park), 1995. 9(9): p. 831-6; discussion 841, 845-8.
40. Wittekind, C., *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Aufl. ed, ed. C. Wittekind and C. International Union against. Vol. 6. 2003, Berlin u.a.: Springer.
41. Wittekind, C., *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Aufl. ed, ed. C. Wittekind and C. International Union against. 2010, Weinheim: Wiley-Blackwell.
42. Krams, M., *Kurzlehrbuch Pathologie : 126 Tabellen [Elektronische Ressource]*. 2., aktualisierte Aufl. ed, ed. M. Krams. 2013, Stuttgart u.a.: Thieme.
43. Wittekind, C., *2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors*. Pathologie, 2010. 31(5): p. 331-2.
44. Weber, A., et al., *Neuerungen der TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren*. Der Pathologe, 2010. 31(5): p. 339-343.
45. Smith, E.M., et al., *Human papillomavirus, p16 and p53 expression associated with survival of head and neck cancer*. Infectious agents and cancer, 2010. 5: p. 4-4.
46. Syrjanen, S. and K. Syrjanen, *HPV in Head and Neck Carcinomas: Different HPV Profiles in Oropharyngeal Carcinomas - Why?* Acta Cytol, 2019: p. 1-19.
47. Dyckhoff, G., *Therapie der Plattenepithelkarzinome von Kopf und Hals*. Tumordiagnostik & Therapie, 2010. 31(02): p. 74-77.
48. van Oorschot, B., *Grenzbereiche zwischen kurativer und palliativer Medizin*. Der Onkologe, 2019. 25(1): p. 90-95.
49. Schwarz, R. and O. Krauß, *Palliativmedizin – psychologische Therapie*. Der Internist, 2000. 41(7): p. 612-618.
50. Shingaki, S., et al., *Squamous cell carcinomas of the mandibular alveolus: analysis of prognostic factors*. Oncology, 2002. 62(1): p. 17-24.
51. Alicandri-Ciuffelli, M., et al., *Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'?* European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2013. 270(10): p. 2603-2609.

52. Langendijk, J.A., et al., *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(7): p. 1408-1417.
53. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, K.-u.H.-C.e.V., *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.0, 2019, AWMF-Registernummer: 017/076OL*. 2019.
54. Wolff, K.-D., „*Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*“. 2012, Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
55. Wurm, M., et al., *Fallbericht: Oberarmmetastase eines oralen Plattenepithelkarzinoms*.
56. Vahl, J.M. and T.K. Hoffmann, *Neck-Dissection – Die operative Behandlung der zervikalen Lymphabflusswege*. *HNO*, 2019. 67(1): p. 61-76.
57. Remmert, S., et al., *Lymphknotenmetastasierung bei Kopf-Hals-Tumoren*. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2001. 80(01): p. 27-35.
58. Ferlito, A., et al., *Neck dissection: past, present and future?* *The Journal of Laryngology & Otology*, 2006. 120(2): p. 87-92.
59. Bornstein, M., A. Filippi, and D.F. Buser, *Spätfolgen im intraoralen Bereich nach Strahlentherapie*. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 2001. 111(1): p. 61.
60. Knecht, R., et al., *Ist Radio(chemo)therapie wirklich der zukünftige Standard für die Behandlung von Oropharynxkarzinomen?* *HNO*, 2016. 64(4): p. 221-226.
61. Hermann, R.M. and H. Christiansen, *Deeskalation der Radiochemotherapie bei prognostisch günstigen HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx*. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2016. 192(4): p. 273-275.
62. Lee, N., et al., *Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225*. *Journal of clinical oncology*, 2009. 27(22): p. 3684.
63. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(19): p. 1937-1944.
64. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(19): p. 1945-1952.
65. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(11): p. 1116-1127.
66. Muratori, L., et al., *Target therapies in recurrent or metastatic head and neck cancer: state of the art and novel perspectives. A systematic review*. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2019. 139: p. 41-52.
67. Haddad, R.I., *Optimizing Treatment for Head and Neck Cancers: Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020. 18(7.5): p. 982-984.
68. Yeh, J. and A.K. Guddati, *Cost-effectiveness analysis of nivolumab compared to pembrolizumab in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck*. *American Journal of Cancer Research*, 2020. 10(6): p. 1821.
69. Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF, *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Kurzversion 1.0 – Januar 2019*, in *Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.* 2019, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).
70. Künzel, J., A. Bozzato, and S. Strieth, *Sonographie in der Nachsorge bei Kopf- und Halskarzinomen*. *HNO*, 2017. 65(11): p. 939-952.
71. Valderas, J.M., et al., *Defining comorbidity: implications for understanding health and health services*. *Ann Fam Med*, 2009. 7(4): p. 357-63.



72. Kaplan, M.H. and A.R. Feinstein, *Kaplan-Feinstein-Index*. J Chronic Dis, 1974. 27(7-8): p. 392-393.
73. Beyer, M., et al., *Multimorbidität in der Allgemeinpraxis Teil I: Pragmatische Definition, Epidemiologie und Versorgungsprämissen*. ZFA-Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 2007. 83(08): p. 310-315.
