

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

**Einfluss von Rauchverhalten und Komorbidität auf das Erreichen der geplanten Dosis
von Chemo - und Strahlentherapie bei Patient*innen mit malignen Tumoren des Kopf-
Hals-Bereiches – eine Kausalitätsanalyse**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Konstantin Julius Kress

aus Kassel

Kiel, 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Hoffmann, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Sebastian Lippross, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 08.06.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 03.02.2022

Gez.: PD Dr. rer. nat. Matthias Hey

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung	1
2. Fragestellung	4
3. Material und Methoden	5
3.1 Material.....	5
3.1.1 Patientengruppe.....	5
3.2 Methoden	5
3.2.1 Komorbiditäts-Indices.....	5
3.2.2 Adult Comorbidity Evaluation - 27	6
3.2.3 Charlson Comorbidity Index	6
3.2.4 Eigene Modifikation des CCI.....	7
3.2.5 Modifikation des CCI durch Quan.....	7
4. Ergebnisse	8
4.1 Patientengruppe.....	8
4.2 Merkmale der Tumoren.....	8
4.3 Rauchverhalten	9
4.4 Alkoholkonsum.....	10
4.5 Komorbidität.....	10
4.6 Therapieverfahren und Therapieabbrüche.....	13
4.7 Therapieabbrüche und Komorbidität.....	14
4.8 Dosiserreichung der Radio(chemo)therapie	14
5. Diskussion	16
5.1. Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches (HNSCC).....	16
5.1.1 Definition und Epidemiologie von HNSCC	16
5.1.2 Ätiologie von HNSCC	16
5.1.3 HPV und HNSCC.....	16
5.1.4 Diagnostik von HNSCC	18
5.1.5 Therapie von HNSCC	19
5.2 Die hier untersuchte Patientengruppe.....	20
5.3 Der Zusammenhang von Rauchen, Komorbidität und Therapiecompliance.....	21
5.4 Stärken und Limitationen der angewendeten Komorbiditäts-Indices	23
5.4.1 Original-CCI:	23
5.4.2 Quan CCI	25
5.4.3 CCI plus	25

5.4.4 ACE – 27.....	26
5.5 Stärken und Limitation der vorliegenden Promotionsarbeit	26
5.6 Abschließende Beantwortung der Fragestellung.....	27
6. Zusammenfassung	28
7. Anhang.....	30
8. Abkürzungsverzeichnis	32
9. Literaturverzeichnis:	33
10. Danksagung	40
11. Erklärung	41

In der vorliegenden Promotionsschrift wird bei allgemeinen Formulierungen überwiegend die männliche Form verwandt, um den Lesefluss nicht unnötig zu stören. Weibliche Personen sind in diese Formulierung integriert adressiert. Vor dem Hintergrund, dass mehrheitlich Männer an Kopf-Hals-Karzinomen erkranken, scheint dies Vorgehen gendergerecht zu sein.

1. Einleitung

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches, im Englischen head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), treten in der Mundhöhle, im Rachen, im Kehlkopf, in der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen und in weiteren Lokalisationen auf. Die Inzidenz von HNSCC betrug im Jahr 2018 circa 835 000 Fälle weltweit, die Mortalität circa 52% [Bray et al. 2018]. Es sind mehrere Risikofaktoren für die Karzinogenese von HNSCC verantwortlich. Die Ingredienzen des Tabakrauches und Alkohols gelten als die wichtigsten Risikofaktoren bei HNSCC [Vokes 1993]. Höheres Alter, männliches Geschlecht und bestimmte genetische Erkrankungen sind weitere Risikofaktoren für die Genese von HNSCC [Baez 2008]. Die Infektion der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes mit humanen Papillomviren (HPV) stellt einen weiteren Risikofaktor für HNSCC dar [Hoffmann et Quabius 2021, Ang et al. 2010].

Unter Komorbidität versteht man das Vorliegen von weiteren Erkrankungen neben der Hauptdiagnose (in dieser Arbeit die Karzinomerkrankung), die nicht in direktem Zusammenhang mit der Hauptdiagnose stehen. Der inhalative Tabakkonsum gilt als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer, pulmonaler, zerebrovaskulärer sowie onkologischer Erkrankungen und führt in der Normalbevölkerung zu einer verminderten Lebenserwartung [Jha et al. 2013]. Der inhalative Tabakkonsum des Patienten wird mithilfe der sogenannten Packungsjahre, engl. pack years (py), quantifiziert. Ein Packungsjahr ist ein Jahr, in dem der Patient täglich eine Schachtel Zigaretten raucht, die per Definition 20 Stück enthält. Raucht ein Mensch 2 Schachteln pro Tag, werden ihm nach 12 Monaten 2 Packungsjahre angerechnet, bei einer halben Schachtel pro Tag nach 24 Monaten 1 Packungsjahr. Die mit dem Rauchen assoziierte Komorbidität verschlechtert die Prognose des Patienten unabhängig der Therapie und hat darüber hinaus möglicherweise einen Einfluss auf die Planung der Therapie und insbesondere deren Dosis. Eine schwerwiegende Komorbidität bedeutet eine höhere Belastung für den Patienten und könnte eine verminderte (Therapie-)Compliance nach sich ziehen. In der vorliegenden und einer dieser vorausgegangen und inhaltlich vorgeschalteten Promotionsarbeit aus der Arbeitsgruppe Hoffmann (Dr. Thilo Schleicher) ist Therapiecompliance bzw. Compliance definiert als die Kooperation und Mitarbeit des Patienten bei den ärztlich verordneten Therapiemaßnahmen, insbesondere das Erreichen der indizierten Dosis der adjuvanten Chemo- und/oder Strahlentherapie. Schwere Multimorbidität kann dazu

führen, dass die Zieldosis der adjuvanten Therapie mit dem Ziel der geringeren therapiebedingten Morbidität und Mortalität der so behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Komorbidität auf niedrigerem Niveau geplant wird. Eine intensitätsgeminderte Therapie könnte allerdings zu geringerem Therapieansprechen einhergehend mit einer schlechteren Prognose führen.

Aus dem bisher Gesagten können folgende Hypothesen abgeleitet werden:

1. Inhalativer Tabakkonsum führt unabhängig von der Primärdiagnose zu Komorbidität und einer verminderten Lebenserwartung. In Anbetracht der gegenwärtigen Komorbidität zweifeln der Patient und die behandelnden Ärzte möglicherweise an der Richtigkeit der aufwendigen Tumortherapie mit dem möglichen Resultat einer verminderten Compliance. Diese verminderte Compliance kann sich in Form einer vorzeitigen Beendigung der geplanten adjuvanten Therapie und somit des Nichterreichens der indizierten und eingangs geplanten Dosis äußern.
2. Die adjuvante Therapie wird initial bei Patienten mit hoher Noxenbelastung und Ko- bzw. Multimorbidität in niedrigerer Dosis geplant, um die therapiebedingte Morbidität und Mortalität zu vermeiden.

Die Konstellation von Komorbidität, verminderter Compliance und intensitätsgeminderter (adjuvanter) Therapie könnte sich negativ auf das Gesamtüberleben der Betroffenen auswirken. Es existiert für diese Hypothese insbesondere für Patienten mit HNSCC keine Evidenz.

Die in einer oben bereits erwähnten Vorarbeit durchgeführte Auswertung von Verlaufsakten von 643 Patienten mit einem HNSCC, die im Zeitraum von 2013 bis 2016 im Kopf-Hals-Tumorzentrum am Karl-Lennert-Krebszentrum des UKSH, Campus Kiel, behandelt worden sind, hat das Ziel verfolgt, die eben aufgestellte Hypothese bezüglich Rauchverhalten, Komorbidität und Therapie-Compliance zu prüfen. Die wesentlichen Ergebnisse der genannten Hypothesenprüfung sind im Folgenden zusammengefasst:

- Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Tabakkonsum und Komorbidität ($p = 0,003$).
- Je mehr Packungsjahre die Patienten angeben, desto schwerwiegender ist deren Multimorbidität. Das Auftreten von Komorbidität ist direkt proportional mit der Quantität des Tabakkonsums assoziiert ($p < 0,001$).

- Es sind keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Rauchen oder Komorbidität und der Kombination von Rauchen und Komorbidität und der Therapie-Compliance bzw. dem Erreichen der geplanten Therapiedosis zu erkennen.

Die zuletzt genannte fehlende Signifikanz zwischen den untersuchten Variablen in der vorangegangenen Promotionsarbeit hat überrascht. Es ist erwartet worden, dass Komorbidität, Multimorbidität und/oder das Rauchverhalten der Patienten Einfluss auf das Therapieregime, insbesondere die erreichte Dosis der Therapie hat. Die in der Erstauswertung und in der vorangegangenen Arbeit beschriebene Kategorisierung der Multimorbidität in kardiovaskulär, pulmonal, endokrinologisch und sonstige und die Nichtanwendung von etablierten Scores zur Wichtung von Komorbidität ist als möglicher Grund für das Fehlen der Signifikanz der Ergebnisse in Betracht gezogen worden. Vor diesem Hintergrund sind in der vorliegenden Promotionsarbeit die Daten der 643 Patienten in einen validierten Score übertragen und erneut analysiert worden, wofür die Akten überwiegend neu ausgewertet worden sind, um die jeweiligen Scores der Komorbiditäts-Indices vollumfänglich auszufüllen.

Es sind hierfür der Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27) -Index [Picirillo et al. 1999] und der Charlson Comorbidity-Index (CCI) [Charlson et al. 1987] als standardisierte Instrumente in Betracht gekommen. Der ACE-27 ist aufgrund der zur Evaluation notwendigen zahlreichen Details für eine retrospektive Auswertung von Patientenakten ungeeignet. Der CCI stellt im Gegensatz dazu ein effizientes Tool zur Abschätzung von Komorbidität und der damit verbundenen Mortalität dar und ist in der Literatur etabliert. Es hat sich bei der Datenauswertung unter Verwendung des CCI allerdings weiterhin keine Signifikanz der Zusammenhänge zwischen CCI-Wert und Therapie-Compliance bzw. Erreichen der geplanten Dosis von Strahlen- und/oder Chemotherapie gezeigt. Es sind daraufhin nach entsprechender Literaturrecherche weitere etablierte und eigene Modifikationen des CCI zur Auswertung angewendet und die Daten wiederum neu berechnet worden.

