

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
(Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Ambrosch)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und Komorbidität und
Therapiedosisreduktion oder Therapieabbruch der laufenden Therapie bei 643
Patient*innen mit Kopf-Halskarzinomen (HNSCC)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

Thilo Schleicher

aus

Gifhorn

Kiel, 2019

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Markus Hoffmann

2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Ibrahim Alkatout

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2020

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 15.12.2019

gez.: _____

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches (PKHB).....	2
1.2 Rauchverhalten	3
1.3 Komorbidität.....	4
2 Fragestellungen	6
3 Patienten und Methoden	7
3.1 Patientenkollektiv	7
3.2 Methoden.....	7
3.2.1 Raucher und Rauchverhalten	7
3.2.2 Alkoholkonsum	8
3.2.3 Komorbidität und Medikation.....	9
3.3 Statistische Mittel	9
4 Ergebnisse	11
4.1 Gesamtkollektiv.....	11
4.2 Tumorverteilung, Tumorstadium und Rezidive	11
4.3 Rauchen und Rauchverhalten	13
4.4 Rauchen und Komorbidität.....	15
4.5 Therapieverfahren.....	19
4.6 Dosiserreichung der Strahlentherapie.....	22
5 Diskussion	24
5.1 Karzinogenese der Kopf-Hals-Karzinome	24
5.2 Patientenkollektiv und Verteilung der Karzinomentitäten	25

5.3	Der Zusammenhang zwischen Tabak-/ Alkoholkonsum, dem Vorhandensein von Komorbidität und einer Therapiedosisreduktion oder einem Therapieabbruch.....	26
5.4	Einfluss des Rauchverhaltens auf das Überleben	27
5.5	Der Zusammenhang zwischen Rauchlast in Packungsjahren und der Anzahl oder Schwere der Komorbidität.....	28
5.6	Der Einfluss des Alkoholkonsums und der medikamentösen Einstellung der Patienten	30
6	Zusammenfassung.....	32
7	Abkürzungsverzeichnis	34
8	Literaturverzeichnis	35
9	Danksagung	39
10	Erklärung.....	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Tumorverteilung.....	12
Abbildung 2: Rezidivarten	12
Abbildung 3: Rauchverhalten nach Erstdiagnose [OS] tot	13
Abbildung 4: Rauchverhalten nach Erstdiagnose [OS] tumor tot.....	14
Abbildung 5: Tabakkonsum Männer und Frauen in py	15
Abbildung 6 : Verteilung der Komorbidität	16
Abbildung 7: Boxplot py/ Komorbidität	18
Abbildung 8 : Rauchverhalten und Komorbidität [OS] tot.....	18
Abbildung 9: Rauchverhalten und Komorbidität [OS] tumor tot	18
Abbildung 10 Therapieverfahren	20
Abbildung 11: Dosiserreichung der Strahlentherapie (in %)	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Todesursachen.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 2:Anzahl der Komorbiditäten	16
Tabelle 3: Therapieabbruch nach Geschlecht und Grund ..	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 4: Therapieabbruch nach Wirkstoff.....	21

1 Einleitung

Kopf-Hals-Karzinome haben in Deutschland im Jahr 2014 mit 5,3% einen vergleichbar geringen Anteil aller Krebsneuerkrankungen ausgemacht. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) liegt bei Männern bei 51% und für Frauen geringfügig höher (Robert-Koch-Institut Bericht zum Krebsgeschehen 2016). Der regelmäßige Konsum von Tabakwaren und Alkohol zählt zu den etablierten Risikofaktoren für Kopf-Hals-Karzinome, ein Effekt, der negativ synergistisch wirkt, wenn beide Noxen zusammen konsumiert werden (Hashibe M, et al. 2007). Eine Infektion mit humanen Papillomviren spielt zudem in der Genese insbesondere von Oropharynxkarzinomen eine Rolle (Rietbergen,M.M 2013). Diese wird in den nächsten Jahren vor dem Hintergrund des zurückgehenden Noxenkonsums in den westlichen Ländern vermutlich weiter in den Vordergrund treten (Hoffmann,M 1998; zur Hausen,H 1989). Es ist darüber hinaus bekannt, dass HPV-getriebene Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches überwiegend bei Nichtrauchern auftreten, während Raucher überwiegend HPV-negative Tumore entwickeln. Geographische Besonderheiten, wie das „Ost-West-Gefälle“ liefern eine geringe Aussagekraft über die Genese von Kopf-Hals-Karzinomen, da sie weitestgehend unverstanden sind. Die Mortalität in den neuen Bundesländern für männliche Patienten zwischen 45 und 60 Jahren ist doppelt so hoch wie vergleichsweise in Westdeutschland (RKI, Bericht zum Krebsgeschehen 2016).

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (PKHB) steigt mit zunehmendem Alter. Zeitgleich nimmt im Alter auch das Risiko zu, an einer kardio-vaskulären, pulmonalen oder metabolischen Komorbidität zu erkranken (Sanabria, A et al, 2007). Begünstigender Faktor für das Auftreten von Komorbidität ist wiederum regelmäßiger Nikotin- und Alkoholabusus. Die Art und Zahl der Komorbidität hat zudem oft Einfluss auf die genaue Auswahl des Therapieverfahrens im Fall des Auftretens einer malignen Erkrankung. Die Therapieverfahren differenzieren sich für PKHB in Chirurgie, Strahlentherapie mit und ohne Chemotherapie und einer Kombination dieser Verfahren.

Es ist bekannt dass Patienten mit einem HPV-positiven Kopf-Hals-Karzinom ein besseres Gesamtüberleben aufweisen im Vergleich zu Patienten, die an einem HPV-negativen, also Noxen-assoziierten Tumor erkranken (Rietbergen,M.M. 2013, Hoffmann,M.) Der prognostisch positive Einfluss von HPV mit besserer Prognose Betroffener ist dabei ähnlich signifikant wie der prognostische ungünstige Einfluss, den eine positive Rauchanamnese auf die Überlebensdaten der Patient*innen hat. In der Diskussion um den negativen Einfluss des

Rauchens auf Überlebensdaten der Patient*innen mit Kopf-Hals-Karzinomen wird angeführt, dass nicht das Rauchen per se zu den verschlechterten Überlebensdaten führt, sondern diese auf die mit dem Rauchverhalten einhergehende, insbesondere kardiale und vaskuläre Multimorbidität und in Abhängigkeit dessen der Therapie (Planung und Compliance von Therapeut und Patient), zurückzuführen sind. In der gegenwärtigen Literatur lassen sich jedoch zu dem Thema „Noxenlast, Therapie, Prognose“ keine Daten finden. Insbesondere für Patient*innen mit Kopf-Hals-Karzinomen existieren keine Daten, die den quantitativen und qualitativen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Tabak und Alkohol, dem Auftreten von Komorbidität und deren Einfluss auf Therapieplanung, -verlauf und –compliance beschreiben.

Die vorliegende Promotionsarbeit hat vor diesem Hintergrund die Zielsetzung, genau diesen Zusammenhang in dem Kieler Patientenkollektiv mittels Auswertung von 643 Patientenakten retrospektiv zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Akten von sog. Primärfällen der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Karl-Lennert-Krebszentrum im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in den Jahren 2013 bis 2016 ausgewertet. Das Karl-Lennert-Krebszentrum bündelt als onkologisches Zentrum die Kompetenz der einzelnen Organkrebschwerpunkte. Der Organbereich Kopf-Hals besteht aus dem Zusammenschluss der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie und der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Neu-Tumorpatient*innen werden als Primärfälle bezeichnet und standardisiert in einem Tumordokumentationssystem katalogisiert, welches als Grundlage für die Datenauswertung genommen wurde (Onkologisches Zentrum Kiel, Informationsmaterial). Primärfälle sind nach den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zum Zeitpunkt der Datenauswertung invasive Neoplasien und in situ-Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts (Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf) ohne Ösophagus, Speicheldrüsen und Haut.

1.1 Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches (PKHB)

Die PKHB werden in Karzinome der Mundhöhle, des Naso-, Oro-, Hypopharynx und Larynx eingeteilt. PEKA der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, der Speicheldrüsen und der Haut zählen ebenfalls dazu. Katalogisiert werden diese malignen Krebsformen mit den ICD10-Kennziffern C00-C14, und C30-C32. Karzinome des Ösophagus werden trotz ihrer Lage nicht zu den Kopf- und Halskarzinomen gezählt, sondern stellen eine eigene Tumorentität dar, die

von der Fachdisziplin der Allgemeinchirurgie therapiert werden. Obwohl der obere Teil des Oesophagus auch in dieser Region liegt, wird er nicht zu diesem Komplex zugeordnet.

Die Mehrheit der Malignome des Kopf-Hals-Bereiches sind Adeno- und Plattenepithelkarzinome der Mukosa des oberen Aerodigestivtraktes, gefolgt von kutanen Tumoren wie Basalzellkarzinomen oder Melanome und anderen Formen wie Manifestationen von Lymphomen. Alle Tumore werden nach der TNM-Klassifikation kategorisiert. Der Buchstabe T liefert dabei Informationen über die Ausdehnung und Größe des Primärtumors, N über Anzahl und Lokalisation betroffener Lymphknoten und M über das mögliche Auftreten von Fernmetastasen. Das histopathologische Grading der Karzinome in die Subgruppen G 1-3 beschreibt den Differenzierungsgrad: G1 entspricht dabei gut differenzierten, G2 mittelmäßig differenzierten und G3 niedrig differenzierten Karzinomen, wobei G1 einem günstigen und G3 den schlechtesten prognostischen Indikator bildet.

1.2 Rauchverhalten

Als stärkster kanzerogener Faktor eines HNSCC gelten die Ingredienzien von Tabak; es können bis zu 75% aller Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches auf solche exogenen Faktoren zurückgeführt werden (Boje,C).

In Relation zur stetig wachsenden Weltbevölkerung steigt auch die absolute Zahl der Menschen, die täglich zur Zigarette, (Wasser-)Pfeife oder Vergleichbarem greifen. In Deutschland und anderen wirtschaftlich starken Ländern wird der Konsum von Tabak, insbesondere das Rauchen von Zigaretten zunehmend negativ bewertet. Durch eine konsequente Aufklärung, das Nicht-Raucher-Schutz-Gesetz und Alternativen wie die E-Zigarette verringert sich der Tabakkonsum messbar. Der Anteil der Raucher in Deutschland beträgt trotz allem noch über 25 Prozent bei den Erwachsenen, die größte Fraktion davon sind Männer zwischen 20 und 60 Jahren, die der unteren bis mittleren sozialen Schicht angehören (Statistisches Bundesamt-Rauchgewohnheiten der Bevölkerung, 2017;dkfz,Tabakatlas Deutschland 2015). Die Belastung des Passivrauchens wird oft unterschätzt: 35 Millionen Erwachsene Nichtraucher in Deutschland werden jedoch täglich damit konfrontiert und 3300 Menschen versterben jedes Jahr an den Folgen (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko, 2005).

Die Inhalte des Rauches eines Zigarettenzuges bestehen aus über 5000 Komponenten, davon über 70 Bestandteile, wie zum Beispiel Schwermetalle oder Benzpyren, von denen bekannt ist, dass sie eine karzinogene Wirkung besitzen. Nikotin hat per se keine karzinogene Wirkung an sich, sondern ist als Suchtstoff für die abhängig machende Wirkung des Rauchens

verantwortlich (Murphy SE; 2011). Die krebserregenden Substanzen agieren als Substrate für Enzyme wie die Cytochrome P450 oder UDP-Glucuronosyl-Transferase. Die Transferasen wandeln die karzinogenen Substrate in wasserlöslichere Formen um. Bei diesem Prozess entstehen als Nebenprodukt elektrophile Moleküle, die mit den nukleophilen Bestandteilen der Zell-DNA reagieren und zu DNA-Addukten verklumpen (Hecht,S. 2012). Eine Mutation entsteht, wenn ein Addukt nicht von DNA-Reparaturenzymen erkannt und beseitigt wird. Die DNA wird dann während ihrer Replikationsphase falsch codiert und unpassende Basenpaare verknüpft. Betrifft die Mutation wichtige Steuerelemente im Zellzyklus, wie das KRAS-Gen oder das Tumorsuppressorgen TP53, kommt es zu komplexen Veränderungen und unkontrolliertem Zellwachstum (Brennan, JA; 1995,Pfeifer,G 2002). Die Zelle verliert als Folge unter anderem ihre Fähigkeit zur Apoptose und vermehrt treten Lungen-, Kopf-Hals- und viele andere Karzinome auf.