74. Van Weel, C. and F.G. Schellevis, *Comorbidity and guidelines: conflicting interests*. The Lancet, 2006. 367(9510): p. 550-551.
75. Kaplan, M.H. and A.R. Feinstein, *The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus*. J Chronic Dis, 1974. 27(7-8): p. 387-404.
76. Berndt, C., *HNSCC: Depression verkürzt das Leben*. Im Focus Onkologie, 2016. 19(4): p. 28-28.
77. Senninger, N. and H.P. Preusser, *Langzeitergebnisse der onkologischen Chirurgie: Einfluss individueller Prognosefaktoren*. Der Chirurg, 2001. 72(5): p. 489-493.
78. Bongers, V., et al., *The relation between cancer incidence among relatives and the occurrence of multiple primary carcinomas following head and neck cancer*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 1996. 5(8): p. 595-598.
79. Rübben, H., *Uroonkologie*. 2009: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
80. Piccirillo, J.F., et al., *Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry*. JAMA, 2004. 291(20): p. 2441-7.
81. Piccirillo, J.F., *Adult Comorbidity Evaluation-27*. 2003, Washington University School of Medicine Clinical Outcomes Research Office.
82. Zhu, X., et al., *Comorbidity relationship to outcome of radical cystectomy in Chinese: a single institution study with the ACE-27 comorbidity index*. Asian Pac J Cancer Prev, 2012. 13(3): p. 827-31.
83. Elixhauser, A., et al., *Comorbidity measures for use with administrative data*. Medical care, 1998: p. 8-27.
84. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. 40(5): p. 373-83.
85. Sundararajan, V., et al., *Cross-national comparative performance of three versions of the ICD-10 Charlson index*. Med Care, 2007. 45(12): p. 1210-5.
86. Piccirillo, J.F., et al., *Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. 128(10): p. 1172-9.
87. Kraus, L., et al., *Alkoholkonsum und alkoholbezogene Mortalität, Morbidität, soziale Probleme und Folgekosten in Deutschland*. Sucht, 2011. 57(2): p. 119-129.
88. Burger, M. and G. Mensink, *Bundes-Gesundheitssurvey: Alkohol*. 2003.
89. Simon, C. and P.K. Plinkert, *Multimodale Therapiestrategien bei der Behandlung von Kopf- und Halskarzinomen*. HNO, 2008. 56(6): p. 575.
90. Krentz, H., *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin / Bd. 1 : Beschreibende statistische Analysen*, ed. H. Krentz. 2005, Aachen: Shaker.
91. Hedderich, J., *Angewandte Statistik : Methodensammlung mit R*. 14., überarb. und erg. Aufl. ed, ed. J. Hedderich and L. Sachs. 2012, Berlin u.a.: Springer.
92. Bortz, J., *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung : Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben ; mit 97 Tabellen sowie zahlreichen Formeln*. 3., aktualisierte und bearb. Aufl. ed, ed. J. Bortz and G.A. Lienert. 2008, Heidelberg: Springer.
93. Hartung, J., *Multivariate Statistik : Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*. 7., unveränd. Aufl. ed, ed. J. Hartung and B. Elpelt. 2007, München u.a.: Oldenbourg.
94. van Monsjou, H.S., et al., *Head and neck squamous cell carcinoma in young patients*. Oral oncology, 2013. 49(12): p. 1097-1102.
95. Saad, M.A., et al., *Alcohol-dysregulated miR-30a and miR-934 in head and neck squamous cell carcinoma*. Molecular cancer, 2015. 14(1): p. 181.
96. Mehnert, A., et al., *Die deutsche version des NCCN distress-thermometers: empirische Prüfung eines screening-instruments zur erfassung psychosozialer belastung bei krebspatienten*. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 2006. 54(3): p. 213-223.

97. Nies, C., et al., *Outcome nach minimal-invasiver Chirurgie Qualitative Analyse und Bewertung der klinischen Relevanz von Studienendpunkten durch Patient und Arzt*. Der Chirurg, 2001. 72(1): p. 19-29.
98. Aust, W., et al., *Impfmetastasen nach translaryngealer Tracheotomie nach Fantoni*. HNO, 2007. 55(2): p. 114-117.
99. Preyer, S. and P. Thul, *Gastric metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck after percutaneous endoscopic gastrostomy-report of a case*. Endoscopy, 1989. 21(06): p. 295-295.
100. Koscielny, S., et al., *Bauchdeckenmetastasen als Komplikation der PEG-Anlage bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes*. HNO, 2001. 49(5): p. 392-395.
101. Kuhnt, T., et al., *Quantitative und qualitative Speicheldrüsenfunktionsuntersuchungen in Abhängigkeit von Dosis und Volumen einer Radiotherapie zur Verringerung der Xerostomie bei Kopf-Hals-Tumoren*. Strahlentherapie und Onkologie, 2005. 181(8): p. 520-528.
102. Bundesamt, S., *Alterspyramide Deutschland 2014*. 2014.
103. Rogers, S.N., et al., *Feasibility study of the retrospective use of the Adult Comorbidity Evaluation index (ACE-27) in patients with cancer of the head and neck who had radiotherapy*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2006. 44(4): p. 283-8.