2. Fragestellung

In der hier vorliegenden Promotionsarbeit sind die Daten der Vorarbeit unter Verwendung verschiedener Komorbiditäts-Indices kategorisiert und neu ausgewertet worden. Dabei ist die Fragestellung im Vergleich zur Vorarbeit unverändert:

- Ist ein Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und Komorbidität bzw. Multimorbidität nachweisbar?
- Wirkt sich Komorbidität bzw. Multimorbidität auf die Therapie aus?
- Ist der komorbide Patient compliant gegenüber der indizierten Therapie oder gibt es vermehrt Therapie-Abbrecher? Stimmt die tatsächliche erreichte Therapiedosis mit der initial indizierten Dosis überein?
- Worin liegen die Stärken und Limitationen des CCI und dessen Abwandlungen? Ist der CCI ein geeignetes Messinstrument für die Abschätzung von Komorbidität bei Patientengruppen mit Kopf-Hals-Karzinomen?

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Patientengruppe

Die Patientengruppe ist in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, in den Jahren von 2013 bis 2016 behandelt worden. Das Karl Lennert-Krebszentrum als Teil des UKSH gliedert sich in verschiedene Organbereiche. Das Kopf-Hals-Tumorzentrum wird von der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie und der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie gebildet.

Patienten mit einem Primärfall eines HNSCC, bei denen der Behandlungsverlauf anhand von Patientenakten, Klinikinformationssystem und Tumordatenbank vollständig ausgewertet werden konnte, wurden in die Studie eingeschlossen. 31 Patienten sind aufgrund von unvollständiger Nachvollziehbarkeit der Behandlungsverläufe ausgeschlossen worden. 643 Patienten haben die oben genannten Kriterien erfüllt und sind in die Studie eingeschlossen worden.

3.2 Methoden

3.2.1 Komorbiditäts-Indices

Zwei validierte Scores sind für die Erfassung von Komorbidität in Betracht gekommen: Der Adult Comorbidity Evaluation - 27 (ACE - 27) und der Charlson Comorbidity Index (CCI). Es ist sich nach Auseinandersetzung mit den beiden genannten Scores (aus unter Kap. 3.2.2 und 3.2.3 aufgeführten Gründen) für den CCI und gegen den ACE – 27 entschieden worden.

Andere etablierte Scores dienen der Einschätzung von Komorbidität anhand der ICD-Klassifikationen, wie z. B. der Elixhauser Comorbidity Index. Diese sind somit für die Anwendung in Abrechnungssystemen von Krankenhäusern konzipiert, nicht für die Auswertung von Patientenakten.

3.2.2 Adult Comorbidity Evaluation - 27

Der ACE – 27 [Piccirillo et al. 1999] umfasst das kardiovaskuläre und respiratorische System, den Gastrointestinaltrakt, die Nierenfunktion, das endokrine System, das Nervensystem, die Psyche, rheumatologische Erkrankungen, HIV-Status, Malignome, Substanzabusus sowie Adipositas. Die benannten Kategorien werden als mild, moderat oder schwer eingestuft und nach einem vorgegebenen Algorithmus bewertet. Mögliche Ergebnisse des ACE - 27 sind 0 (keine Komorbidität), 1 (milde), 2 (moderate), 3 (schwere Komorbidität) oder 9 (unbekannt). Für die Anwendung des ACE - 27 sind nicht nur Diagnosen, sondern auch exakte Befunde notwendig, wodurch der ACE - 27 für eine retrospektive Auswertung von Patientenakten ungeeignet ist, da letztere nicht immer entsprechend detailliert in der Dokumentation sind.

3.2.3 Charlson Comorbidity Index

Der CCI [Charlson et al. 1987] erlaubt die Einschätzung von Komorbidität und der damit verbundenen Mortalität anhand von 19 Items. Die genannten 19 Items enthalten 16 Erkrankungen; drei Diagnosen (Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, maligne Neoplasien) sind in jeweils zwei verschiedenen Schweregraden aufgeführt. Die Erkrankungen sind ihres Einflusses auf die Sterbewahrscheinlichkeit entsprechend mit den Punkten 1, 2, 3 oder 6 gewichtet und werden zu einem Score aufsummiert.

Die hohe Praktikabilität und die vielfache Validierung des CCI in der Literatur (siehe hierzu Beyrer et al. 2021) waren die Beweggründe für die Entscheidung, den CCI für die erneute Datenauswertung anzuwenden. In der dieser Promotionsarbeit vorangegangenen Arbeit sind Patientenakten gezogen und Vorerkrankungen in die Kategorien kardiovaskulär, pulmonal, endokrinologisch und sonstige eingeteilt worden. Im Zuge der Anwendung des CCI war es notwendig, die Patientenakten und Daten aus dem klinikinternen Informationssystem neu zu ziehen und Diagnosen bzw. Befunde nachzutragen. So ist beispielsweise der Durchmesser eines Aortenaneurysmas oder die Höhe des Serumkreatinins ausschlaggebend für die exakte Punkteverteilung bei der Anwendung des CCI. Derartige Details sind in der vorangegangenen Datenerhebung nicht berücksichtigt worden und mussten dementsprechend ergänzt werden.

Bei der Zwischenauswertung der so erhobenen Daten hat sich auch bei Anwendung des CCI keine Signifikanz zwischen Komorbidität und Therapie-Compliance gezeigt. Die fehlende Signifikanz ist Anlass zu drei weiteren Arbeitsschritten gewesen: 1) die Anwendung einer eigenen Modifikation des CCI und

- 2) einer Literaturrecherche nach externen Modifikationen des CCI und Anwendung ebendieser.
- 3) Recherche von Validierungen und kritischen Auseinandersetzungen mit dem CCI an sich.

3.2.4 Eigene Modifikation des CCI

Die Beweggründe für Schritt 1), eine eigene Modifikation des CCI, stellen sich wie folgt dar: Die arterielle Hypertonie ist unter den Erkrankungen des originären CCI nicht aufgeführt, da sie unter adäquater Therapie nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. „Diabetes mellitus ohne Endorganschäden“ (im CCI mit einem Punkt bewertet) kann ebenfalls adäquat therapiert werden. Die arterielle Hypertonie und Herzrhythmusstörungen sind daher mit jeweils einem Punkt bewertet und in den Index aufgenommen worden, da diese Erkrankungen ohne adäquate Therapie langfristig mit entsprechender Morbidität und Mortalität assoziiert sein können.

3.2.5 Modifikation des CCI durch Quan

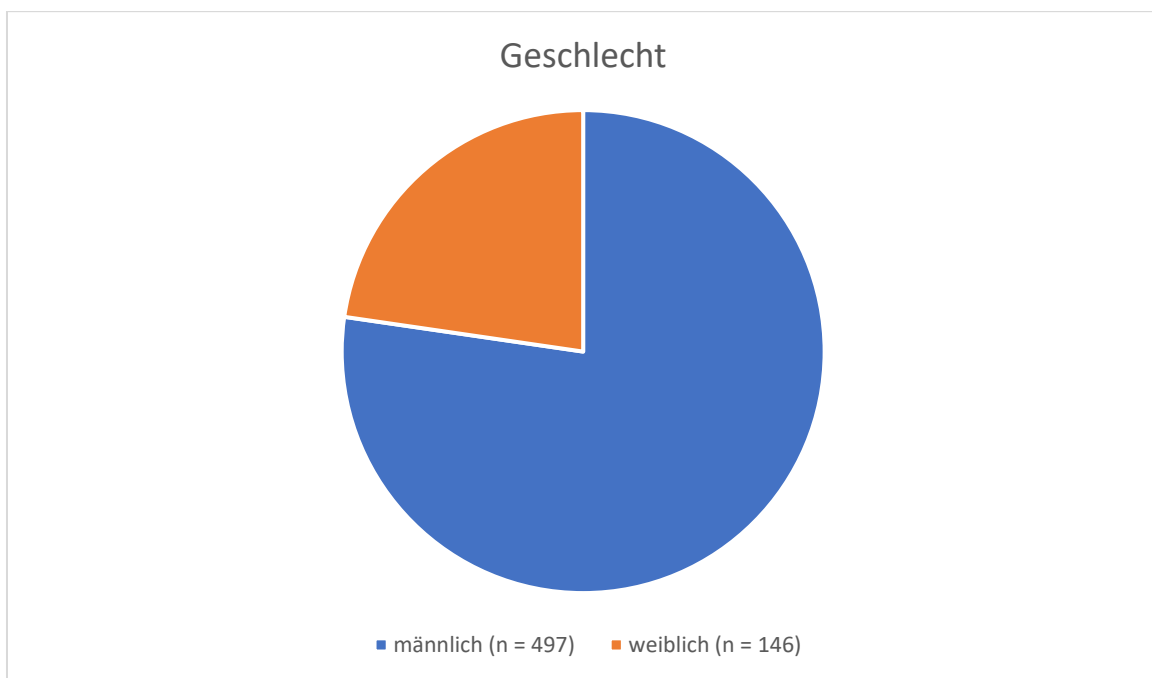
Die ausbleibende Signifikanz hat zu einer kritischeren Betrachtung des CCI und zu Schritt 2), der Anwendung einer externen Modifikation des CCI, geführt. Ein kritischer Punkt des CCI liegt in dessen Entwicklung bereits 1984 mit fehlender Aktualisierung. Erkrankungen, die zur Zeit der Entwicklung des CCI signifikante Komorbidität für den Patienten dargestellt haben, haben durch den medizinischen Fortschritt der vergangenen Jahre an Bedeutung verloren [Quan et al. 2011]. Dies hat zur Anwendung einer Modifikation des CCI nach Quan [Quan et al. 2011] geführt. Quan und Mitarbeiter haben in ihrer Modifikation des CCI anhand eines internationalen Patientenkollektivs von 55.929 Patienten die 1-Jahres-Mortalität untersucht und die Wichtung der Indexerkrankungen entsprechend justiert. Fünf der Indexerkrankungen wurden mit 0 Punkten bewertet; bei drei Erkrankungen wurde die Wichtung verringert, bei fünf Erkrankungen ist die Wichtung unverändert geblieben und bei vier Erkrankungen erhöht worden.