Die klinisch relevante Einheit der Packungsjahre (englisch: pack years, py) ermöglicht es, Rauchverhalten international vergleichbar zu machen. Packungsjahre beschreiben den Zigarettenkonsum in Schachteln pro Jahr, hochgerechnet auf die gesamte Dauer des Noxen-Konsums. In dieser Definition ist eine Schachtel mit dem Inhalt von N=20 Zigaretten beschrieben. Eine Person, die ein Jahr lang 40 Zigaretten täglich raucht, sammelt über diesen Zeitraum zwei Packungsjahre, eine Person, die über 2 Jahre eine halbe Schachtel raucht, im Zeitraum von 2 Jahren ein Packungsjahr. Packungsjahre erfassen entsprechend die Rauchlast, die der Körper über einen bestimmten Zeitraum des Lebens erfährt, wohingegen die klinisch verwendete Größe CPD (cigarettes smoked per day) den Zeitraum des Rauchkonsums nicht berücksichtigt (Lubin,JH 2013).

1.3 Komorbidität

Die Definition des Schlagwortes „Komorbidität“ wird bei Wikipedia wie folgt beschrieben: Eine Komorbidität ist ein weiteres, diagnostisch abgrenzbares Krankheitsbild oder Syndrom, das zusätzlich zu einer Grunderkrankung (*Indexerkrankung*) vorliegt. Begleiterkrankungen sind oft mit höherem Lebensalter des Patienten assoziiert, lassen sich jedoch auch mit einem niedrigen sozialen Status verknüpfen (Boje,C).

Der bedeutende Zusammenhang zwischen Komorbidität und deren Einfluss auf Krankheit und den Therapieverlauf wurde bereits in mehreren Arbeiten nachgewiesen (Skillington,S 2016): Patienten mit Begleiterkrankungen zeigen im Vergleich zu gesunden Patienten deutliche Einbuße im Hinblick auf ihre Überlebenschancen. Dies liegt zum einen am Patienten selbst, dessen Organismus durch die Mehrzahl an Krankheiten verstärkt belastet ist. Zum

anderen tritt Multimorbidität verstärkt im fortgeschrittenen Alter auf. Deswegen erhalten geschwächte Patienten oft ein weniger aggressives Therapieverfahren und somit auch eine verminderte Chance auf vollständige Genesung (Zeber,JE 2008). Multimorbide Patienten geben zudem vermehrt an, nach Abschluss der Therapie unter einer verminderten Lebensqualität (QoL) zu leiden (Astrup,G.L. 2017).

2 Fragestellungen

Die dieser Promotionsarbeit zugrundeliegende Fragestellung ist wie folgt:

1. Existiert ein Zusammenhang zwischen Tabak-/ Alkoholkonsum und dem Vorhandensein von Komorbidität und
2. einer Therapiedosisreduktion oder Therapieabbruch der laufenden Therapie bei Patient*innen mit Kopf-Halskarzinomen?
3. Existiert ein signifikanter Wert der Rauchlast in Packungsjahren, ab dem die Anzahl und Schwere der Komorbidität relevant ansteigt?
4. Existiert ein Zusammenhang zwischen Komorbidität und der medikamentösen Einstellung des Patienten und deren Einwirkung auf das Therapieverfahren?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Krankenakten von 674 Patienten der Klinik für Hals, -Nasen- Ohren Heilkunde, Kopf – und Halschirurgie der CAU Kiel wurden für diese Promotionsarbeit ausgewertet. Einschlusskriterien für die Untersuchung war das Vorliegen als Primärfalls des Kopf-Hals-Tumorzentrums am Karl-Lennert-Krebscentrums innerhalb des Zeitraums der Jahre 2013-2016 sowie eine vollständig und lückenlose Krankenakte. 31 Untersuchungsteilnehmer mussten wieder ausgeschlossen werden, da die Datenerhebung nicht lückenlos aus den Patientenakten erfolgen konnte. Bei der stationären Patientenaufnahme in der Verwaltung unterzeichnen die Patienten eine mit der Ethikkommission der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel konsentierete Einverständniserklärung und willigen ein, ihre persönlichen und medizinischen Daten für Forschungszwecke zur vollen Verfügung zu stellen.

3.2 Methoden

Die Klinik für Hals, -Nasen- Ohrenheilkunde, Kopf – und Halschirurgie der CAU Kiel besitzt eine chronologische Datenbank über alle Patienten, die im Karl Lennert-Krebszentrum behandelt worden sind. sich im Rahmen der Tumorsprechstunde vorstellen. Anhand der patienteneigenen Identifikationsnummer und des Geburtsdatums ist es möglich, die entsprechende Krankenakte im Klinikarchiv zu finden. Diese Akten wurden gezogen und hinsichtlich Tumorentität, Komorbidität, Auswahl des Therapieverfahrens und Tabak- sowie Alkoholkonsum korreliert. Die Tumorklassifikation, bestehend aus TNM- Einteilung und dem histopathologischen Grading der Tumore, erfolgte durch die Befundberichte des Instituts für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Für fehlende Daten in den Patientenakten und zur Plausibilitätsprüfung wurde darüber hinaus die elektronische Patientenakte im Krankenhausinformationssystem Orbis (Orbis AG, Saarbrücken, Deutschland) des Universitätsklinikum Schleswig-Holsteins, Campus Kiel sowie die Tumordatenbank ODSeasy NET der Klinik für Hals, -Nasen- Ohrenheilkunde, Kopf – und Halschirurgie genutzt.

3.2.1 Raucher und Rauchverhalten

Die Patienten sind je nach Tabakanamnese in *Raucher*, *Nicht-Raucher* und *ehemalige Raucher* eingeteilt worden. Die Gruppe der *Raucher* bezeichnet Personen, die regelmäßig selbständig Tabak konsumiert haben. *Nichtraucher* haben keine eigene Tabakanamnese angegeben und können nur durch Passivrauch mit Tabak in Berührung gekommen sein. Letzteres ist in dieser

Arbeit nicht berücksichtigt worden. Die Gruppe der *ehemaligen Raucher*, beinhaltet Personen mit mehr oder weniger umfangreicher Rauchanamnese, die jedoch vor dem Eintritt in die vorliegende Auswertung beendet worden ist.

Eine Änderung des Rauchverhaltens des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Tumorerkrankung ist zusätzlich dokumentiert worden: *Raucher*, die keine Verhaltensänderung zeigen, *Nichtraucher* und die Gruppe der *ehemaligen Raucher* bedürfen dabei keiner weiteren Erklärung, da sich ihr Rauchverhalten durch die Gruppenbezeichnung definiert. Patienten, die seit der Diagnose ihre Rauchgewohnheiten geändert haben, sind in zwei Untergruppen eingeteilt worden. Die erste Gruppe der Patienten hat ihren Tabakkonsum seit der Diagnose in einem relevanten Ausmaß reduziert, in der Regel um mindestens die Hälfte im Vergleich zum Verbrauch vor der Operation. Die zweite Gruppe hat mit Diagnose der Krebserkrankung vollständig mit dem Tabakkonsum aufgehört.

Die Rauchlast ist in Packungsjahren erfasst und dokumentiert.

3.2.2 Alkoholkonsum

Der Alkoholkonsum der Untersuchungsteilnehmer ist durch die Parameter *nie*, *selten*, *gelegentlich*, *Zustand nach Alkoholabusus* und *regelmäßig* klassifiziert worden. Die Patientenanamnese liefert hierbei Aufschluss über die Häufigkeit des Alkoholkonsums, die getrunkene Menge in Flaschen und nach Möglichkeit über die Art der konsumierten Getränke. Der Großteil an konsumierten Getränken besteht aus Bier, was als Getränk mit geringer Prozentzahl des Alkohols eingestuft worden ist. Schnaps und vergleichbare Spirituosen sind hochprozentige Getränke.

Ein Patient der *selten* Alkohol konsumiert, trinkt in der Siebentagewoche an maximal zwei Tagen, einschließlich des Wochenendes, z. B. Bier in geringen Mengen (unter 2 Flaschen). Ein *gelegentlicher* Trinker unterscheidet sich vom *seltenen* dadurch, dass er entweder die Häufigkeit oder die Menge und Art des Alkoholkonsums gesteigert hat. Ein Beispiel hierfür ist der tägliche Konsum von einer Flasche Bier, oder ein deutlich gesteigerter Alkoholkonsum, der sich aber auf das Wochenende beschränkt. Ein Patient der zur Gruppe der *regelmäßigen* Trinker gehört, konsumiert täglich Spirituosen mit hoher Prozentzahl des Alkohols und meist zusätzlich noch große Mengen an Bier. Trockene Alkoholiker sind dem Begriff *Zustand nach Alkoholabusus* zugeteilt worden. Diese Gruppe liefert die geringste Aussagekraft, da meistens keine genauen Angaben über Menge und Häufigkeit des früheren Trinkverhaltens vorliegen. Patient*innen, die angegeben haben, niemals Alkohol zu sich zu nehmen, sind in die Gruppe *nie* eingruppiert worden.

3.2.3 Komorbidität und Medikation

Begleiterkrankungen treten bei vielen Patienten mit bösartigen Erkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches auf. Diese sind hinsichtlich Anzahl und Art der Komorbidität analysiert worden. Die größte relevante Gruppe der Komorbidität besteht hierbei aus Patienten, die eine oder mehrere Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems haben. Aus diesem Grund ist diese Gruppe noch einmal in rein Herz bezogene Erkrankungen = *kardiale*, rein Gefäß bezogene = *vaskuläre* und kombinierte Erkrankungen = *kardio-vaskuläre* aufgeteilt worden. Typische Krankheiten in diesem Bereich sind z.B. ein arterieller Hypertonus oder die koronare Herzkrankheit. Das Rauchen für die Atemwege schädlich ist, ist hinlänglich untersucht worden. Die zweite Gruppe der Komorbiditäten besteht daher aus den *pulmonalen* Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel der chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Die dritte relevante Gruppe sind alle Erkrankungen die mit dem Stoffwechselsystem in Verbindung stehen, ein klassisches Beispiel für eine *endokrinologische* Komorbidität ist der Diabetes Mellitus. Unter den Begriff der *sonstigen* Erkrankungen fallen Krankheiten, die im Vergleich zu den anderen Gruppen nur geringen Einfluss auf die Mortalität der Patienten haben und eher der Vollständigkeit halber dokumentiert worden sind.

Die Medikation der Patienten ist durch die Parameter *keine Medikation indiziert*, *kurative Medikation*, *supportive Medikation* und *sonstige Medikation* beschrieben worden. Gesunde Menschen benötigen keine Medikamente und vollständig medikamentös eingestellte Patienten sind medizinisch erfolgreich versorgt. Teilnehmer, die eine *supportive Medikation* erhalten, haben mindestens zwei Begleiterkrankungen, nehmen jedoch nur für eine Komorbidität Medikamente, was z.B. durch Incompliance (=Nichtmitarbeit) des Patienten erklärt werden kann. Der Begriff *sonstige Medikation* beinhaltet bei dieser Untersuchung vorrangig homöopathische Medikamente oder Ernährungsergänzungsmittel die der Vollständigkeit halber dokumentiert worden sind.

3.3 Statistische Mittel

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch ein deskriptives Darstellen der absoluten und relativen Häufigkeiten, wofür Kaplan-Meier-Kurven (Kaplan & Meier 1958), der Kaplan-Meier-Logrank-Test, sowie Fisher`s Exact Test benutzt worden sind. Die Parameter Geschlecht, Alter, Tumorentität, Tabak- und Alkoholkonsum, Komorbidität und Auftreten eines Rezidivs sind hierfür korreliert und Ergebnisse durch Mittelwerte und Standardabweichungen erfasst worden.