104. Reizenstein, J.A., et al., *Impact of age at diagnosis on prognosis and treatment in laryngeal cancer*. Head & neck, 2010. 32(8): p. 1062-1068.
105. Kim, S.-A., et al., *18F-FDG PET/CT surveillance for the detection of recurrence in patients with head and neck cancer*. European Journal of Cancer, 2017. 72: p. 62-70.
106. Schmauz, R., W. Hoppe, and H. Zur Hausen, *Okkultes Nasopharynxkarzinom*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1975. 100(49): p. 2527-2529.
107. Wentzensen, N. and M. von Knebel Doeberitz, *Virale Kanzerogenese von Kopf-Hals-Tumoren*. Der Pathologe, 2004. 25(1): p. 21-30.
108. Bundesamt, S., *Bevölkerungsstand*. 2011.
109. Luy, M., *Warum Frauen länger leben: Erkenntnisse aus einem Vergleich von Kloster- und Allgemeinbevölkerung*. 2002, DEU.
110. Bundesamt, S., *Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen*. 2017.
111. Wittekandt, C., et al., *Grundlagen der Tumorentstehung und die Bedeutung Humaner Papillomaviren (HPV) bei Kopf-Hals-Karzinomen*. Laryngo-Rhino-Otol, 2012. 91(S 01): p. S1-S26.
112. McGovern, S.L., et al., *Three synchronous HPV-associated squamous cell carcinomas of Waldeyer's ring: Case report and comparison with Slaughter's model of field cancerization*. Head & neck, 2010. 32(8): p. 1118-1124.
113. Harden, S.V., et al., *Real-time gap ligase chain reaction: a rapid semiquantitative assay for detecting p53 mutation at low levels in surgical margins and lymph nodes from resected lung and head and neck tumors*. Clinical cancer research, 2004. 10(7): p. 2379-2385.
114. D'Souza, G., et al., *Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer*. Oral oncology, 2010. 46(2): p. 100-104.
115. Brandt, B. and P.E. Petrides, *Spezifische Tumore-Entstehung, Progression und Therapie*, in *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 2014, Springer. p. 649-659.
116. Beghé, C., A. Wilson, and W.B. Ershler, *Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature*. The American journal of medicine, 2004. 116(7): p. 3-10.
117. Kikuchi, M., T. Inagaki, and N. Shinagawa, *Five-year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration*. Journal of the American Geriatrics Society, 2001. 49(9): p. 1226-1228.
118. Ribeiro, K.d.C.B., L.P. Kowalski, and M.d.R.D. De Oliveira, *Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer*. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 2003. 129(2): p. 219-228.

119. Deleré, Y., et al., *Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling*. BMC Infectious Diseases, 2014. 14(1): p. 87.
120. Starostzik, C., *HPV auch bei Männern weit verbreitet*. Uro-News, 2014. 18(10): p. 30-30.
121. Magnes, T., et al., *Update on squamous cell carcinoma of the head and neck: ASCO annual meeting 2017*. Memo, 2017. 10(4): p. 220-223.
122. Extermann, M., *Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients*. Crit Rev Oncol Hematol, 2000. 35(3): p. 181-200.
123. Wedding, U. and T. Schäffer, *Komorbidität unter geriatrischen Aspekten*, in *Geriatrische Onkologie*, M. Ebert, N. Härtel, and U. Wedding, Editors. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-11.
124. Piccirillo, J.F., et al., *The measurement of comorbidity by cancer registries*. J Registry Manage, 2003. 30(1): p. 8-15.
125. Sarfati, D., *How Do We Measure Comorbidity?*, in *Cancer and Chronic Conditions*. 2016. p. 35-70.
126. Paleri, V., et al., *Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice*. Oral oncology, 2010. 46 10: p. 712-9.
127. Sarfati, D., *Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists*. Journal of clinical epidemiology, 2012. 65(9): p. 924-933.
128. Bøje, C.R., *Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma—a systematic review*. Radiotherapy and Oncology, 2014. 110(1): p. 81-90.
129. Clark, J.R., et al., *Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck*. Head & Neck, 2007. 29(12): p. 1090-1101.
130. Singh, B., et al., *Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Head Neck, 1998. 20(1): p. 1-7.
131. Hall, S.F., et al., *Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer*. Laryngoscope, 2002. 112(11): p. 1988-96.
132. Sanabria, A., et al., *Comorbidity Is a Prognostic Factor in Elderly Patients with Head and Neck Cancer*. Annals of Surgical Oncology, 2007. 14(4): p. 1449-1457.
133. Kallogjeri, D., et al., *Comparison of Scoring Methods for ACE-27: Simpler Is Better*. J Geriatr Oncol, 2012. 3(3): p. 238-245.
134. Malloy, K.M., *AJCC 8th Edition Major Updates in Cancer Staging: Implications for OPC treatment?*, in *AHNS Transoral Robotic Surgery Course April, 2017*. 2017.
135. Yang, H., et al., *Prediction of Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Validation and Comparison of CHADS2, CHA2DS2, and CCI Scores*. PLOS ONE, 2016. 11: p. e0154627.