Der originäre CCI und der Quan – CCI sind im Anhang aufgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientengruppe

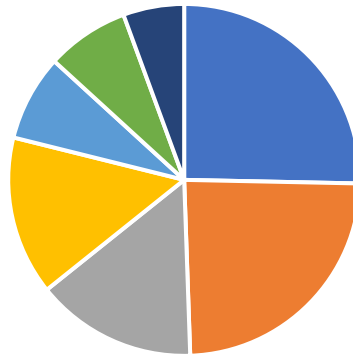
Die Patientengruppe von 643 Patienten ist im Zeitraum von 2013 – 2016 aufgrund eines HNSCC in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel, behandelt worden. Von den Patienten waren 497 männlich und 146 weiblich. Dies ergibt ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 3,4:1. Das Durchschnittsalter des Kollektivs beträgt 67,9 Jahre. 140 Patienten (21,7 %) sind während des untersuchten Zeitintervalls verstorben, hiervon n = 87 an dem Primärtumor.



4.2 Merkmale der Tumoren

Die Lokalisation des Primärtumors teilt sich wie folgt auf (in absteigender Häufigkeit): Larynx n = 163 (25,3 %), Oropharynx exklusive Tonsillen n = 155 (24,1 %), Tonsille n = 95 (14,8 %), Hypopharynx n = 94 (14,6 %), Mundhöhle n = 51 (7,9 %), Nase n = 49 (7,6 %), andere Lokalisationen n = 36 (5,6 %). Unter „andere Lokalisationen“ fallen Tumoren, die den zuvor genannten Kategorien nicht eindeutig zuzuordnen sind, wie z. B. ein sich über den Oro- und Hypopharynx erstreckender Mehretagentumor. Die Tumorkategorie T1/T2 ist mit 49,7 % ebenso häufig wie Tumoren der Kategorie T3/T4 (49,7 %). 0,4 % der Patienten (n = 6) haben ein Carcinoma in situ.

Lokalisation des Primärtumors

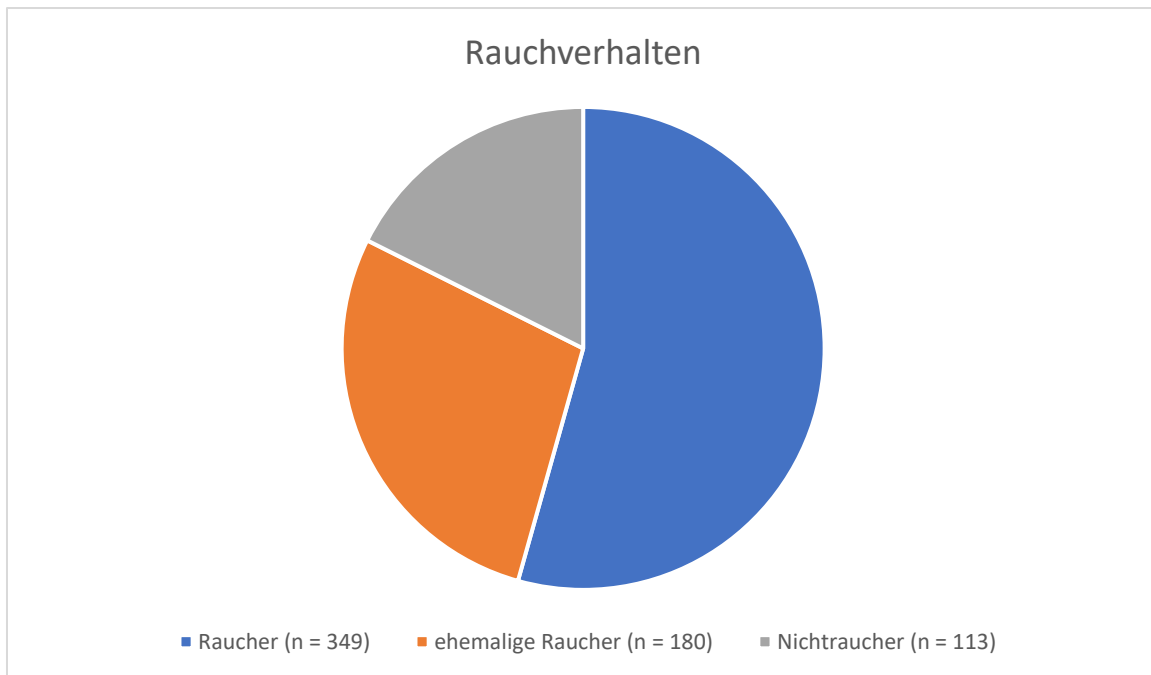


- Larynx (n = 163)
- Oropharynx (exklusive Tonsillen) (n = 155)
- Tonsille (n = 95)
- Hypopharynx (n = 94)
- Mundhöhle (n = 51)
- Nase (n = 49)
- andere (n = 36)

4.3 Rauchverhalten

349 (54,3 %) der Patienten berichten von regelmäßigem inhalativen Tabakkonsum, 180 (28 %) sind ehemalige Raucher und 113 (17,6 %) sind Nichtraucher. Es reduzieren 38 Patient (10,9 % der Raucher) ihren Tabakkonsum nach der Erstdiagnose der Krebserkrankung. 50 Patient (14,3 % der Raucher) hören nach Erstdiagnose komplett mit dem Rauchen auf.

Die durchschnittliche Rauchlast beträgt bei Männern 36,2 Packungsjahre und bei Frauen 25,9 Packungsjahre. Der Anteil an Nichtrauchern beträgt bei Männern 15,6 %, während unter den Frauen 29,1 % Nichtraucherinnen sind.



4.4 Alkoholkonsum

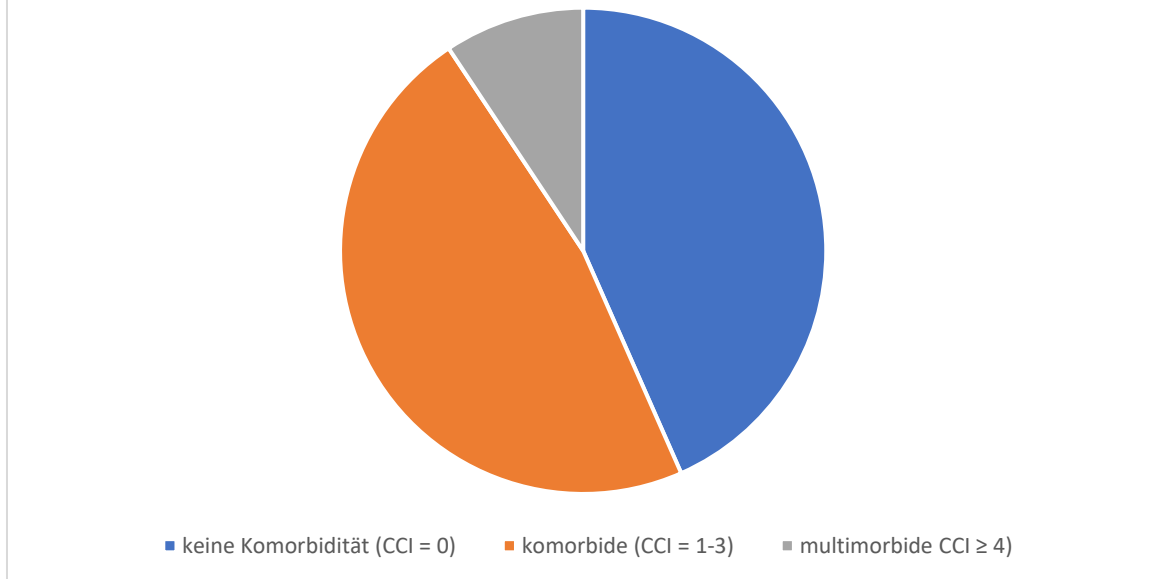
Von der Untersuchungsgruppe geben 21,2 % an, noch nie Alkohol konsumiert zu haben. 11,6 % der Patienten trinken selten und 24,2 % gelegentlich. 19 % der Patienten sind trockene Alkoholiker und 24 % der Patienten geben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren.

4.5 Komorbidität

Bei 518 (80,6 %) der untersuchten Patienten liegt eine Komorbidität vor, 125 Patienten (19,4 %) haben keine Komorbidität.

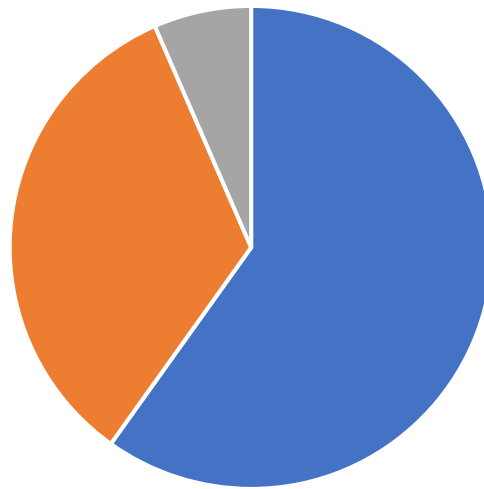
Nach Definition des originären CCI sind aus dieser hier untersuchten Patientengruppe 364 (56,6 %) der Patienten komorbide bzw. multimorbide. Die Diskrepanz zu den eben angegebenen 518 Patienten mit Komorbidität ergibt sich daraus, dass manche Erkrankungen nicht im CCI aufgeführt sind und Patienten mit ebendiesen Erkrankungen somit als nicht-komorbide zählen. Ein Patient mit arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern erhält beispielsweise gemäß originärem CCI einen Score von null Punkten. 304 Patienten (47,3 %) erhalten bei Anwendung des CCI 1-3 Punkte und sind damit komorbide. 60 Patienten (9,3 %) erreichen mit dem CCI 4 Punkte oder mehr und werden damit als multimorbide eingestuft. 279 Patienten (43,4 %) haben gemäß originärem CCI keine Komorbidität. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Quantität des Tabakkonsums in pack years und hohen CCI-Werten: je mehr die Patienten rauchen, desto multimorbider sind sie ($p < 0,001$).