Kaplan-Meier-Kurven zeigen graphisch das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und tumorspezifische Überleben (Progression Free Survival, PFS) der Patientenkohorte. Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Diagnose bis zum Tod jedweder Art, das tumorspezifische Überleben beschreibt den Zeitraum von Diagnosestellung bis Tod infolge des Tumors. Die x-Achse zeigt die Überlebenszeit des Patienten, die y-Achse die Überlebenschance. Bei einer PFS-Kurve wird das Ereignis Tod, aber nicht durch Tumor, als Zensur bezeichnet und erscheint als senkrechter Strich in der Graphik. Die Kaplan-Meier-Kurve liefert eine Aussage über die Überlebensrate, bei wie vielen Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt ein bestimmtes Ereignis (z. B. Tod) eingetreten ist.

Der Kaplan-Meier-Logrank-Test vergleicht mehrere einzelne Kaplan-Meier-Kurven miteinander, in dem er die Überlebenszeiten nicht nur zu einem bestimmten Zeitpunkt sondern im gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet. Bei einem P-Wert von $<0,05$ kann man von einem relevanten oder auffälligen Unterschied ausgehen (Zwiener, I 2011).

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Die Untersuchungsgruppe besteht aus insgesamt n=643 Patienten mit einem Kopf-Halskarzinom, die im Zeitraum 2013-2016 in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf – und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins untersucht worden sind. Das Durchschnittsalter liegt bei 67,9 Jahren, wobei der jüngste Patient 40 Jahre und der älteste 98 Jahre alt sind. 497 Patienten sind Männer und 146 Patienten Frauen, das Verhältnis beträgt also 3,404:1 (Männer: Frauen). Im untersuchten Zeitraum sind n=140 (21,7%) der Patienten verstorben, davon n= 87 (62,2%) an dem Primärtumor.

Todesursache	Patientenzahl	Häufigkeit in %
Primär Tumor	87	62,2
Zweit Tumor	6	4,3
Nicht Tumorbedingt	23	16,4
Unklar	24	17,1

Tabelle 1: Todesursachen

4.2 Tumorverteilung, Tumorstadium und Rezidive

Die Mehrzahl der Kopf-Halskarzinome ist nach anatomischen Kriterien im Larynx (25,3%) und Oropharynx (24,1%) lokalisiert, gefolgt von Karzinomen im Tonsillenbereich (14,8%) und in der Region des Hypopharynx (14,6%). Seltener sind im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit Karzinome der Mundhöhle (7,9%) und im Bereich der Nase (7,6%), sowie Mischtumore wie etwa Mehretagenkarzinome oder Sonderformen (5,6%) anzutreffen. Die Tumorkategorie T1/T2 liegt mit 49,7% genauso häufig vor wie die Kategorie T3/T4 mit ebenfalls 49,7%. Insgesamt n=6 Patienten (0,4%) haben ein Carcinoma in Situ (=CIS), eine Vorläuferstufe eines malignen Tumors, die jedoch noch nicht invasiv wächst und per definitionem eine intakte Basalmembran hat.

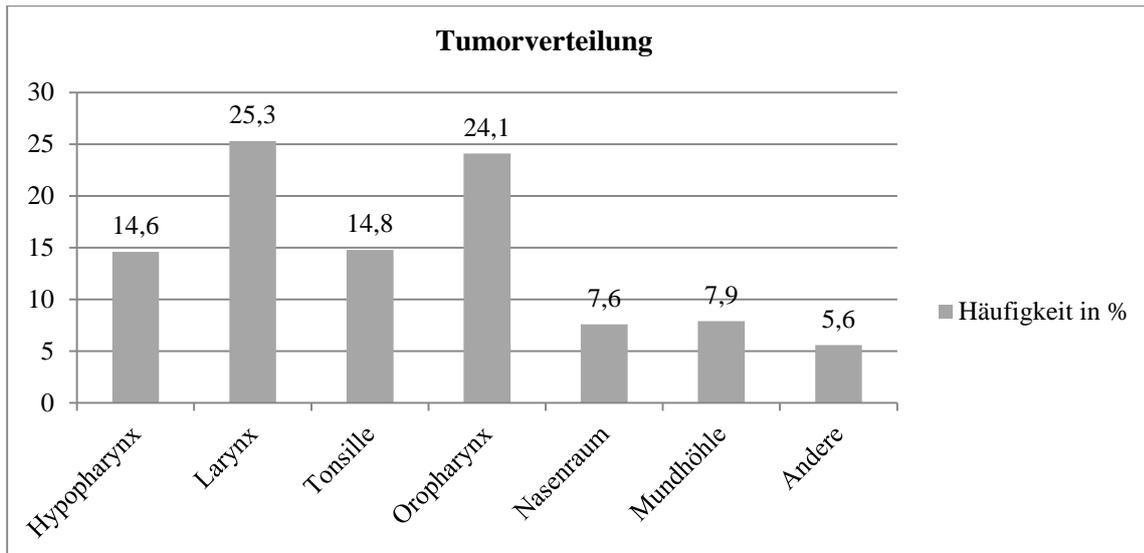


Abbildung 1: Tumorverteilung

Die Definition eines Rezidivs beschreibt das erneute Auftreten eines Tumors am ursprünglichen Ort durch z. B. unvollständige Entfernung des Primärtumors, wohingegen Metastasen immer räumlich vom Primärtumor abgegrenzt sind. Das Lokalrezidiv beschränkt sich hierbei nur auf den Primärtumorbereich, ein lokoregionäres Rezidiv hat zusätzlich zum Primärtumorareal noch lokale Lymphknotenmetastasen, wobei lokal am Hals einschließt. Fernmetastasen können sich in verschiedenen Organen wie zB. Lunge oder Leber manifestieren. Im Patientenkollektiv haben n=91 Patienten ein Rezidiv oder eine Metastase.

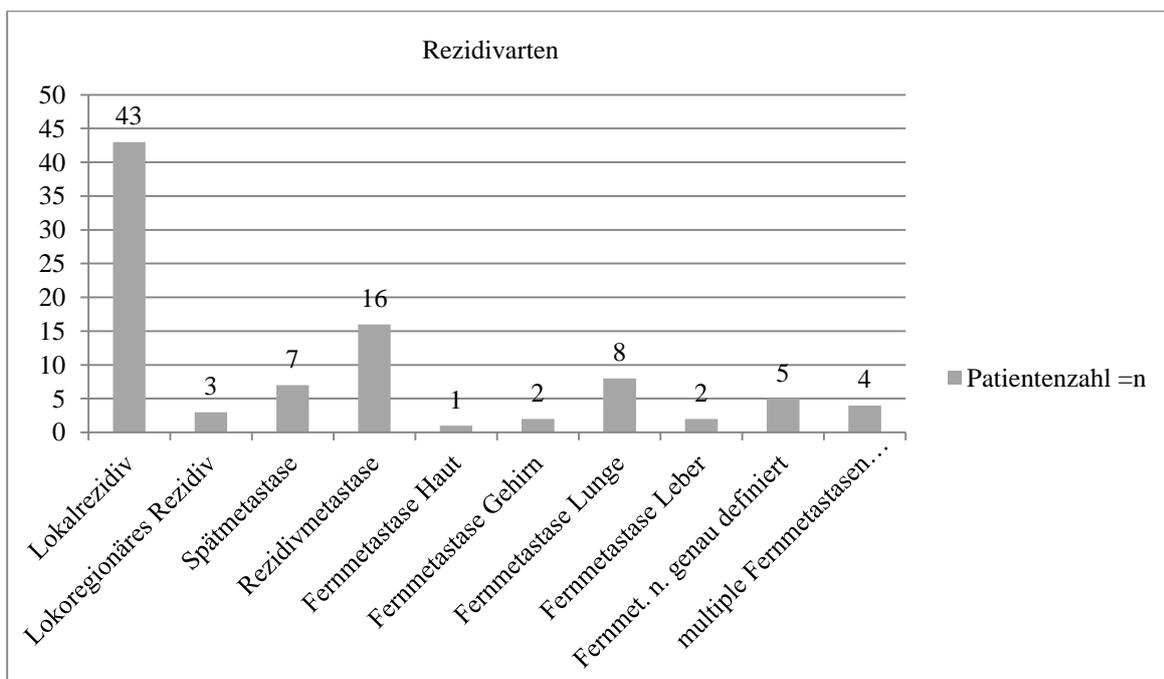


Abbildung 2: Rezidivarten

4.3 Rauchen und Rauchverhalten

Im Anamnesebogen geben n=349 (54,3%) Patienten an, regelmäßig zu rauchen, n=180 (28%) sind ehemalige Raucher und n=113 (17,6%) der Patienten gehören der Gruppe der Nichtraucher an. Nach der Erstdiagnose der Krebserkrankung reduzieren n=38 (5,9%) Patienten ihre Rauchgewohnheiten und geringfügig mehr n=50 (7,8%) schaffen es komplett mit dem Tabakkonsum aufzuhören. Der Großteil der Patienten konsumiert Tabak in Form von Zigaretten, lediglich n=3 Patienten rauchen zusätzlich Pfeife. Abbildung 3 verdeutlicht, dass eine Reduktion oder Aufgabe des Rauchens zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen gleichermaßen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