Komorbidität der Untersuchungsgruppe nach originärem CCI



Nach Definition des Quan-CCI sind 258 Patienten (40,1 %) aus der hier untersuchten Patientengruppe komorbide bzw. multimorbide. 216 Patienten (33,6 %) erhalten bei Anwendung des CCI 1-3 Punkte und sind damit komorbide. 42 Patienten (6,5 %) erreichen mit dem CCI 4 Punkte oder mehr und werden damit als multimorbide eingestuft. Nach Definition des Quan-CCI haben 385 (59,9 %) der Patienten keine Komorbidität, weil im Quan-CCI im Vergleich zum originären CCI die Diagnosen Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Ulkuskrankheit und Diabetes mellitus ohne Endorganschäden gestrichen bzw. mit null Punkten gewichtet worden sind.

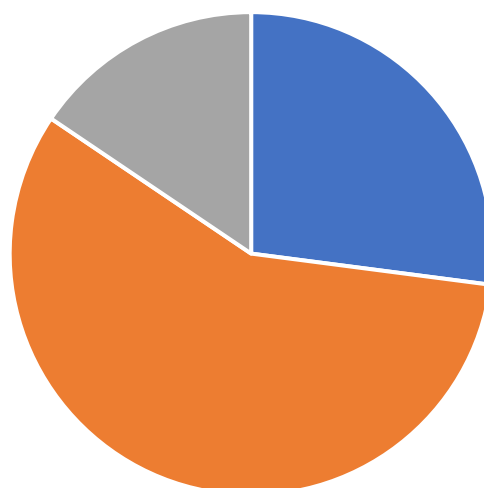
Komorbidity der Untersuchungsgruppe nach Quan-CCI



■ keine Komorbidität (CCI = 0) ■ komorbide (CCI = 1-3) ■ multimorbide (CCI ≥ 4)

Die eigene Modifikation des CCI (CCI plus) entspricht der Wichtung des originären CCI, zusätzlich werden die Diagnosen arterielle Hypertonie und Herzrhythmusstörungen mit jeweils einem Punkt gewichtet. Nach dieser Definition sind 469 Patienten (73 %) komorbide bzw. multimorbide. 369 Patienten (57,4 %) erhalten bei Anwendung des CCI plus 1-3 Punkte und werden als komorbide eingestuft. 100 Patienten (15,6 %) erreichen mit dem CCI plus 4 Punkte oder mehr und sind damit multimorbide. 174 (27,1 %) Patienten haben nach Definition des CCI plus keine Komorbidität.

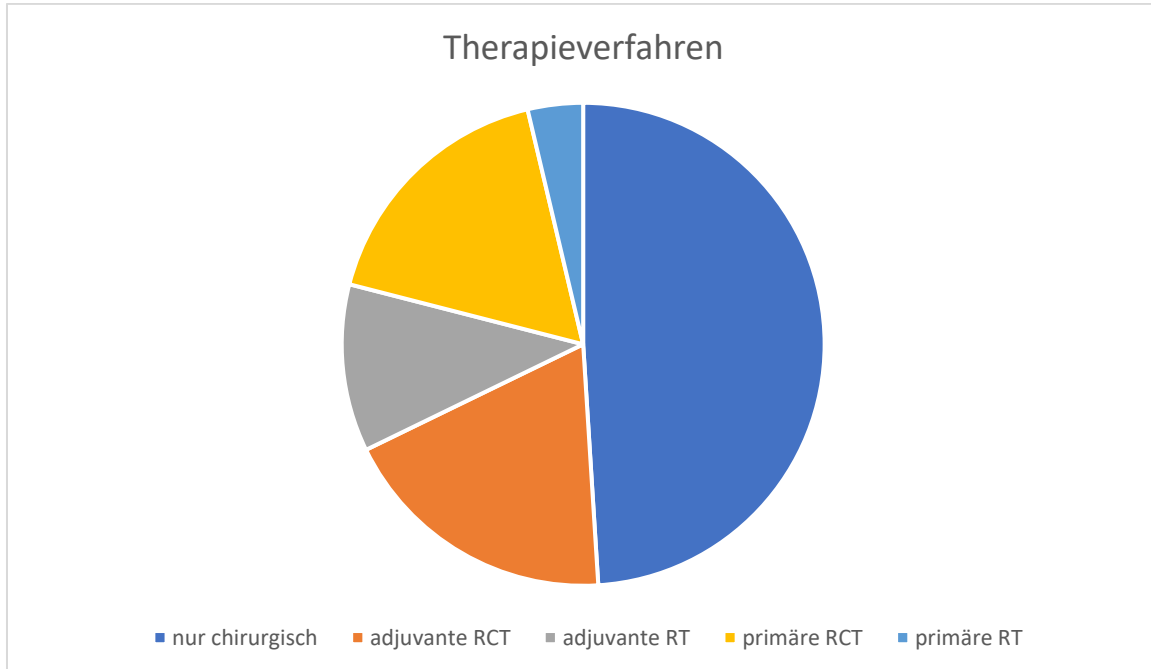
Komorbidity der Untersuchungsgruppe nach CCI plus



■ keine Komorbidität (CCI = 0) ■ komorbide (CCI = 1-3) ■ multimorbide (CCI ≥ 4)

4.6 Therapieverfahren und Therapieabbrüche

Es sind 49 % der Untersuchungsgruppe nur chirurgisch, 18,8 % mit einer adjuvanten Radiochemotherapie (RCT) und 11,2 % mit einer adjuvanten Radiotherapie (RT) therapiert worden. Es haben 17,3 % der Patienten eine primäre RCT und 3,7 % eine primäre RT erhalten.



Es haben nur 28 Patienten (4,4 %) der insgesamt 643 die Therapie abgebrochen.

Ein Therapieabbruch ist also in der vorliegenden Untersuchungsgruppe insgesamt ein seltenes Ereignis. Männer ($n = 24$) sind hierbei unter den Therapieabbrechern deutlich häufiger vertreten als Frauen ($n = 4$). Ein Unterschied in Abbruchquoten unter den verschiedenen Therapiekonzepten ist nicht ersichtlich. 16 (57 %) der Therapieabbrüche erfolgen aus medizinischer Indikation heraus, beispielsweise aufgrund von reduziertem Allgemeinzustand der Patienten unter der Therapie und therapiebedingter Nebenwirkungen. Ein Therapieabbruch aufgrund von mangelnder Compliance erfolgt in 9 Fällen. In 3 Fällen ist der Grund für den Therapieabbruch unbekannt.

In der vorliegenden Promotionsarbeit sind unter Anwendung der oben beschriebenen diversen CCI-Indices Rauchverhalten und Vorhandensein von Ko- und Multimorbidität, sowie die Kombination aus diesen Variablen hinsichtlich eines Therapieabbruchs untersucht worden. Raucher (7,9%, $n=14$), ehemalige Raucher (9%, $n=8$) und Nichtraucher (9,5 %, $n = 6$) brechen die Therapie etwa gleich häufig ab. Auch die Menge des Tabakkonsums hat keinen erkennbaren Einfluss auf Therapieabbrüche. Die adjuvante RCT wird von einem Nichtraucher, einem

Patienten mit niedriger Rauchlast (11-20 Packungsjahre) und einem Patienten mit mittlerer Rauchlast (41-50 Packungsjahre) abgebrochen.

4.7 Therapieabbrüche und Komorbidität

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einstufung der Patienten in verschiedene Komorbiditäts-Belastungskategorien der jeweiligen Komorbiditäts-Indices und Therapieabbrüchen.

Ein Abbruch der Radiotherapie erfolgt bei multimorbiden Patienten ($CCI \geq 4$) nicht signifikant häufiger als bei nicht-komorbiden ($CCI=0$). Die p-Werte für Anwendung des originären CCI, des CCI plus und des Quan-CCI betragen $p=0,212$, $p=1$ sowie $p=1$. Ein Abbruch der Chemotherapie erfolgt bei multimorbiden Patienten ($CCI \geq 4$) nicht signifikant häufiger als bei nicht-komorbiden. Die p-Werte für Anwendung des originären CCI, des CCI plus und des Quan-CCI betragen $p=0,347$, $p=0,779$ und $p=0,357$.

4.8 Dosiserreichung der Radio(chemo)therapie

Die Zieldosis einer adjuvanten Radiotherapie liegt bei 60 Gray (gy). Eine Dosis von 55 Gray gilt bei der adjuvanten Radiotherapie allerdings bereits als ausreichend, sodass dieser Wert in der vorliegenden und dieser vorhergehenden Untersuchung als Cut off für das Erreichen der indizierten Dosis festgelegt wurde. 93,2 % der Patienten haben den Cut-off-Wert bei der adjuvanten Radiotherapie erreicht. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Komorbidität und dem Erreichen der adjuvanten Radiotherapie ($p > 0,05$, bei allen verwendeten Indices).

Die primäre Radio(chemo)therapie ist die definitive Behandlung ohne vorhergehende Resektion des Tumors. Hierbei wird eine Gesamtstrahlendosis von 70 Gray angestrebt. Mit einem Therapieerfolg wird bereits ab einem Cut-off-Wert von 65 Gray gerechnet. 80,7 % ($n = 109$) der Patienten haben den Cut-off-Wert bei der primären Radiotherapie erreicht. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Komorbidität und dem Erreichen der primären Radiotherapie ($p > 0,05$, bei allen verwendeten Indices).

Die optimale Zieldosis bei der Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin liegt bei 300 mg pro m^2 Körperoberfläche. Eine Dosis von 200 mg/m^2 Körperoberfläche gilt ebenfalls als

ausreichend und stellt in der vorliegenden Untersuchung den Cut-off-Wert dar. 82,6 % der Patienten haben den Cut-off-Wert der Chemotherapie erreicht. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Komorbidität und dem Erreichen der geplanten Dosis der Chemotherapie ($p > 0,05$, bei allen verwendeten Indices).

5. Diskussion

5.1. Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches (HNSCC)

5.1.1 Definition und Epidemiologie von HNSCC

Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches, engl. head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), sind Malignome der Mundhöhle, des Rachens, des Kehlkopfes, der Nase und Nasennebenhöhlen und weiteren Lokalisationen. Neben Plattenepithelkarzinomen existieren seltener auch andere maligne Tumorentitäten im Kopf-Hals-Bereich, wie z.B. mukoepidermoide Karzinome, adenoidzystische Karzinome, Adenokarzinome, maligne Melanome, Lymphome oder Sarkome. Die Inzidenz von HNSCC betrug im Jahr 2018 circa 835.000 Fälle weltweit; die Mortalität circa 431.000 [Bray et al. 2018].