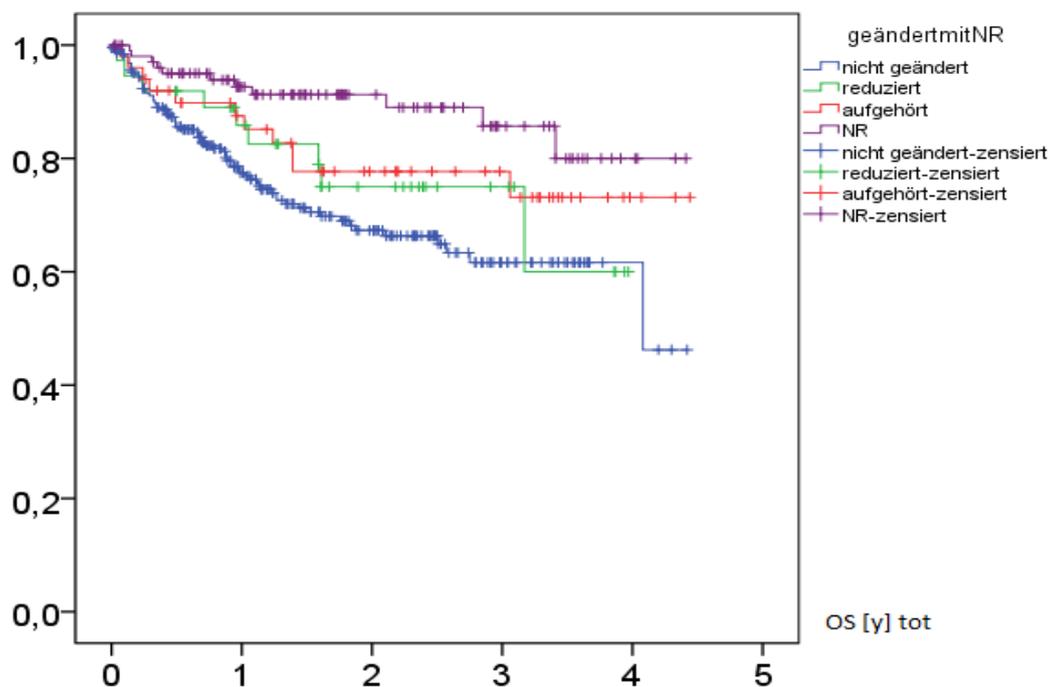


Abbildung 3: Rauchverhalten nach Erstdiagnose [OS] tot

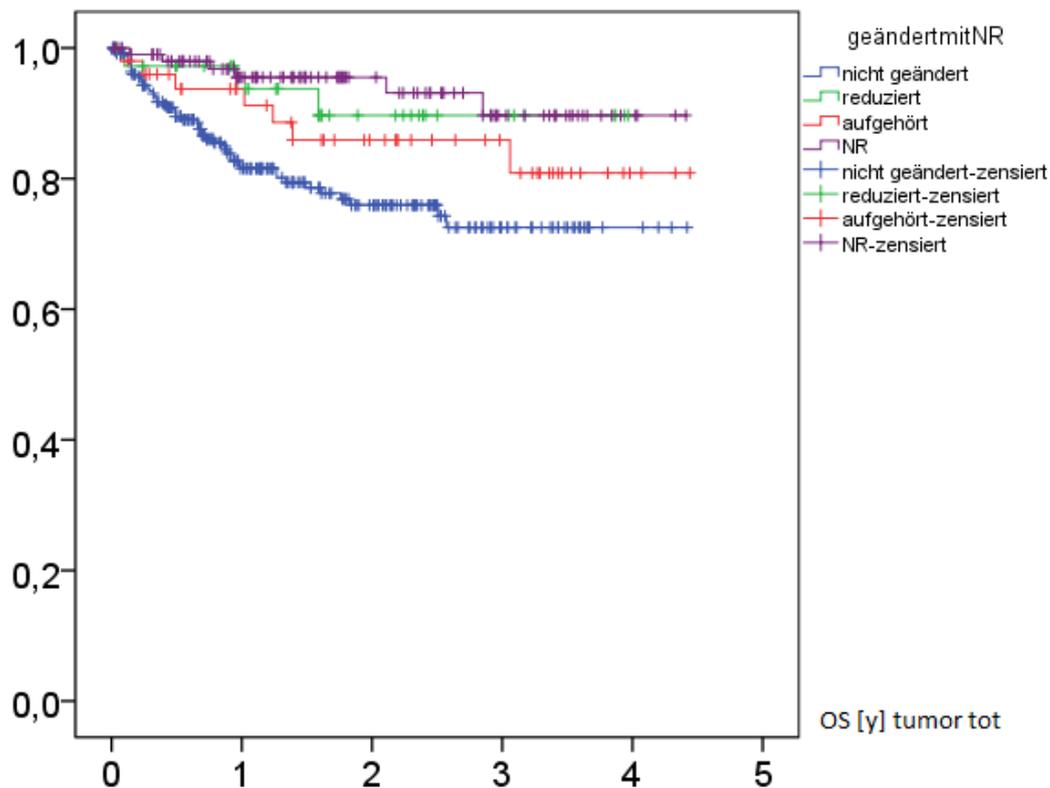


Abbildung 4: Rauchverhalten nach Erstdiagnose [OS] tumor tot

Die geschlechterspezifische Auswertung ergibt, dass die untersuchte Frauengruppe zu fast einem Drittel (29,1%) aus Nichtraucherinnen besteht und die durchschnittliche Menge der Rauchlast bei 25,9 py liegt. Die Männergruppe hat eine Rauchlast von durchschnittlich 36,2 py und einen geringeren Nichtraucheranteil (15,6%). Abgesehen vom Nichtraucheranteil existiert kein relevanter Unterschied im Konsumverhalten zwischen Frauen und Männern bis zu einem Wert von 40py. Es ist jedoch festzustellen, dass ab 40 py der Anteil der Männer unter den <40py Konsumenten im Vergleich zu den Frauen zunimmt, wie in Abbildung 4 dargestellt.

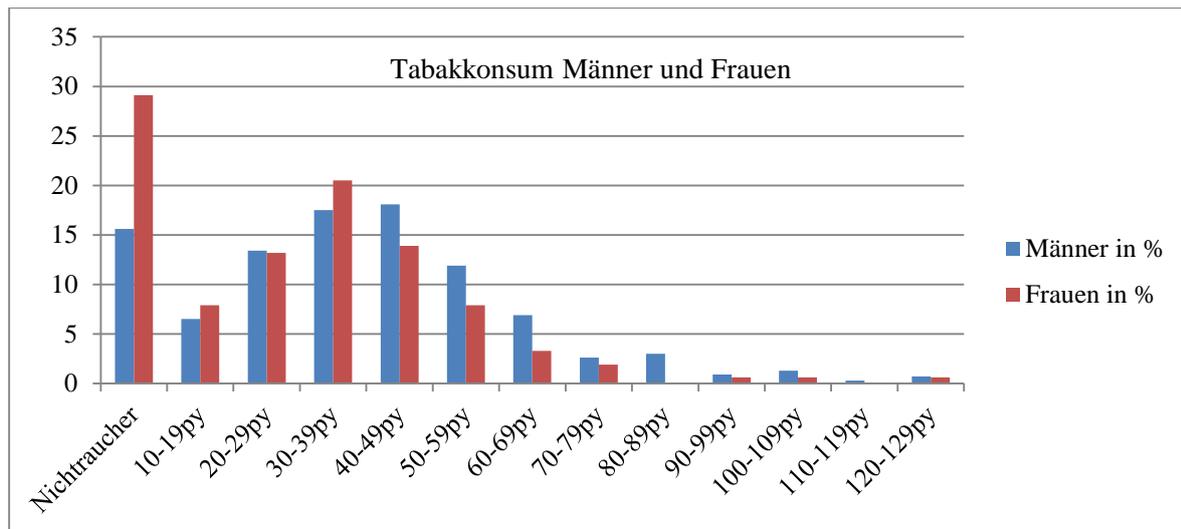


Abbildung 5: Tabakkonsum Männer und Frauen in py

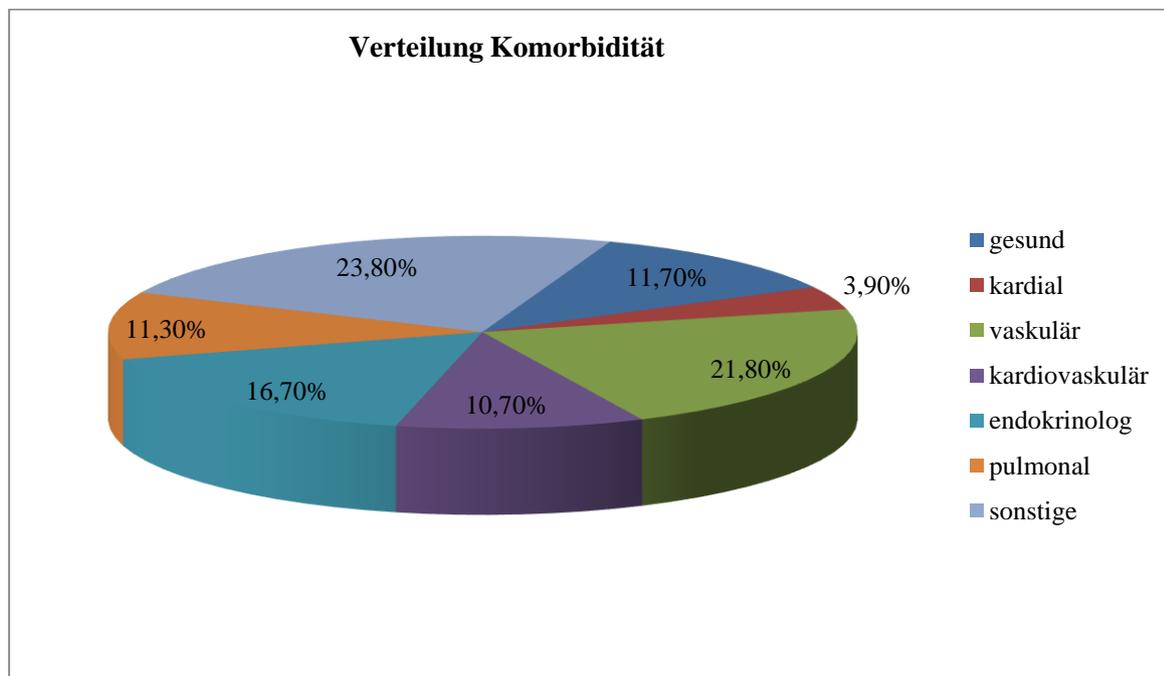
Beim Konsumverhalten von alkoholischen Getränken zeigt sich eine ähnliche Verteilung wie beim Tabakkonsum. 21,2% der Patienten geben an noch nie Alkohol konsumiert zu haben, 11,6% trinken selten alkoholische Getränke und 24,2% gelegentlich. 19% der Patienten sind trockene Alkoholiker und 24% geben in ihrer Anamnese an regelmäßig hochprozentige alkoholische Getränke zu sich zu nehmen. Erwartungsgemäß besteht die Frauengruppe mit 37% aus mehr als doppelt so vielen „Nicht-Trinkern“ im Vergleich zur Männergruppe mit 17% „Nicht-Trinkern“. Die Männergruppe hat dafür doppelt so viel trockene Alkoholiker und deutlich mehr regelmäßige „Trinker“.

4.4 Rauchen und Komorbidität

Begleiterkrankungen treten bei n=512 (79,6%) der Patienten auf, bei n=131(20,4%) liegt abgesehen vom Kopf-Halskarzinom keine weitere Grunderkrankung vor. Da ein Patient oft aber mehr als nur eine Komorbidität hat, finden sich bei den 512 Patienten insgesamt 1066 Begleiterkrankungen die sich wie folgt darstellen lassen.

Anzahl der Komorbiditäten	Häufigkeit	%
0	131	20,4
1	169	26,3
2	165	25,7
3	99	15,4
4	49	7,6
5	21	3,3
6	9	1,4
Gesamt	643	100,0

Tabelle 2: Anzahl der Komorbiditäten

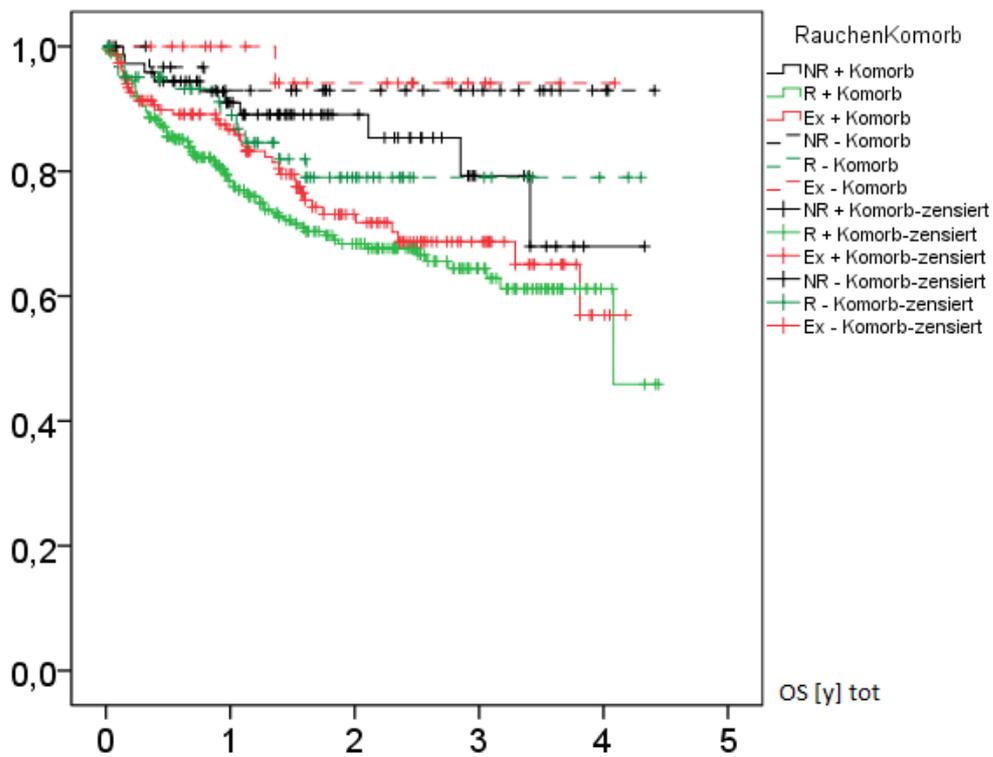
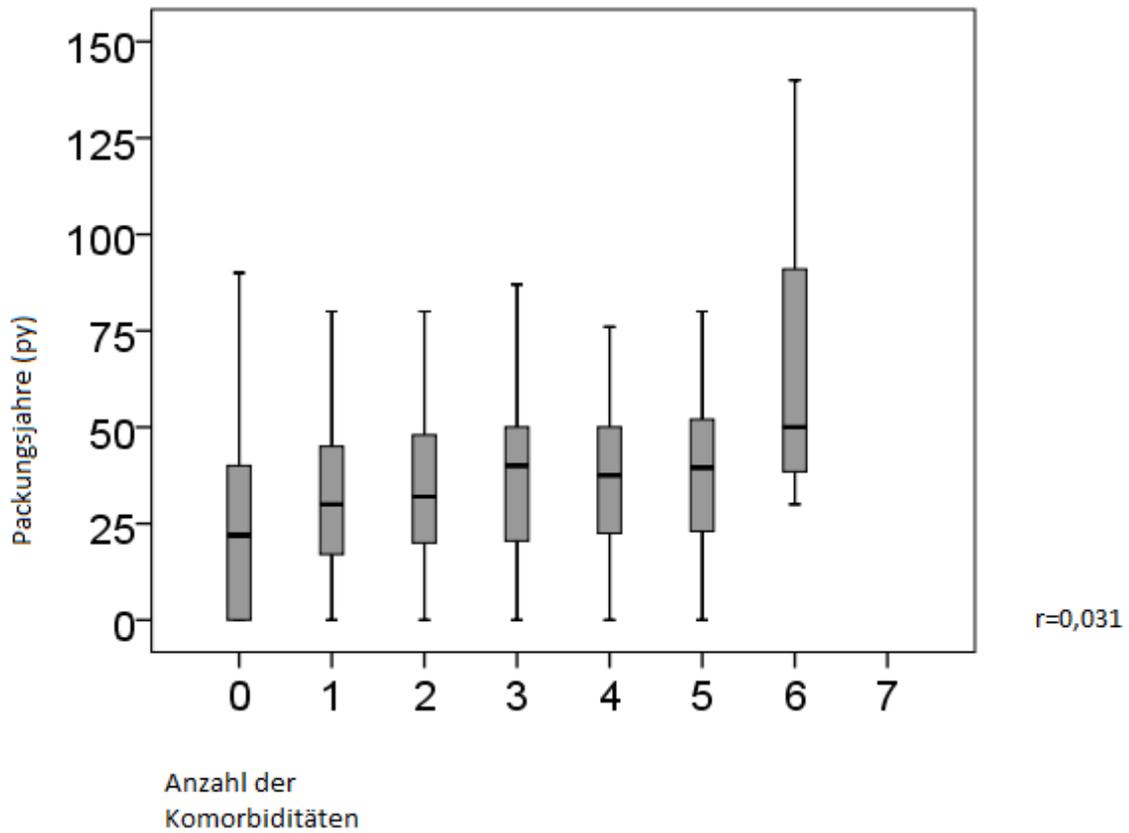


(Der veränderte prozentuale Wert in Abbildung 6 im Vgl. zu Tabelle 2 für „gesund“ resultiert daher, dass in diesem Fall der Wert n= „keine Komorbidität / gesund“ auf die Gesamtmenge der Komorbiditäten berechnet worden ist)

Abbildung 6: Verteilung der Komorbidität

Das Patientenkollektiv ist weiterhin auf das Vorhandensein von Tabakkonsum in Korrelation zum Vorliegen von Komorbiditäten untersucht worden. Tabakkonsum und Komorbidität betrifft insgesamt n=285 (44,4%) der Patienten. Ehemalige Raucher mit einer Begleiterkrankung treten in n=154 (24,0%) der Fälle auf und an Komorbidität erkrankte Nichtraucher zu n=79 (12,3%). n=63 (9,8%) der Patienten sind gesunde Raucher, n=25(3,9%) gesunde ehemalige Raucher und n=36 (5,6%) gesunde Nichtraucher.

Die Kaplan-Meier- Kurve in Abbildung 8 zeigt, dass Nichtraucher mit Komorbiditäten eine schlechtere Überlebensprognose haben, als Ex-Raucher ohne Begleiterkrankung und geringfügig schlechter als aktive Raucher. Der folgende Boxplot zeigt den konkreten Zusammenhang von Rauchlast in Packungsjahren und der Anzahl an Komorbidität.



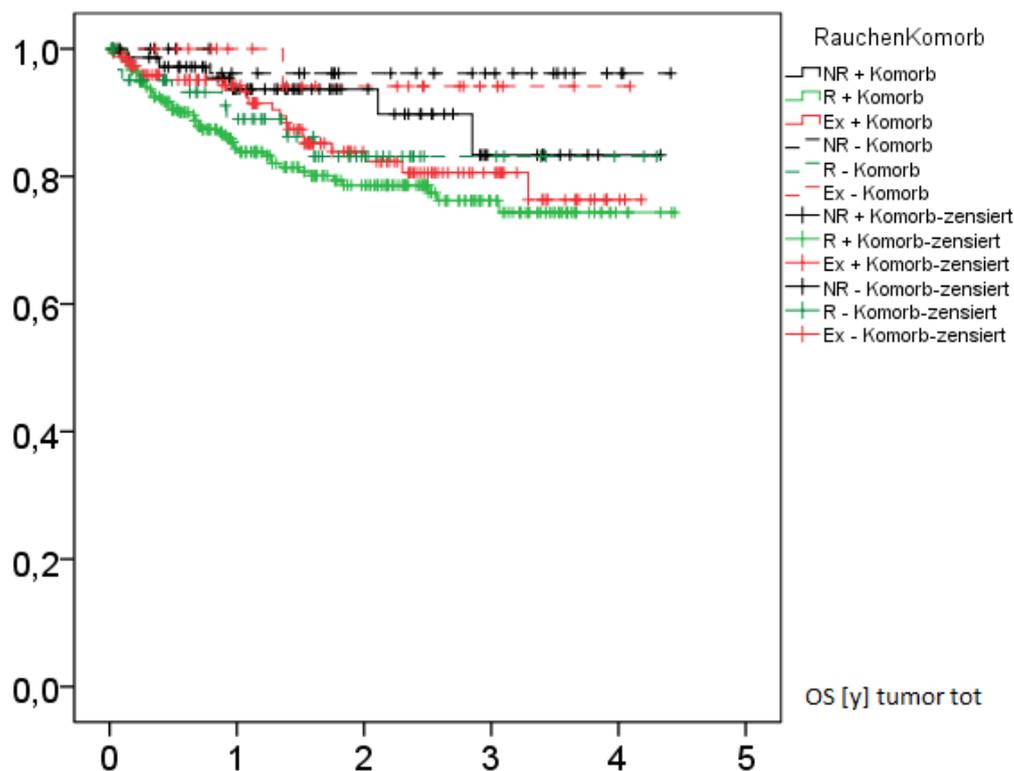


Abbildung 9: Rauchverhalten und Komorbidität [OS] tumor tot

4.5 Therapieverfahren

Die Art der Therapie für ein Kopf-Hals Karzinom hängt entscheidend mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung zusammen. Während Karzinome, die in einem frühen Stadium entdeckt werden, oft durch alleinige Resektion erfolgreich therapiert werden können, benötigen fortgeschrittene Tumore ein multimodales Vorgehen, bestehend aus chirurgischer Resektion und adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie. n= 315 (49,0%) Patienten erhielten eine alleinige chirurgische Therapie, während n=328 Patienten eine multimodale oder primär radioonkologische Behandlung bekamen. Insgesamt n=24 (3,7%) der Patienten bekamen eine alleinige Strahlentherapie, n=111 (17,3%) der Patienten erhielten eine primäre Radiochemotherapie ohne darauffolgende Operation.

Klassische Wirkstoffe für eine adjuvante Chemotherapie sind Platinsalze wie Cis-oder Carboplatin, Paclitaxel, das aus der Eibe gewonnen wird, Biologicals wie Cetuximab oder eine Kombination aus diesen Präparaten. Die adjuvante Radiochemotherapie nach Tumorresektion ist bei n= 121 (18,8%) der Patienten durchgeführt worden. n=72 (11,2%) der Patienten erhielten nach der Operation eine alleinige Strahlentherapie ohne begleitendes Chemotherapeutikum.

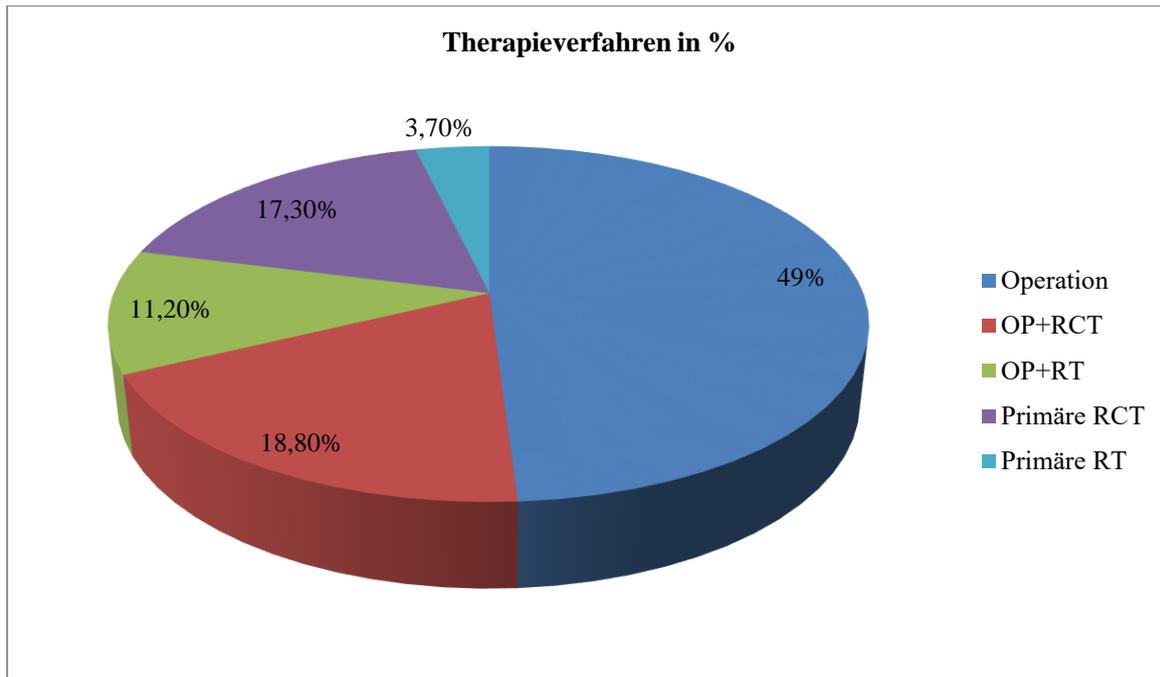


Abbildung 10: Therapieverfahren

Die verschiedenen Therapieansätze werden überwiegend erfolgreich durchgeführt, von den 643 behandelten Patienten brechen nur n=28 (4,4%) die Therapie ab. Männer haben mit n=24 (85%) (9,2% bezogen auf den Männeranteil im Gesamtkollektiv) dabei eine deutlich höhere Abbruchquote als Frauen n=4 (15%) (5,8% bezogen auf den Frauenanteil im Gesamtkollektiv). Die verschiedenen Therapiekonzepte haben hierbei nahezu identische Abbruchquoten die von 0,9% bei der primären Strahlentherapie bis zu 2,7% bei primärer und adjuvanter RCT liegen. Der Therapieabbruch erfolgt in n=16 (57%) Fällen aus medizinischen Gründen, wobei der generalisierte reduzierte Allgemeinzustand des Patienten eine weitere Behandlung verbietet. Die Non-Compliance oder persönliche Gründe des Patienten führen in n=9 Fällen zu einem Abbruch, in n=3 Fällen kommt es zum Therapieende aus unbekanntem Grund.

Tabelle 2 erlaubt genaue Rückschlüsse auf den Therapieabbruch beim jeweiligen Behandlungskonzept.

	Therapiearten			
Abbruch Geschlecht	prim.RT	prim. RCT	adj.RT	adj. RCT
Mann	3	9	5	7
Frau	0	0	2	2
Abbruch Grund				
med. Grund	2	3	5	6
Pat. Bricht ab	1	4	2	2
Unbekannt	0	2		1

Tabelle 3: Therapieabbruch nach Geschlecht und Grund

Bei der Chemotherapie wird hauptsächlich ein Wirkstoff aus der Familie der Platinsalze verwendet, wie etwa Cisplatin oder Carboplatin. Insgesamt sind n=138 Patienten mit einem dieser Derivate behandelt worden, davon n=68 im Sinne einer primären RCT und n=70 Patienten im Rahmen einer adjuvanten RCT. Lediglich n=1 Patient hat unter diesem Wirkstoff aus persönlichen Gründen seine primäre RCT abgebrochen. n= 28 Patienten erhielten als Chemotherapeutikum ein Taxan und n=17 ein Biological.