5.1.2 Ätiologie von HNSCC

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von HNSCC sind Tabakkonsum und Alkoholabusus [Baez 2008]. Höheres Alter, männliches Geschlecht, positive Familienanamnese und bestimmte genetische Erkrankungen (wie z. B. das Li-Fraumeni Syndrom oder das Lynch-II Syndrom) sind weitere Risikofaktoren für die Genese dieser Karzinome [Baez 2008]. Die Infektion der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes mit humanen Papillomviren (HPV) ist ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von HNSCC [Hoffmann et al. 1998, Ang et al. 2010]. HPV-positive HNSCC weisen andere biologische und klinische Merkmale als HPV-negative HNSCC auf und werden daher gesondert im folgenden Abschnitt dargestellt.

5.1.3 HPV und HNSCC

HPV-positive HNSCC sind als eigene Tumorentität gesondert zu betrachten [Hoffmann et Quabius 2021]. Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation der Union International Contre le Cancer (UICC) mit Gültigkeit seit Januar 2017 berücksichtigt erstmals den HPV-Status bei Oropharynxkarzinomen. Der HPV-Status wird hierbei allein durch die Immunhistochemie des körpereigenen Proteins p16^{INK4A} klassifiziert, das als Surrogatmarker dienen soll [O'Sullivan et al. 2016]. Vorteilhaft an der p16^{INK4A}-Immunhistochemie ist, dass diese Methode günstig und vielerorts verfügbar ist und somit der WHO-Empfehlung nach HPV zu stratifizieren, in allen Teilen der Welt Folge geleistet werden kann, auch in (gesundheits-)ökonomisch schwach aufgestellten Regionen. Letzteres ist für direkte, meist PCR-basierte HPV-Detektionsverfahren nicht ubiquitär der Fall.

Die Schwächen der alleinigen p16^{INK4A}-Immunhistochemie sind unter anderem wiederholt von Hoffmann und Mitarbeitern aufgezeigt und damit verbundene Gefahren erörtert worden [Hoffmann et al. 2012, Hoffmann et Tribius 2019]: P16^{INK4A} ist als körpereigenes Protein in eine Vielzahl von Regulationsmechanismen eingebunden und wird dementsprechend nicht alleinig durch die HPV-Aktivität nach Infektion beeinflusst. Ein präziserer Nachweis von HPV gelingt am verlässlichsten durch die Bestimmung von HPV-DNA und -mRNA mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) [Hoffmann et al. 2012]. Die mRNA des viralen Onkoproteins E6 dient bei dieser Methode als Marker dafür, dass nicht nur eine Infektion mit HPV vorliegt, sondern diese auch transkriptionell aktiv ist - und damit für die Karzinogenese kausal verantwortlich zeichnet. Es zeigt sich in verschiedenen Studien zum Thema beim Vergleich der beiden hier beschriebenen HPV-Detektionsmethoden, dass bei alleiniger p16^{INK4A}-Immunhistochemie etwa 20% der Patienten falsch-positiv klassifiziert werden und umgekehrt [Hoffmann et al. 2018]. Bei diesen Patienten kann zwar p16^{INK4A}-Überexpression nachgewiesen werden, allerdings keine E6-mRNA und somit besteht in diesen Fällen keine biologische Aktivität der HPV-Infektion. Diese Tumore sind korrekt als HPV-negativ zu klassifizieren, da sie nicht HPV-*getrieben* sind.

Die richtige Klassifikation von HNSCC als HPV-positiv oder -negativ hat insbesondere für die Prognoseabschätzung eine hohe Bedeutung. Patienten mit HPV-positiven HNSCC haben eine sehr gute Prognose, sofern keine (oftmals durch Tabakabusus bedingte) Komorbidität vorliegt [Hoffmann et al. 2018]. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben beträgt bei der genannten Studie 100 % und das 10-Jahres progressionsfreie Überleben 91 % bei nichtrauchenden Patienten mit einem HPV-positivem Tonsillenzarzinom. Das Vorhandensein von Komorbidität hebt wiederum den positiven Effekt auf das Überleben, der mit der HPV-Infektion assoziiert ist, vollständig auf. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass das sehr gute Überleben von Patienten mit HPV-positiven HNSCC mit konventioneller Tumorthherapie erreicht worden ist [Hoffmann et al. 2018]. (Konventionelle Tumorthherapie bedeutet in diesem Zusammenhang die stadiengerechte Therapie mit chirurgischer Resektion, Radiotherapie und Chemotherapie mit etablierten Substanzen wie Carboplatin oder Cis-Platin.) Aktuelle Studien zeigen, dass der beschriebene Überlebensvorteil bei deintensivierten Therapieregimen verloren geht [Gillison et al. 2019, die sog. NRG Oncology RTOG 1016-Studie, Mehanna et al. 2019, die sog. De-ESCALaTE HPV-Studie]. Die beiden genannten Studien haben gezeigt, dass die deintensivierte Therapie mit Cetuximab anstelle von Cisplatin im Rahmen der primären

Strahlentherapie zu einem signifikant schlechteren Gesamt- und progressionsfreien Überleben führt und keinerlei Verminderung von therapie-bedingter Toxizität erreicht.

Die Prävalenz von HPV-positiven HNSCC variiert abhängig vom Wohnort des Patientenkollektivs [Kreimer et al. 2005, Ang et al. 2010, Dalianis et al. 2009]. Es werden HPV-Prävalenzen von circa 60 % in den USA und von circa 70 % in Schweden bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx beschrieben [Mariz et al. 2020]. Die Prävalenz von HPV-DNA bei HNSCC in Norddeutschland beträgt etwa 25 % insgesamt; bei Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen beträgt die HPV-DNA-Prävalenz etwa 45 %, bei nicht-tonsillären HNSCC circa 8 %. HPV-mRNA ist bei etwa 97 % der tonsillären und etwa 40 % der nicht-tonsillären HNSCC nachgewiesen worden [Hoffmann et al. 2015]. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen HPV-Prävalenz und dem Rauchverhalten der untersuchten Populationen: In Ländern mit niedrigen Anteilen von Rauchern ist die HPV-Prävalenz bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx hoch. Umgekehrt ist in Populationen mit einem hohen Anteil von Rauchern die HPV-Prävalenz niedrig. In den USA beträgt der Anteil an Rauchern 14 % [Centers for Disease Control and Prevention, 2019], Oropharynxkarzinome sind in den USA in circa 60 % der Fälle HPV-positiv. Im Gegensatz dazu raucht in Deutschland etwa 24 % der Bevölkerung, hier werden HPV-Prävalenzen in Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx von circa 40 % beschrieben [Mariz et al. 2020]. Die Divergenz zwischen HPV-Prävalenzen in unterschiedlichen geographischen Regionen ist noch nicht abschließend geklärt. Ein Erklärungsansatz ist die durch Tabakkonsum gesteigerte Expression der Antileukoproteinase SLPI, welche mit HPV um Bindung an den Zelloberflächenrezeptor Annexin A2 konkurriert und damit HPV am Zelleintritt hindert. Hohe SLPI-Spiegel hemmen HPV kompetitiv an der Endozytose und damit an der für die Karzinogenese erforderlichen Infektion [Hoffmann et al. 2021].

5.1.4 Diagnostik von HNSCC

Der HNO-ärztliche Spiegelbefund ist wegweisend bei der Diagnose eines HNSCC. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine Probeexzision mit anschließender histopathologischer Untersuchung. Eine Panendoskopie des oberen Aerodigestivtraktes wird, üblicherweise in gleicher Sitzung mit der Probeexzision, durchgeführt. Das Staging wird meist vor der Panendoskopie durch ein MRT und/oder CT des Kopf-Hals Bereiches, B-Sonographie der Halsweichteile, eine Bildgebung des Thorax (i.d.R. Röntgen oder CT) und eine Oberbauch-Sonographie vervollständigt.

5.1.5 Therapie von HNSCC

Die Therapie von HNSCC richtet sich nach Tumorentität, TNM-Kategorie und -Stadium und Komorbidität. Die drei hauptsächlichen Therapiemodalitäten sind die chirurgische Therapie, die Radiotherapie und die medikamentöse Therapie bzw. Chemotherapie. Radio- und/ oder Chemotherapie, die nach bzw. vor einer chirurgischen Therapie durchgeführt werden, bezeichnet man als adjuvant bzw. neoadjuvant. Radio- und/ oder Chemotherapie, die ohne eine chirurgische Therapie durchgeführt werden, bezeichnet man als primär oder definitive Strahlentherapie. Die Zielsetzung der Therapie von HNSCC ist ebenfalls in Anlehnung der o. g. Kriterien entweder kurativ oder palliativ. Die Therapieentscheidung wird üblicherweise in der Tumorkonferenz individuell interdisziplinär getroffen.

Die chirurgische Therapie beinhaltet die Resektion des Primärtumors, entweder transoral-endoskopisch-laserchirurgisch oder offen transzervikal. Eine sogenannte Neck dissection wird je nach Primärtumor und Stadium durchgeführt. Eine Neck dissection bedeutet die Entfernung des lymphknotenhaltigen Weichgewebes des äußeren Halses und ggf. nichtlymphatischer Strukturen [Theissing, Rettinger, Werner 2006]. Es existieren verschiedene Formen der Neck dissection. Zur Einteilung dienen hier einerseits die sogenannten Level, die mit den römischen Ziffern I bis V bezeichnet werden. Level I beinhaltet die submentalen und submandibulären Lymphknoten und die Gl. submandibularis. Die Level II bis IV beinhalten die kranio-, medio-, und kaudojugulären Lymphknoten. Level V entspricht anatomisch dem lateralen Halsdreieck. Neck dissections werden andererseits anhand des Ausmaßes der Resektion bzw. der Radikalität der Operation unterschieden. Zur Definition dienen hier die drei sogenannten nichtlymphatischen Strukturen V. jugularis interna, M. sternocleidomastoideus und N. accessorius. Man spricht von einer radikalen Neck dissection, wenn die Level I bis V und die V. jugularis interna, der M. sternocleidomastoideus und der N. accessorius reseziert werden. Eine selektive Neck dissection bedeutet die alleinige Ausräumung von bestimmten Leveln, z. B. II - IV oder I – III, unter Schonung der nichtlymphatischen Strukturen.