	Therapieverfahren		
Wirkstoff	prim. RCT	adj. RCT	Abbruch
Platinsalz	68	70	1
Taxan	11	17	1
Biological	13	4	1
Kombination	11	13	2
Andere/ Unbekannt	8	17	13

Tabelle 4: Therapieabbruch nach Wirkstoff

Rauchverhalten und Vorhandensein von Komorbiditäten, sowie die Kombination aus diesen Variablen sind ebenfalls hinsichtlich eines Therapieabbruchs untersucht worden. Therapieabbrüche treten dabei in vergleichbarem Ausmaß bei Rauchern (11%), ehemaligen Rauchern (12,3%) und Nichtrauchern (11,9%) auf. Die gerauchte Zigarettenmenge in py scheint dabei von untergeordneter Bedeutung zu sein. Die adjuvante RCT wird beispielsweise

von n=1 Nichtraucher (0 py); n=1 Patienten mit niedriger Rauchlast (11-20 py) und n=1 Patienten mit mittlerer Rauchlast (41-50py) abgebrochen.

Liegt eine Begleiterkrankung zusätzlich zum Kopf-Hals-Karzinom vor kommt es in 11,4% der Fällen zu einem Therapieabbruch, gesunde Patienten brechen mit 11,9% die Therapie nahezu identisch häufig ab. Die genaue Anzahl der Komorbiditäten erlaubt dabei keinerlei Rückschlüsse auf Therapieabbrüche, so brechen beispielsweise n=3 gesunde Patienten ihre primäre RCT genauso häufig ab wie n=3 multimorbide Patienten mit drei Komorbiditäten. Kombiniert man Rauchverhalten und das Vorhandensein von Komorbidität ergeben sich ebenfalls nur Ergebnisse von geringer Aussagekraft. Therapieabbrüche erfolgen beispielsweise mit n=4 Nichtrauchern die jedoch eine Begleiterkrankung haben, genauso häufig wie bei n=4 Rauchern ohne Komorbidität. Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen u./o. Komorbidität und Therapieabbruch oder Erreichen der Zieldosis der CT.

4.6 Dosiserreichung der Strahlentherapie

Die Wirkweise einer Strahlentherapie beruht auf der zellschädigenden Reaktion der ionisierenden Strahlung. Diese Teilchenstrahlung zerstört gleichermaßen körpereigene wie fremde Zellen. Körpereigene Zellen sind jedoch besser in der Lage Zellschäden zu reparieren als Tumorzellen. Abhängig von der Strahlenempfindlichkeit des Tumors, der Regenerationsfähigkeit der Körperzellen und Art des Therapieverfahrens, variiert der angestrebte Wert der Gesamtdosis, welche in Gray gemessen wird. Im Regelfall bekommt der Patient über mehrere Wochen täglich Strahlung in geringen Fraktionen von circa zwei Gray, die sich zur jeweiligen Gesamtdosis addieren.

In dieser Untersuchung sind für die primäre Strahlentherapie 70 Gray als Zieldosis, sowie 65 Gray als Cutoff-Dosiserreichung angesetzt worden. Für die adjuvante Radiotherapie sind die Werte 60 Gray als Gesamtdosis und der Boost-Cutoff von 55 Gray untersucht worden. Patienten mit einer CT erhalten zusätzlich zur Strahlendosis noch ein Chemotherapeutikum. Die Dosis wird in diesem Fall nicht mehr in Gray dokumentiert. Als Zieldosis für eine CT, in der Cisplatin verwendet wird, gilt das Erreichen von 300mg/m² Körperoberfläche. Zusätzlich zur Zieldosis ist der Cutoff-Wert von 200 mg/m² gewählt worden, da diese Dosis von Strahlentherapeuten häufig noch als ausreichend angesehen wird. Patienten, die in dieser Untersuchung eine ST oder CT erhalten, erreichen zu 85,5% eine ausreichende Dosis, damit die Therapie als erfolgreich

bewertet werden kann. Abbildung 11 zeigt prozentual die genaue Zahl der erreichten Dosis in Abhängigkeit vom Therapieverfahren.

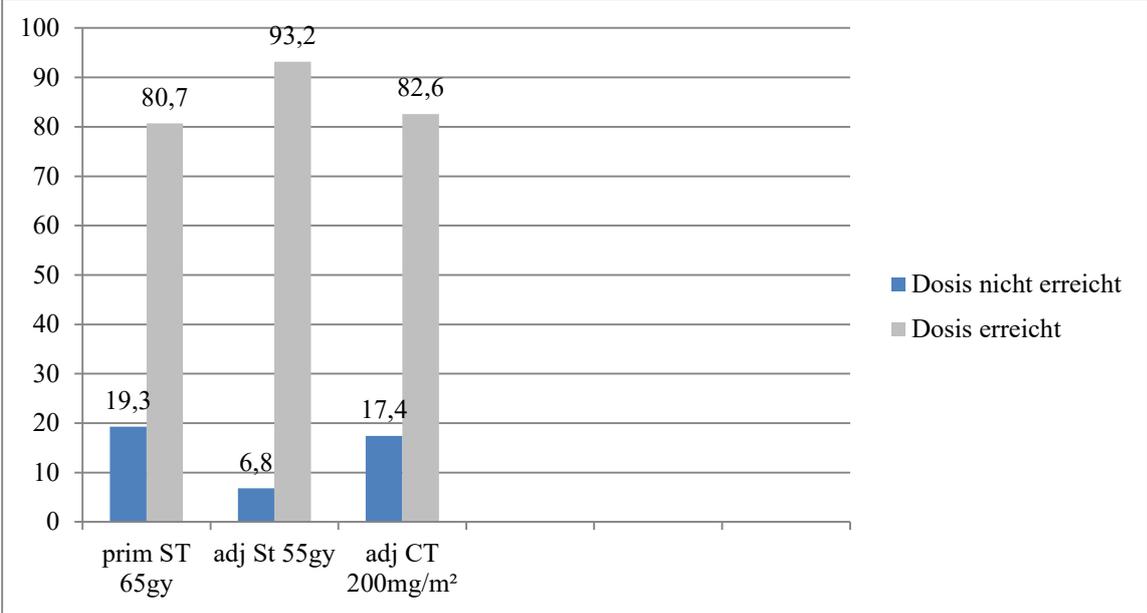


Abbildung 11: Dosiserreichung der Strahlentherapie (in %)

5 Diskussion

Es ist bekannt, dass Rauchen einen negativen Einfluss auf die Überlebensdaten von Patient*innen mit Kopf-Hals-Karzinomen hat. Unklar ist, ob diese verschlechterte Überlebensprognose alleinig vom Rauchen herrührt oder eher von der mit dem Rauchverhalten einhergehenden Komorbidität und in Abhängigkeit dessen der Therapieplanung. Zielsetzung dieser Dissertation ist es, einen Zusammenhang zwischen Komorbidität, Rauchverhalten, Dosisreduktion oder gar Abbruch der geplanten Therapie zu ermitteln. Die oben genannten Parameter sind zu diesem Zweck im Rahmen dieser Dissertationsarbeit aus entsprechenden Patientenakten erhoben und miteinander korreliert worden. Die Ergebnisse werden im Folgenden vergleichbaren Untersuchungen gegenübergestellt, mit der aktuellen Literatur verglichen und hinsichtlich der daraus resultierenden Konsequenzen diskutiert.

5.1 Karzinogenese der Kopf-Hals-Karzinome

Die Genese von Kopf-Hals-Karzinomen ist vielfältig. Rauchen und der Konsum von Alkohol gelten als entscheidende Einflussfaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen, was durch die karzinogenen Ingredienzien des Tabaks und des Alkohols bedingt ist. Der Zusammenhang zwischen insbesondere Tabak- aber auch Alkoholkonsum und der Karzinogenese von Kopf-Hals-Karzinomen ist durch zahlreiche Studien belegt (Blot, WJ 1988; Franceschi, S 1990; Hashibe, M 2007). Rauchverhalten wird deswegen in den meisten Untersuchungen in Bezug auf Karzinogenese, Therapie und Verlauf erfasst und mit hoher prognostischer Aussagekraft belegt. Die Karzinogenese ist jedoch ein multifaktorieller Prozess.

Eine Infektion des Patienten mit Epstein-Barr-(EBV) oder humanen Papillomviren begünstigt ebenfalls die Karzinogenese. Die Infektion mit EBV wird mit dem Auftreten von nasopharyngealen, die Infektion mit HPV mit dem Auftreten von vorwiegend oropharyngealen Karzinomen assoziiert.

Einflussfaktoren der Karzinogenese und dem Erkrankungsverlauf nach abgeschlossener Therapie, die eine vergleichsweise untergeordnete Rolle spielen, sind beispielsweise Mundhygiene, geographische Besonderheiten oder genetische Disposition: es wird vermutet, dass tägliches Zähneputzen, der Gebrauch von Zahnseide und regelmäßige Kontrollen durch zahnmedizinisches Fachpersonal sich begünstigend auf die Überlebensrate von PEKH-Patienten auswirken (Friemel, J. 2016, Ganly, I 2019). Patienten, deren nahe Verwandte an einer

Krebserkrankung leiden, haben ein höheres Risiko, selbst ein Karzinom zu entwickeln, als Patienten ohne familiäre Disposition.

In einer bereits laufenden prospektiven Untersuchung, die auf dieser Dissertation aufbaut, werden unter anderem zusätzlich die oben genannten Faktoren berücksichtigt.

5.2 Patientenkollektiv und Verteilung der Karzinomentitäten

Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches sind Erkrankungen, die vermehrt im fortgeschrittenen Lebensalter auftreten. Begleiterkrankungen, von denen viele durch Rauchen oder Alkoholkonsum begünstigt werden, lassen sich ebenfalls verstärkt bei älteren Patienten finden. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt in dieser Arbeit bei 67,9 Jahren. Männer sind signifikant häufiger von einem Karzinom betroffen als Frauen und machen in diesem Patientenkollektiv 77% aus. Vergleichbare Untersuchungen bestätigen diese demographische Verteilung und geben das Durchschnittsalter der Patienten von 56,3-66,6 Jahren an. Männliche Patienten bilden mit Anteilen zwischen 64-82% ebenfalls den Hauptteil der Untersuchungsgruppe (Buffart, L.M. 2017, Skillington, Astrup). Diese Geschlechtsverteilung lässt sich damit erklären, dass Noxen-Missbrauch sowohl die Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen als auch Begleiterkrankungen begünstigt und die männliche Bevölkerung signifikant mehr Tabak und Alkohol konsumiert als der weibliche Teil. Da Frauen in den vergangenen Jahrzehnten ebenfalls immer öfter Noxen konsumieren kann man davon ausgehen, dass dieses Geschlechterverhältnis sich in den kommenden Jahren verändern wird.

In der Patientenpopulation der vorliegenden Arbeit ist die Verteilung der Karzinome auf die anatomischen Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereiches wie folgt: Larynxkarzinome haben in der hier beschriebenen Untersuchung einen Anteil von 25,3%, was der in der Literatur beschriebenen Prävalenz von Larynxkarzinomen mit 11-28% entspricht (Astrup, Foreman). Die hier beschriebenen Raten von Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinomen liegen mit 24,1% und mit 7,9% unter internationalen Vergleichswerten mit Anteilen von 27-33% für Oropharynxkarzinome und 34-36% für Mundhöhlenkarzinome (Astrup, Foreman). Die vergleichsweise niedrige Prävalenz von Karzinomen der Mundhöhle ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass Karzinome dieser Tumorlokalisierung überwiegend häufig durch die Klinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums behandelt werden und diese keinen Eingang in die Untersuchung gefunden haben. Die tatsächliche Rate der im Kopf-Hals-Tumorzentrum Kiel behandelten Mundhöhlenkarzinome kann deutlich höher als hier gemessen

vermutet werden. Der Anteil der Oropharynxkarzinome liegt im Vergleich mit anderen Untersuchungen am unteren Rand.