Die adjuvante Radio(chemo)therapie dient der Konsolidierung der Haupttherapie, der chirurgischen Therapie. Die Zieldosis einer adjuvanten Radiotherapie liegt bei 60 Gy. Eine Dosis von 55 Gy wird allerdings bei der adjuvanten Radiotherapie bereits als für das Erreichen des therapeutischen Effektes zielführend und damit ausreichend angesehen. Die primäre Radio(chemo)therapie ist die definitive Behandlung ohne vorhergehende Resektion des

Tumors. Die Zieldosis liegt bei der primären Radiotherapie entsprechend höher. Hierbei strebt man eine Gesamtstrahlendosis von 70 Gy an. Mit einem Therapieerfolg rechnet man allerdings ebenfalls bereits ab 65 Gy.

Die optimale Zieldosis bei der Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin liegt bei 300 mg pro m² Körperoberfläche (KOF). Eine Dosis von 200 mg/m² Körperoberfläche gilt ebenfalls als ausreichend. Es existieren unterschiedliche Konzepte der Fraktionierung der Chemotherapie: Die angestrebte Dosis von 300 mg/m² KOF kann in 3 x 100 mg/m² KOF oder in 6 x 50 mg/m² Körperoberfläche aufgeteilt werden. Befürworter der 3 x 100 mg/m² KOF Fraktionierung argumentieren, dass hierbei selbst bei einem frühzeitigen Abbruch der Therapie aufgrund der starken Nebenwirkung, was überwiegend häufig erst nach der zweiten Applikation erfolgt, höhere Dosen und damit bereits eine Wirksamkeit erreicht werden kann.

5.2 Die hier untersuchte Patientengruppe

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs beträgt 67,9 Jahre. Diese Ergebnisse decken sich mit der aktuellen Literatur [Jéhannin-Ligier et al. 2017]: Hier werden Durchschnittsalter von 60 - 64 Jahren beschrieben. Männer sind mit einem Anteil von 77 % wesentlich häufiger betroffen als Frauen. In vergleichbaren Studien sind Männer mit 64 - 82 % ebenfalls deutlich häufiger von HNSCC betroffen als Frauen [Astrup et al. 2017, Buffart et al. 2018, Skillington et al. 2016]. Männer konsumieren signifikant häufiger Tabak und Alkohol, wodurch das Geschlechterverhältnis von 3,4 : 1 von Männern zu Frauen erklärt wird. Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen eine Angleichung des Tabakkonsums zwischen den Geschlechtern [Böckmann et al. 2018, Kotz et al. 2018]. Eine Angleichung der Geschlechterverteilung bei HNSCC kann daher zukünftig erwartet werden. Gleichzeitig ist zu erwähnen, dass die Menge von konsumierten Zigaretten in Deutschland von 146,5 Milliarden im Jahr 1991 um fast die Hälfte auf 73,8 Milliarden im Jahr 2020 gesunken ist [Statistisches Bundesamt 2021]. Es ist folglich mit einem Rückgang der Prävalenz von HNSCC und Tabak-assoziiierter Komorbidität zu rechnen.

In der hier vorliegenden Patientengruppe verteilen sich die Primärtumoren auf die verschiedenen anatomischen Regionen wie folgt: Am häufigsten betroffen ist der Larynx mit 25,3 %, gefolgt vom Oropharynx exklusive Tonsillen mit 24,1 %. Es handelt sich bei 14,8 % der hier beschriebenen HNSCC um Tonsillenkarcinome. Der Anteil von Hypopharynxkarzinomen beträgt 14,6 %, von Mundhöhlenkarzinomen 7,9 %. Weltweit

verteilen sich HNSCC wie folgt auf die anatomischen Regionen des Kopf-Hals Bereichs: Larynxkarzinome machen einen Anteil von 21 %, Oropharynxkarzinome einen Anteil von 11,2 %, Hypopharynxkarzinome 9,6 %, und Mundhöhlenkarzinome 43 % aus [GLOBOCAN 2020]. Im vorliegenden Patientenkollektiv ist die Häufigkeit von Mundhöhlenkarzinomen deutlich unterrepräsentiert. Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen werden am UKSH Campus Kiel vornehmlich durch die Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie therapiert und sind daher nicht in die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit eingeschlossen. Die Anteile der übrigen anatomischen Lokalisationen fallen dementsprechend, relativ betrachtet, häufiger aus. In anderen deutschen HNSCC Untersuchungsgruppen werden Prävalenzen von Larynxkarzinomen von 17 – 35 % beschrieben, (tonsilläre und nicht-tonsilläre) Oropharynxkarzinome machen einen Anteil von 34 – 49 %, Hypopharynxkarzinome von 13 – 14 % und Mundhöhlenkarzinome von 18 – 21 % aus [Maihöfer et al. 2018, Kuhlin et al. 2020]. Die Verteilung der Primärtumoren auf die anatomischen Lokalisationen des Kopf-Hals Bereiches ist in der hier untersuchten Patientengruppe also mit anderen deutschen Untersuchungsgruppen vergleichbar, mit der oben bereits erläuterten Ausnahme der Mundhöhlenkarzinome.

5.3 Der Zusammenhang von Rauchen, Komorbidität und Therapiecompliance

In der vorliegenden Promotionsarbeit sind die Zusammenhänge von Rauchen, Komorbidität, Compliance und Therapieplanung in einem Patientenkollektiv mit HNSCC untersucht worden. Der Zusammenhang von Tabakkonsum und Komorbidität ist bereits sicher etabliert [Jha et al. 2013]. Es existiert bislang keine Evidenz für einen Zusammenhang von Komorbidität und Compliance bei Patienten mit einem HNSCC.

Wie erwartet besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Komorbidität ($p < 0,001$). Erstaunlicherweise hat jedoch das Maß an Komorbidität keinen signifikanten Einfluss auf Therapieplanung und Compliance. Auch die Anwendung von verschiedenen Komorbiditäts-Indices, die in dieser Arbeit zur Hand genommen worden sind, hat keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern erkennen lassen. Die ausbleibende Signifikanz zwischen Komorbidität und Compliance trotz Anwendung der verschiedenen Indices erscheint nicht plausibel. Es ist vielmehr erwartet worden, dass die Wichtung von Komorbidität anhand von validierten Komorbiditäts-Indices signifikante Zusammenhänge von Komorbidität auf Compliance im Sinne eines Nichterreichens der initial indizierten Therapie zeigt.

Für die ausgebliebene Signifikanz zwischen Komorbidität und Compliance gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten:

- 1) Es besteht (doch) eine Korrelation zwischen Komorbidität und Compliance. Der CCI ist jedoch ein ungeeignetes Messinstrument für Komorbidität. Diese Erklärungsmöglichkeit ist als sehr unwahrscheinlich zu bewerten, weil der CCI in der Literatur vielfach validiert wurde und neben dem CCI auch zwei Modifikationen des CCIs angewendet wurden, um eine Über- oder Unterschätzung von Komorbidität zu verhindern.
- 2) Der CCI ist ein geeignetes Messinstrument für Komorbidität. Es besteht jedoch (wirklich) kein Zusammenhang zwischen Komorbidität und Therapiecompliance. In diesem Falle ist die Nullhypothese zutreffend. Die Ergebnisse der in Kapitel 5.4 diskutierten Literaturrecherche sprechen dafür, dass der CCI im Allgemeinen ein gutes Messinstrument für Komorbidität ist. Vor diesem Hintergrund ist diese Erklärungsmöglichkeit als sehr wahrscheinlich zu bewerten, nämlich dass Rauchen und/oder Komorbidität tatsächlich keinen negativen Einfluss auf die Therapiecompliance hat. Rauchen und Komorbidität muss also das Überleben von Patienten mit HNSCC auf andere Weise negativ beeinflussen als vermehrte Therapieabbrüche.

Als Hauptergebnis dieser Promotionsarbeit kann auch nach Einsatz von mehreren Komorbiditäts-Indices festgehalten werden, dass Rauchverhalten und Komorbidität die Therapiecompliance von Patienten mit HNSCC tatsächlich nicht signifikant beeinflusst. Diese Erkenntnis hat für den klinisch tätigen Kopf-Hals-Onkologen hohe praktische Relevanz: Man darf sich nicht von der Annahme leiten lassen, dass ein rauchender, komorbider Patient die Dosis der Radio(chemo)therapie aufgrund seiner Gesamtsituation ohnehin nicht erreichen wird und deswegen eine niedrigere Dosis indizieren. Vielmehr ist davon auszugehen, dass auch ein rauchender, komorbider Patient die indizierte Therapie erreichen wird. Dies wird weiterhin von der Erkenntnis untermauert, dass der Großteil der Patienten seine indizierte Therapiedosis erreicht hat: 93,2 % der Patienten haben bei der adjuvanten Radiotherapie, 80,7 % der Patienten bei der primären Radiotherapie und 82,6 % der Patienten bei der Chemotherapie den Cut-off-Wert erreicht. Die vorzeitige Beendigung der Therapie stellt in der untersuchten Patientengruppe mit 4,4 % ein seltenes Ereignis dar.

Die Nichtsignifikanz der untersuchten Variablen wirft die Frage auf, warum die Prognose von komorbiden HNSCC-Patienten schlechter ist als die Prognose der nicht-komorbiden. Die schlechtere Prognose kommt *nicht* aufgrund von verminderter Therapiecompliance mit subsequent niedrigeren Therapiedosen und damit vermutlich einhergehenden höheren Raten von Tumorresiduen und Rezidiven zustande. In einer dänischen Studie mit 12 623 Patienten mit HNSCC hat Komorbidität (gemessen mit dem CCI) einen signifikanten negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Allerdings besteht keinerlei Einfluss von Komorbidität auf das *tumorspezifische* Überleben [Bøje et al. 2013]. Die Autoren schlussfolgern hieraus, dass Komorbidität per se die Prognose verschlechtert, d. h. Patienten an ihrer Komorbidität versterben, unabhängig von der Krebserkrankung. Die Schlussfolgerung von Bøje passt zu den von Charlson veröffentlichten Ergebnissen: Ein CCI-Score von 3 – 4 bedeutet eine 1-Jahres Sterbewahrscheinlichkeit von 52 % [Charlson et al. 1987].