5.3 Der Zusammenhang zwischen Tabak-/ Alkoholkonsum, dem Vorhandensein von Komorbidität und einer Therapiedosisreduktion oder einem Therapieabbruch

Forschungsziel dieser Dissertationsarbeit ist die Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen dem Konsum von Tabak und Alkohol und dem Vorhandensein von Komorbidität und dem Einfluss dieser Faktoren auf das Erreichen der Zieldosis der Strahlentherapie und mögliche Auswirkungen auf einen Therapieabbruch. Studien über Kopf-Hals-Karzinome erfassen in ihren Untersuchungen regelmäßig das Vorhandensein von Tabakkonsum. Abhängig von der jeweiligen Fragestellung werden auch die Parameter *Vorhandensein von Komorbidität* oder seltener die *Art der Therapie* untersucht.

Die Quote der Therapieabbrüche oder die erreichte Dosis der Strahlentherapie finden bisher keinen Eingang in solche Untersuchungen. Aktuell finden sich keine vergleichbaren (inter-)nationalen Studien für Kopf-Hals-Karzinome, die einen Zusammenhang zwischen oben genannten Faktoren und deren Konsequenzen für die Therapiedosis oder die Rate der Therapieabbrüche beschreiben.

Die Auswertung der statistischen Ergebnisse dieser Dissertation zeigt, dass zwischen dem Erreichen der Zieldosis bei der Strahlentherapie und dem Vorhandensein von Komorbidität oder Rauchverhalten kein signifikanter Zusammenhang existiert. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (85,5%) erreicht in ihren jeweiligen Strahlen- und Chemotherapieformen die erforderliche Dosis. Darüber hinaus gibt es für sämtliche berechnete Korrelationen von Dosiserreichung und Rauchen und oder Komorbidität keinen messbaren Zusammenhang. Ein ähnliches Bild liefert die Auswertung der statischen Ergebnisse hinsichtlich des Therapieabbruchs. Beim Vergleich von Komorbidität und oder Rauchverhalten und Therapieabbruch zeigt sich ebenfalls keine signifikant messbare Korrelation. Therapieabbrüche lassen sich in allen untersuchten Patientengruppen mit homogenen Häufigkeiten finden, wobei es irrelevant ist, welche Form der Therapie der Patient erhält und welche Art an Vorbelastung, sprich Komorbidität und oder Tabakkonsum, er mitbringt. Diese Ergebnisse bestätigen die Studie von Gourin et al. aus 2005, in der 75 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen hinsichtlich Schwere der Komorbidität, Therapieart und Lebensqualität nach Behandlungsabschluss korreliert worden sind. Dabei konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schwere der Komorbidität und Art der Therapieform nachgewiesen werden (Gourin, CG 2005).

Der Anteil der Therapieabbrüche in dieser Untersuchung (4,4%) kann als sehr niedrig eingestuft werden, auch wenn keine vergleichenden Zahlen aus anderen Untersuchungen vorliegen. Mögliche Gründe hierfür könnten eine hohe Compliance auf Seiten der Patienten sein oder ein gut strukturiertes Therapiekonzept und der fachlichen Begleitung der Patienten während der Therapie.

Abschließend lässt sich feststellen, dass der Einfluss von Rauchen und Komorbidität auf Therapieplanung und -compliance deutlich geringer ist als ursprünglich angenommen. Die Frage, die in diesem Zusammenhang auftaucht, ist wie Komorbidität das tumorspezifische Überleben beeinflusst, wenn dieses eben nicht durch Therapiedurchführung und -compliance erklärt werden kann. Diese Fragestellung wird in einer prospektiven Studie untersucht, die insbesondere auch den Einfluss der hier untersuchten Parameter auf die initiale Therapieplanung berücksichtigt.

5.4 Einfluss des Rauchverhaltens auf das Überleben

Der Anteil an Patienten, die nicht rauchen, beträgt in dieser Untersuchung 17,6%, der Anteil an ehemaligen Rauchern 28% und dementsprechend der Anteil an Rauchern 54,3%. In der Literatur wird Rauchverhalten auf unterschiedliche Weisen erfasst bzw. kein Unterschied zwischen Rauchern und ehemaligen Tabakkonsumenten gemacht. Daher lässt sich nur der Anteil an Patienten ohne Rauchanamnese verlässlich vergleichen. In der Literatur variiert der Anteil an Patienten, die keinen Tabak konsumieren, zwischen 18,5-24% (Fakhry C 2017,Foreman 2017,Habbous 2014, Skillington 2016). Das Ergebnis dieser Untersuchung befindet sich am unteren Rand der Vergleichsgruppen.

In der statistischen Auswertung des Einflusses des Rauchverhaltens auf die Überlebensdaten der Patienten dieser Arbeit hat sich der in der Literatur gut beschriebene Überlebensvorteil der Patienten ohne Rauchanamnese bestätigt. Raucher und ehemalige Raucher haben interessanterweise in dieser Untersuchung keinen signifikanten Unterschied im gesamten Überleben. Letzteres bedeutet, dass das Sistieren des Tabakkonsums zwar mit zeitlichem Abstand zum Zeitpunkt des Sistierens zu einer Abnahme des Auftretens einer tabakassoziierten Tumorerkrankung zu führt. Tritt aber eine Tumorerkrankung bei einem Exraucher auf, wirkt sich die Nikotinlast auch nach Jahrzehnten negativ auf die Überlebenszeiten auf; dies überraschenderweise in einer Intensität, dass wie erwähnt zwischen den Gruppen aktive Raucher und Exraucher statistisch kein Unterschied besteht. Entsprechend müssen Exraucher

zum Beispiel in Deeskalationsstudien, die bei HPV-positiven Patienten diskutiert werden, in der Therapieplanung wie Raucher angesehen werden, das heißt, möglichst nicht deeskaliert werden.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Karzinoms reicht andererseits bei zum Diagnosezeitpunkt aktiven Rauchern bereits eine Reduktion des Tabakkonsums, um das weitere Überleben signifikant positiv zu beeinflussen. Rauchentwöhnung ist ein Prozess, der, wie jede Suchterkrankung, für den Patienten sowohl körperlich als auch seelisch sehr belastend sein kann. 20-25% der Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals Bereich erleiden im Krankheitsverlauf eine psychischen Erkrankung (Heußner,P 2009). Gründe hierfür sind beispielsweise Verlust der Sprachfähigkeit oder sichtbare Veränderungen des Gesichts, die die Lebensqualität verringern. Daher kann es für den Patienten hilfreich sein zu wissen, dass nicht zwingend ein totaler Rauchentzug mit den damit einhergehenden Belastungen notwendig ist, um die Überlebenschance zu verbessern. Der Effekt der Tabakkarenz führt zudem zu einer verminderten peritumoralen Hypoxie. Letzteres wirkt sich bekannter Weise positiv auf die Strahlentherapie aus aber offensichtlich auch bei Patienten, die nur chirurgisch therapiert worden sind, da dieser Effekt dort ebenfalls zu beobachten ist. Vor dem Hintergrund der psychischen Belastung, wird es für kommende Studien von Interesse sein in wie weit sich die psychoonkologische Betreuung auf die Patienten auswirkt.

5.5 Der Zusammenhang zwischen Rauchlast in Packungsjahren und der Anzahl oder Schwere der Komorbidität

Rauchverhalten und Alkoholkonsum sind Werte, die rein subjektiv vom Patienten erhoben werden. Die Aussagekraft dieser Werte ist damit eng an das moralische Ehrlichkeitsgefühl des Patienten gekoppelt.

Eine der Fragestellungen dieser Dissertationsarbeit ist die Suche nach einem Zusammenhang zwischen Rauchlast in Packungsjahren und Anzahl und Schwere der Komorbidität. Ein exakter Wert in Packungsjahren, der die Grenze zur Multimorbidität bildet konnte jedoch nicht quantifiziert werden. Dafür konnte ein Zusammenhang zwischen Rauchlast und anatomischer Lokalisation des Karzinoms ermittelt werden, welcher weiter hinten in diesem Kapitel erläutert wird. Deutlich wird, dass die Anzahl und Schwere der Komorbidität signifikant mit der Menge an Packungsjahren steigt, die der Patient als Belastung hat. Das zur grafischen Darstellungen der Häufigkeiten „Rauchlast / Komorbidität“ entwickelte Kastenschaubild (*Boxplot*) zeigt

ebenfalls, dass nur Patienten, die einen bestimmten Grenzwert überschreiten, auch die maximale Zahl an Komorbiditäten aufweisen.

Der Hauptgrund für dieses Ergebnis sind die krankmachenden Substanzen des Zigarettenrauchs. Ein weiterer Faktor hängt mit der Problematik der gewählten Einheit der Rauchlast zusammen, auf die kurz eingegangen werden soll. Die geläufige Messeinheit des Tabakkonsums ist die Einheit Packungsjahre (py). Packungsjahre vergleichen die Intensität und den Zeitraum des Tabakkonsums. Kritiker dieser Einheit bemängeln den Versuch die komplexe Größe einer Krebserkrankung durch diese beiden einzelnen Faktoren einschätzen zu wollen. Faktoren, die kritisiert werden, sind beispielsweise Fehlen des Alters beim ersten Tabakkontakt oder die gleichzeitige Wertung von Dauer und Intensität. Eine Person, die beispielsweise 60 Jahre lang fünf Zigaretten täglich raucht, hat den gleichen „py“ Wert wie eine Person, die in fünf Jahren 60 Zigaretten täglich raucht. Auch hat ein Zwanzigjähriger, der mit Rauchen beginnt, andere Grundvoraussetzungen ein Karzinom oder eine Begleiterkrankung zu entwickeln als beispielsweise ein Sechzigjähriger, wenn beide in den nächsten zehn Jahren täglich eine Schachtel rauchen (Lubin, JH). Diese kritischen Aussagen können allerdings dadurch relativiert werden, dass viele der vorgebrachten Beispiele Extreme sind, die im Praxisalltag selten vorliegen und sich die Größe „py“ in vielen internationalen Untersuchungen aufgrund der sich ergebenden Signifikanzen der jeweils gewählten cut off-Werte als Einheit bewährt hat und entsprechen etabliert und anerkannt ist (Duncan,C) .

Im Gegensatz zu den Begleiterkrankungen lassen sich die anatomischen Lokalisationen der Karzinome im Kopf-Hals Bereich mit der Schwere der Rauchlast korrelieren. Der durchschnittliche Wert für ein Larynxkarzinom liegt beispielsweise bei 39,1 py, für ein Hypopharynxkarzinom bei 38,9 py und für ein Nasopharynxkarzinom bereits bei 23,8 py. Eine vergleichende Untersuchung von Habbous et al. gibt Werte von 45,8 py für Larynxkarzinome an, liefert jedoch mit 24,5 Packungsjahren einen nahezu identischen Wert für Nasopharynxkarzinome (Habbous 2014). Wieso Nasopharynxkarzinome bereits bei deutlich niedrigerer Rauchlast auftreten ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt, die Vermutung liegt jedoch nahe, dass ein Zusammenhang mit der Infektion mit Epstein-Barr-Viren existiert und bietet einen Ansatzpunkt für eine prospektive Studie.

Ehemalige Raucher haben beim Gesamtüberleben in dieser Untersuchung keinen Überlebensvorteil zu aktiven Rauchern. Trotzdem könnte man vermuten, dass ein Patient der

in seiner Jugend geraucht hat, seit 30 Jahren aber nicht mehr raucht, ein geringeres Risiko hat an einer Komorbidität zu erkranken, obwohl er sich die gleiche „py“ Zahl mit einem aktiven Raucher teilt. Auch dies ist ein Punkt der im Rahmen einer weiterführenden Arbeit untersucht werden kann.

5.6 Der Einfluss des Alkoholkonsums und der medikamentösen Einstellung der Patienten

Alkohol ist ein weiterer bekannter Risikofaktor für das Auftreten eines Kopf-Hals-Karzinoms. Anders als beim Rauchverhalten gibt es für den Konsum von alkoholhaltigen Getränken keine gebräuchliche Messeinheit. In der Literatur finden sich Untersuchungen, die das Trinkverhalten anhand der unterschiedlichsten Parameter beschreiben, was einen Vergleich erschwert. Aarstad et al. (2017) korrelieren das Trinkverhalten der Patienten beispielsweise anhand der Häufigkeit des wöchentlichen Alkoholkonsums. Die Grenze zum regelmäßigen Trinker wird in dieser Studie jedoch schon bei einem Alkoholkonsum von mehr als zwei Mal pro Woche erreicht (Aarstad 2017), was in dieser Untersuchung lediglich einem Patienten mit mittlerem / gelegentlichem Trinkverhalten entspricht. Die meistgebrauchte Form ist die einfache Einteilung in Nichttrinker und Trinker, wobei manche Studien auch noch ehemalige Trinker aufnehmen.