Es ist in der vorliegenden Arbeit klar erwartet worden, dass die Verwendung der etablierten Indices mit Wichtung der Komorbidität einen Unterschied zu den Ergebnissen der vorangegangenen Arbeit von Dr. Thilo Schleicher macht, also dessen Ergebnisse widerlegt werden können. Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung sind jedoch vollkommen identisch. Die Hauptidee dieser Untersuchung ist, dass weder Rauchen noch Komorbidität, jeweils für sich allein noch gemeinsam, den Therapieverlauf der Patienten und die erzielte Gesamtdosis der geplanten Therapie beeinflussen, sondern statistisch identisch ist mit Nichtrauchern ohne Komorbidität.

Die Tatsache, dass die Verwendung von variablen Komorbiditäts-Indices keinen Unterschied zur simplen Zählung von Begleiterkrankungen macht, hat uns veranlasst, die angewendeten Komorbiditäts-Indices und die Anwendung solcher Indices per se kritisch zu betrachten.

5.4 Stärken und Limitationen der angewendeten Komorbiditäts-Indices

5.4.1 Original-CCI:

Eine bedeutsame Stärke des Charlson Comorbidity Index liegt in dessen Simplität und seiner intuitiven Anwendung. Um den CCI anzuwenden, müssen lediglich die Diagnosen des Patienten bekannt sein, z. B. chronische Lungenerkrankung. Die Diagnosen werden mit vorgegebenen Punkten gewichtet und dann summiert. Im Gegensatz zu anderen Komorbiditäts-Indices müssen keine detaillierten Befunde vorliegen, wie z. B. die Ergebnisse einer Spirometrie. Durch diesen Unterschied – Diagnose vs. Befund – ist der CCI auch für

retrospektive Studien sehr gut geeignet: Eine unverfälschte Ermittlung des Komorbiditäts-Scores ist möglich, selbst wenn in Patientenakten einzelne Befunde fehlen sollten, aber alle Diagnosen dokumentiert sind. Bei einem Befund-basierten Index wie dem ACE - 27 würde es hier jedoch zu einer Unterschätzung von Komorbidität kommen.

Eine weitere Stärke des CCI ist die Tatsache, dass es sich hierbei um einen der am meisten validierten Komorbiditäts-Indices überhaupt handelt. Eine Suche auf PubMed mit dem Stichwort „Charlson Comorbidity Index“ ergibt über 8000 Treffer. Die Validation eines angewandten Index ist für die erfolgreiche Publikation von Daten von enormer Bedeutung. Ebenfalls bemerkenswert ist, dass der CCI auch in Bereichen anwendbar ist, für die er ursprünglich nicht konzipiert wurde. So kann anhand des CCI nicht nur eine Prognose über die Mortalität, sondern auch über z. B. die zu erwartende Liegedauer oder anfallende Gesundheitskosten getroffen werden [Charlson et al. 2014, Lim et al. 2015]. Deswegen lag bei der Anwendung des CCI für die vorliegende Promotionsarbeit die Annahme zugrunde, dass eine Komorbidität, die für den Patienten mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert ist, auch eine eingeschränkte Compliance bedeuten kann.

Eine Limitation des CCI liegt in dessen Entwicklung im Jahre 1984. Erkrankungen, die in den 80er Jahren eine signifikant schlechtere Prognose bedeutet haben, können durch den medizinischen Fortschritt der letzten Jahre an Bedeutung verloren haben. So ist beispielsweise AIDS im Original-CCI mit sechs Punkten gewichtet und damit gleich mit einem metastasierten Malignom die schwerwiegendste Diagnose. Durch die heutzutage verfügbare antiretrovirale Therapie ist das Vollbild der HIV-Erkrankung AIDS jedoch effektiv verhinderbar [Yoshimura 2017]. Die Entwicklung von neueren Indices ist oft mit Akzeptanzschwierigkeiten behaftet, da bereits validierte Indices vorliegen. Wissenschaftler sind eher geneigt, zum bereits validierten Index zu greifen, weil für eine erfolgreiche Publikation wiederum ein Index mit hoher Validation wichtig ist. Es ist in der vorliegenden Promotionsarbeit der anhand eines großen, internationalen Patientenkollektivs 2011 aktualisierte Quan-CCI angewendet worden, um die Problematik der mangelnden Aktualität zu adressieren.

Eine weitere Schwäche des CCI liegt darin, dass dieser Komorbidität anhand des Gesamtüberlebens gewichtet. Der CCI ist bislang nicht im Zusammenhang mit Therapiecompliance eingesetzt worden, insbesondere nicht bei Patienten mit HNSCC. Die Entscheidung, den CCI trotzdem anzuwenden, ist wie folgt begründet: In der dieser

Promotionsarbeit vorangegangenen und inhaltlich vorgeschalteten Promotionsarbeit ist die Nichtanwendung einer Wichtung bzw. eines etablierten Scores als potenzielle Ursache für die ausgebliebene Signifikanz zwischen Komorbidität und Compliance diskutiert worden. Der CCI ist daher in dieser Promotionsarbeit verwendet worden, um etwaige Ungenauigkeit bei der Erfassung von Komorbidität ausschließen zu können. Darüber hinaus gibt es Evidenz dafür, dass der CCI auch für andere Zwecke eingesetzt werden kann: Jespersen und Mitarbeiter haben gezeigt, dass hohe CCI-Werte mit weniger aggressiver, konservativer Therapie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom assoziiert sind [Jespersen et al. 2015]. In Anbetracht dessen hat die Vermutung nahe gelegen, dass auch in einem Kollektiv von Patienten mit HNSCC hohe CCI-Werte mit deintensivierter Therapie oder verminderter Compliance assoziiert sind.

5.4.2 Quan CCI

Die Stärken des Quan-CCI entsprechen im Wesentlichen denen des Original-CCI, auf dem er aufbaut. Der Quan-CCI ist im Vergleich zum CCI noch simpler in der Anwendung, da fünf der im Original 19 Items mit null Punkten gewichtet und damit aus dem Index gestrichen worden sind. Der Quan-CCI wurde 2011 anhand eines 55.929 Patienten großen, internationalen Kollektivs entwickelt und wurde seitdem ebenfalls vielfach validiert [Beyrer et al. 2021]. Damit ergibt sich eine gute Balance zwischen Aktualität und Validierung.

Die Schwäche des Quan-CCI ist wiederum analog zum Original-CCI die Wichtung von Komorbidität anhand der Mortalität.

5.4.3 CCI plus

Bei Auswertung der Patientenakten ist erkannt worden, dass zwei häufige Diagnosen nicht im CCI repräsentiert sind: Die arterielle Hypertonie und Herzrhythmusstörungen sind unter den Erkrankungen des CCI nicht aufgeführt, da sie nicht mit erhöhter 1-Jahres-Mortalität assoziiert ist. Diese Erkrankungen stellen jedoch ohne adäquate langfristige Therapie wichtige Risikofaktoren für schwerwiegende kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen dar (z. B. Herzinsuffizienz, Schlaganfall) [Virani et al. 2020]. Die langfristige Therapiecompliance bei der Behandlung der o. g. Erkrankungen ist darüber hinaus eingeschränkt [Kulkarni et al. 2021]. Die Rate von Non-Compliance, d. h. der Nichteinnahme von mindestens einer verschriebenen Blutdruckmedikation, liegt in der genannten Studie bei 40%. Die o. g. Diagnosen können für die Patienten eine zusätzliche Belastung darstellen, auch wenn sie keinerlei Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität haben. Zusätzliche Arzt- und

Krankenhausbesuche, Polypharmakotherapie und Komplikationen der o. g. Erkrankungen können durchaus die Compliance der Patienten negativ beeinflussen. Die Diagnosen arterielle Hypertonie und Herzrhythmusstörungen wurden daher in den eigenen Index „CCI plus“ aufgenommen, um sicherzugehen, dass Komorbidität nicht durch den original CCI und den Quan-CCI unterschätzt wird.

Die Schwäche des CCI plus liegt darin, dass es sich hierbei um eine Adaptation ohne Validierung handelt. Diese Schwäche ist aus dem o. g. Grund in Kauf genommen worden, um eine Unterschätzung von Komorbidität zu vermeiden. Es erschien sinnvoll, für diesen Zweck einen den anderen Indices möglichst ähnlichen zu benutzen. Hieraus hat sich der CCI plus ergeben.

5.4.4 ACE – 27

Beim Adult Comorbidity Evaluation – 27 handelt es sich um einen häufig benutzten Index mit reichlich Validation. Der Index ist 1999 erschienen und wurde anhand eines HNSCC-Patientenkollektivs entwickelt.

Problematisch am ACE – 27 ist die Tatsache, dass für die Anwendung zahlreiche detaillierte Befunde notwendig sind. Aus bereits genannten Gründen ist der Index daher ungeeignet für retrospektive Studien.

5.5 Stärken und Limitation der vorliegenden Promotionsarbeit

Die Stärken der vorliegenden Untersuchung liegen zum einen in der großen Patientengruppe von 643 Patienten, welches zur statistischen Aussagekraft der Analysen beiträgt. Die Anwendung von unterschiedlichen Versionen des CCI ist eine weitere Stärke: Es sind der originale CCI (mit der längsten Validation), der Quan CCI (bei dem weniger Krankheiten erfasst sind als im Original), sowie eine eigene Modifikation (bei der mehr Krankheiten erfasst sind) zum Einsatz gekommen. Hierdurch ist sichergestellt worden, dass Komorbidität weder über- noch unterschätzt wird. Die große Sorgfalt bei der Durchsicht der Patientenakten und der Anwendung der Indices stellt eine weitere Stärke dar.