In dieser Untersuchung liegt der Anteil der Nichttrinker bei 21,2%, für ehemalige Trinker bei 19% und für regelmäßige Trinker unabhängig von der Schwere des Konsums bei 59,8%. In der Literatur schwanken die Werte für Nichttrinker von 7 – 14 % (Aarstad 2017, Habbous 2014, Giraldi 2017), für ehemalige Trinker 17-24,9% und für regelmäßige Konsumenten bei 61-70% (Habbous, Giraldi). Diese Werte sind annähernd vergleichbar, wobei nicht geklärt werden kann, weshalb im Kollektiv der vorliegenden Promotionsarbeit der Nichttrinkeranteil höher liegt. Giraldi et al. (2017) vermuten weiterhin einen Zusammenhang zwischen besonders hohem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. Diese Aussage trifft auch in dieser Untersuchung zu. Kombiniert man die Gruppen der gelegentlichen, ehemaligen und regelmäßigen Trinker, zeigt sich dass 68 % ein Hypopharynx- (18%) oder Larynxkarzinom (50%) haben. Eine mögliche Erklärung für diese Erkenntnisse kann der Einfluss von Alkohol auf zellulärer Ebene spielen. Alkohol wäscht eine mucosale Schutzschicht ab und erleichtert so den Rauchingredienzen oder beispielsweise HPV das bessere Eindringen in die Mucosa.

Ursprünglich sollte in dieser Dissertation ebenfalls untersucht werden, ob die Komorbidität medikamentös so eingestellt werden kann, dass sie für den Therapieverlauf irrelevant wird. Der Hintergrund zu dieser These war das Vorhandensein von Patienten in der Untersuchungsgruppe, die medikamentös nicht richtig eingestellt sind. Diese Patienten sind durch mehrere Komorbiditäten vorbelastet, nehmen aber oft durch mangelnde Compliance, keine oder nicht genügend Medikamente gegen diese ein. Die für eine verlässliche Aussage notwendige Gruppengröße wurde hierbei jedoch nicht erreicht. Von den 643 Patienten, für die ein Medikamentenstatus erhoben wurde, konnten lediglich elf mit dem Passus *supportive Medikation* beschrieben werden (1,7%). Die Medikamentenanamnese ist ebenfalls vom Patienten selbst erhoben worden, sodass im Gegensatz zu Therapieabbruch oder Dosiserreicherung auf dessen Wahrheitsgehalt vertraut werden müsste. Aus obigen Gründen erfolgte der Entschluss, diese These nicht weiter zu verfolgen. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich dem nicht vorhandenen Zusammenhang zwischen Therapieabbruch /- dosisreduktion und Komorbidität und oder Rauchverhalten, kann vermutet werden, dass medikamentös schlecht eingestellte Patienten für das Therapieverfahren von untergeordneter Bedeutung sind. Die Thematik wird dennoch in der sich dieser Arbeit anschließenden und bereits laufenden prospektiven Untersuchung adressiert.

6 Zusammenfassung

Kopf-Hals-Karzinome machen einen vergleichsweise kleinen Anteil der Krebserkrankungen in Deutschland aus, haben jedoch eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur knapp über 50%. Die bekannten Risikofaktoren für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich sind neben Tabak- und Alkoholkonsum das Vorhandensein von Komorbidität. Unklar ist, ob der negative Einfluss des Überlebens von Rauchern vom Rauchen per se herrührt oder auf die mit dem Rauchverhalten einhergehende Multimorbidität und in Abhängigkeit dessen der Therapie (Planung und Compliance von Therapeut und Patient), zurückzuführen ist. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Studien vor, die das Zusammenspiel zwischen Tabak-/ Alkoholkonsum, dem Vorhandensein von Komorbidität und einer Therapiedosisreduktion oder einem Therapieabbruch untersuchen.

Ziel dieser Dissertationsarbeit war daher die Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen dem Konsum von Tabak und Alkohol und dem Vorhandensein von Komorbidität und dem Einfluss dieser Faktoren auf das Erreichen der Zieldosis der Radio(chemo)therapie und mögliche Auswirkungen auf einen Therapieabbruch. Außerdem sollte, falls möglich, ein konkreter Zusammenhang zwischen der Rauchlast in Packungsjahren (py) und der Anzahl an Komorbidität ermittelt werden.

Vor diesem Hintergrund sind retrospektiv die Akten von 643 Patienten mit einem Kopf-Halskarzinom, die im Zeitraum 2013-2016 in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf – und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins vorstellig waren, ausgewertet worden. Die oben genannten Parameter wurden für jeden Patienten erfasst und anschließend korreliert.

Die Auswertung der statistischen Ergebnisse dieser Dissertation konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Komorbidität und/oder Tabakkonsum und dem Erreichen der Zieldosis bei der Radio(chemo)therapie oder einem Therapieabbruch nachweisen. Die homogene Mehrzahl aller Patienten, die eine Radio(chemo)therapie erhalten, erreicht in 85,5% ihre erforderliche Zieldosis. Unabhängig von der Rauchanamnese oder dem Vorhandensein von Komorbidität kommt es bei 4,4% der Patienten zu einem Therapieabbruch. Da es zu dieser Fragestellung aktuell keine Literatur gibt, ist ein Vergleich mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich.

Ein konkreter Wert in Packungsjahren, der die Grenze zur Multimorbidität bildet, konnte nicht quantifiziert werden; dafür konnte ein Zusammenhang zwischen Rauchlast und anatomischer Lokalität des Karzinoms ermittelt werden. Die Schwelle für ein Nasopharynxkarzinom liegt mit 23,8 py in dieser Untersuchung fast doppelt so niedrig wie für ein Larynxkarzinom mit 39,1 py. Eine vergleichende Studie bestätigt dieses Ergebnis. Der niedrige Rauchlastwert für Nasenkarzinome kann möglicherweise mit dem Vorhandensein von einer kausalen Infektion mit Epstein Barr Viren (EBV) assoziiert werden.

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass der Einfluss von Rauchen und Komorbidität auf Therapieplanung und -compliance deutlich geringer ist als landläufig angenommen. Die Frage, wie Komorbidität das tumorspezifische Überleben beeinflusst, wenn dieses eben nicht durch Therapiedurchführung und -compliance erklärt werden kann, wird aktuell bereits in einer prospektiven Studie untersucht.

7 Abkürzungsverzeichnis

CIS	Carcinoma in Situ
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPD	Cigarettes (smoked) per day
CT	Chemotherapie
EBV	Epstein-Barr-Viren
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humane Papillomviren
ICD	International Statistical Classification of Diseases
JÜR	Jahresüberlebensrate
OS	Overall Survival
PEKA	Plattenepithelkarzinom
PFS	Progression Free Survival
PKHB	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich
Py	Packungsjahre
QoL	Quality of Life
RKI	Robert Koch Institut
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie

8 Literaturverzeichnis

Astrup, G.L. Rustoen T., Hofso K., Gran, J.M. ,Bjordal K. Symptom burden and patient characteristics: Association with quality of life in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy *Head Neck*, 39 (10) (2017), pp. 2114-2126

Bericht zum Krebsgeschehen 2016

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile

Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48:3282.

Boje C. R., Dalton S. O., Gronborg T. K., Primdahl H., Kristensen C. A., Andersen E., et al. 2013. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from the DAHANCA database. *Acta Oncol.* 52:285–293

Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine.* 1995;332(11):712–7. 10.1056/NEJM199503163321104

Buffart LM, de Bree R, Altena M, et al. Demographic, clinical, lifestyle-related, and social-cognitive correlates of physical activity in head and neck cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2017;26(5):1447-1456.

Definition des Schlagworts Komorbidität

<https://de.wikipedia.org/wiki/Komorbidit%C3%A4t> (8.5.2019 ; 9:49 Uhr)

Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.): Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko

Heidelberg, 2005

https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2005/download/Passivrauchen_Band_5.pdf

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen

DHS Jahrbuch Sucht 2017

http://www.ciando.com/img/books/extract/3958532772_lp.pdf

Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1566-1575.

Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990;50:6502

Friemel J, Foraita R, Günther K, et al. Pretreatment oral hygiene habits and survival of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients. *BMC Oral Health*. 2016;16:33. Published 2016 Mar 11. doi:10.1186/s12903-016-0185-0

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:777–89.

Hoffmann, M., Kahn, T., Mahnke, C. G., Goeroegh, T., Lippert, B. M., Werner, J. A. (1998): Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the head and neck determined by polymerase chain reaction and Southern blot hybridization: proposal for optimized diagnostic requirements. *Acta oto-laryngologica*, 118, 138-144

Heußner P, Psycho-Onkologische Aspekte bei Kopf-Hals Tumoren ,Onkologisch 2009

https://www.onkodin.de/e28996/e61871/e61874/OL_3_09_web.pdf

Ganly I, Yang L, Giese RA, et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. 2019 Jan 22 doi: 10.1002/ijc.32152.

Gourin CG, McAfee WJ, Neyman KM, Howington JW, Podolsky RH, Terris DJ. Effect of comorbidity on quality of life and treatment selection in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005;115(8):1371–5.

Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, et al. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2843-2851.

Kaplan, E., & Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457-481. doi:10.2307/2281868

Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Deutsche Krebs Gesellschaft

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion_.pdf

Lubin JH, Caporaso NE. Misunderstandings in the misconception on the use of pack-years in analysis of smoking. *Br J Cancer*. 2013;108(5):1218-20.

Murphy SE, von Weymarn LB, Schutten MM, Kassie F, Modiano JF. Chronic nicotine consumption does not influence 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1752–1760

Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*. 2002;21(48):7435–51

Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP.

Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(4):1449–57.

Skillington SA, Kallogjeri D, Lewis JS, Jr., Piccirillo JF. Prognostic importance of comorbidity and the association between comorbidity and p16 in oropharyngeal squamous cell carcinoma. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142:568–575

Statistisches Bundesamt

Rauchgewohnheiten der Bevölkerung - Mikrozensus 2017. Wiesbaden

https://www.uksh.de/Onkologisches_Zentrum_Kiel/Informationsmaterial.htm

(Informationsmaterial Karl-Lennert-Krebszentrum)

Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2011;108:163–169

zur Hausen, H. (1989): Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. Cancer research, 49, 4677-4681

9 Danksagung

An dieser Stelle sei zunächst Herr Prof. Dr. med. Markus Hoffmann, Ltd. Oberarzt und stellv. Direktor der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel erwähnt, dem ich so viel mehr verdanke als lediglich die Überlassung des Promotionsthemas. In jeglicher Phase dieser Doktorarbeit hat mich Prof. Hoffmann sowohl im wissenschaftlichen Bereich und auch abseits davon unterstützt. Rückblickend hätte ich mir niemand Besseren als Betreuer vorstellen können.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. Susanne Quabius, die bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit von unschätzbarem Wert war und zu fast jeder Tag oder Nacht Zeit meistens sofort auf meine E-Mails geantwortet hat. Dank gebührt auch Frau Petra Kolodzi, die mir mit ihrem freundlichen und außergewöhnlich hilfsbereiten Charakter das Aktenauswerten erleichtert hat.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Frau Aileen, die mich während der Entstehung dieser Doktorarbeit und zuvor bei meinem Zahnmedizinstudium immer unterstützt hat und an mich glaubt. Ebenso dankbar bin ich meiner Mutter Anja, sowie meinem Bruder Hendrik für die Zerstreuung fernab vom wissenschaftlichen Sektor.

10 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit selbständig von mir verfasst wurde und keine weiteren als die darin angegebenen Quellen und Hilfsmittel Verwendung fanden. Diese Arbeit wurde bisher weder ganz noch in Auszügen an einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegt. Ferner erkläre ich, dass ich noch keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

Ort, Datum

(Thilo Schleicher)

Gewidmet meinem Opa Walter Schneider