Die wesentliche Limitation der vorliegenden Studie liegt darin, dass es sich um eine retrospektive Arbeit handelt. Dies bedeutet weiter, dass die Validität der Datenquelle, die Patientenakte, eingeschränkt sein kann. Diese potentiell mangelhafte Validität kann einerseits

durch den Arzt bedingt sein, wie unvollständige Anamneseerhebung und Dokumentationsfehler. Andererseits stellt auch der Patient eine Quelle von möglichem Informationsverlust dar, z. B. durch Nichtangeben von Vorerkrankungen oder durch mangelnde Ehrlichkeit bei der Noxen-Anamnese. Es ist dennoch vor dem Hintergrund der hohen Fallzahl von einer recht robusten Analyse auszugehen, da eben nicht nur auf die Akten, sondern auch auf ärztliche Dokumente wie Arztbriefe und Befunde zurückgegriffen worden ist.

5.6 Abschließende Beantwortung der Fragestellung

- 1) Ist ein Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und Komorbidität bzw. Multimorbidität nachweisbar?

Ja, es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und Komorbidität ($p < 0,001$).

- 2) Wirkt sich Komorbidität bzw. Multimorbidität auf die Therapie aus?

Nein, Indikationsstellung und Therapieerfüllung wird nicht von Komorbidität signifikant beeinflusst.

- 3) Ist der komorbide Patient compliant gegenüber der indizierten Therapie oder gibt es vermehrt Abbrecher? Stimmt die tatsächliche Therapie mit der initial indizierten Dosis überein?

Es existiert in der vorliegenden Untersuchungsgruppe keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Komorbidität und der Erfüllung der indizierten Therapie bzw. Therapieabbrüchen. Der komorbide Patient erreicht die indizierte Therapiedosis ebenso häufig wie der nicht-komorbide Patient.

- 4) Worin liegen die Stärken und Limitationen des CCI und dessen Abwandlungen? Ist der CCI ein geeignetes Messinstrument für die Abschätzung von Komorbidität bei Patientengruppen wie dem hiesigen?

Der CCI und seine Abwandlungen sind benutzerfreundliche Instrumente zur Wichtung von Komorbidität mit zahlreichen Validierungen. Die mangelnde Aktualität des Original-CCI ist durch die Anwendung des artgleichen, modernisierten Quan-CCI adressiert worden. Problematisch am CCI ist, dass dieser bislang nicht für die Abschätzung von Komorbidität und dessen potenzielle Auswirkung auf Compliance bei Patienten mit HNSCC angewendet wurde.

6. Zusammenfassung

Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches (engl. HNSCC) machen mit circa 835.000 Fällen pro Jahr weltweit etwa 6 % aller malignen Tumorerkrankungen aus. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt insgesamt circa 50 %, variiert jedoch stark abhängig von Lokalisation, TNM-Stadium und anderen Faktoren. Wesentliche Risikofaktoren für die Karzinogenese sind Tabak- und Alkoholkonsum sowie die Infektion der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes mit humanen Papillom- oder Epstein-Barr-Viren. Die Diagnostik umfasst neben der Anamnese die HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung und die B-Sonographie der lateralen Halsweichteile mit ggf. Gewinnung einer Feinnadelaspirationszytologie von malignitätssuspekten Nodi bzw. Raumforderungen. Abhängig vom klinischen Tumorstadium wird die Diagnostik durch eine Bildgebung des Primärtumors und der Lymphabflusswege sowie eine Panendoskopie des oberen Aerodigestivtraktes mit Probeexzision zur histologischen Sicherung vervollständigt. Hauptsäulen der Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches sind die Chirurgie von Primarius und lokoregionärem Lymphabfluss, Radiotherapie und Radiochemotherapie. Eine Radio(chemo)therapie wird entweder primär (ohne vorangegangene Operation) oder adjuvant (nach Operation) durchgeführt.

In einer vorangegangenen und dieser Arbeit inhaltlich vorgeschalteten Promotionsarbeit sind die Zusammenhänge zwischen Tabakkonsum, Komorbidität und Therapiecompliance anhand einer Patientengruppe von 643 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches untersucht worden. Hierbei sind unter den o. g. Variablen keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet worden. Die Nichtanwendung eines validierten Komorbiditäts-Index ist als mögliche Ursache für die mangelnde Signifikanz eruiert worden.

Die vorliegende Promotionsarbeit hat mit der Übertragung der Daten in Komorbiditäts-Indices zur erneuten Auswertung an der vorangegangenen Promotionsarbeit angeknüpft. Der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) ist hierfür aufgrund der zahlreichen Validierungen und guten Anwendbarkeit bei retrospektiven Studien ausgewählt worden. Die Übertragung der vorliegenden Komorbiditäten in den Charlson Komorbiditäts-Index hat keinerlei Zusammenhänge zwischen Komorbidität und Therapiecompliance aufgezeigt. 85,5 % der Patienten des vorliegenden Kollektivs haben die initial indizierte Dosis der Radio(chemo)therapie erreicht und nur 4,4 % der Patienten haben ihre Therapie – unabhängig von ihrem Tabakkonsum oder Komorbidität – vorzeitig beendet. Insgesamt ist die Therapiecompliance also sehr hoch. Auch die Anwendung des Quan-CCI und einer eigenen

Modifikation des CCI haben keine Signifikanz zwischen den untersuchten Variablen aufgezeigt. Dies ist der Anlass für eine Literaturrecherche und kritischen Auseinandersetzung mit Komorbiditäts-Indices gewesen.

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) wurde 1987 veröffentlicht ist ein benutzerfreundliches Messinstrument zur Erfassung und Wichtung von Komorbidität. Neben seiner guten Anwendbarkeit bei retrospektiven Untersuchungen sprechen zahlreiche Validierungen in der Literatur für diesen Index. Die Problematik der mangelnden Aktualität behebt der Quan-CCI. Bei diesem artgleichen und ebenfalls vielfach validierten Index sind die Wichtungen der verschiedenen Diagnosen 2011 anhand eines großen, internationalen Patientenkollektivs erneuert worden. Bei der Auswertung der Verlaufsakten ist erkannt worden, dass zwei häufige Diagnosen in den beiden o. g. Indices nicht repräsentiert sind: die arterielle Hypertonie und Herzrhythmusstörungen. In einer eigenen Modifikation des CCI, dem CCI plus, sind diese beiden Diagnosen berücksichtigt worden, um eine Unterschätzung von Komorbidität durch den originären CCI und den Quan-CCI auszuschließen.

Erst durch diese Arbeit kann es als gesichert angesehen werden, dass Komorbidität keinerlei Einfluss auf Therapiecompliance bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereichs hat. Die Erkenntnis, dass Multimorbidität *nicht* zu einer verminderten Compliance führt, ist für die behandelnden Ärzte von hoher Bedeutung: Man darf sich also nicht von der Annahme leiten lassen, dass ein multimorbider Patient die Therapie abbrechen wird und deswegen bei der Therapieplanung niedrigere Dosierungen indizieren. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass auch ein multimorbider Patient die verordnete Dosis von Radio(chemo)therapie erfüllen wird.

7. Anhang

Charlson Komorbiditäts-Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
Chronische Lungenerkrankung ⁶	1	
Kollagenose ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
Tumorerkrankung ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3	
metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem

Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen

⁵ Patienten mit chronisch kognitivem Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematoses, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

¹⁴ akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

Quan Komorbiditäts-Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt	0	
Herzinsuffizienz	2	
periphere arterielle Verschlusskrankheit	0	
cerebrovaskuläre Erkrankung	0	
Demenz	2	
Chronische Lungenerkrankung	1	
Kollagenose / rheumatische Erkrankung	1	
Ulkuskrankheit	0	
Leichte Lebererkrankung	2	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	0	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	1	
Hemiplegie oder Paraplegie	2	
Nierenerkrankung	1	
Tumorerkrankung (inkl. Leukämie und Lymphom)	2	
mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	4	
metastasierter solider Tumor	6	
AIDS / HIV	4	
Summe	24	

8. Abkürzungsverzeichnis

HNSCC	Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches, engl. head neck squamous cell carcinoma
HPV	Humane Papillomviren
py	Packungsjahre, engl. pack years
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
ACE – 27	Adult Comorbidity Evaluation 27
CCI	Charlson Comorbidity-Index
KIS	klinikinternes Informations-System
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
gy	Gray
KOF	Körperoberfläche
PCR	Polymerase Chain Reaction
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
TNM	Tumor, Nodus, Metastase

9. Literaturverzeichnis:

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):24-35.

Astrup GL, Rustøen T, Hofsvø K, Gran JM, Bjordal K. Symptom burden and patient characteristics: Association with quality of life in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2017 Oct;39(10):2114-2126.

Báez A. Genetic and environmental factors in head and neck cancer genesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2008 Apr-Jun;26(2):174-200.

Beyrer J, Manjeliévská J, Bonafede M, Lenhart G, Nolot S, Haldane D, Johnston J. Validation of an International Classification of Disease, 10th revision coding adaptation for the Charlson Comorbidity Index in United States healthcare claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 May;30(5):582-593.

Boeckmann M, Kotz D, Shahab L, Brown J, Kastaun S. German Public Support for Tobacco Control Policy Measures: Results from the German Study on Tobacco Use (DEBRA), a Representative National Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Apr 7;15(4):696.

Bøje CR, Dalton SO, Grønborg TK, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, Johansen J, Andersen LJ, Overgaard J. 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*. 2013 Feb;52(2):285-93.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* 2018; 68:394–424

Buffart LM, de Bree R, Altena M, van der Werff S, Drossaert CHC, Speksnijder CM, van den Brekel MW, Jager-Wittenaar H, Aaronson NK, Stuiver MM. Demographic, clinical, lifestyle-

related, and social-cognitive correlates of physical activity in head and neck cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2018 May;26(5):1447-1456.

Centers for Disease Control and Prevention: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/index.htm (10.07.2021, 12:22 Uhr)

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

Charlson M, Wells MT, Ullman R, King F, Shmukler C. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One*. 2014 Dec 3;9(12)

Dalianis T, Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, Ahrlund-Richter S, Marklund L, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Lindholm J, Sparén P, Ye W, Dahlstrand H, Munck-Wikland E. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 125(2):362-6.

Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung Nr. N 003 vom 18. Januar 2021: Absatz von Feinschnitt und Pfeifentabak während der Corona-Krise deutlich gestiegen: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/01/PD21_N003_799.html (22.03.2021, 11:18 Uhr)

Fazel A, Quabius ES, Fabian A, Schleicher T, Kress K, Laudien M, Huber K, Herzog A, Gonzales Donate M, Hoffmann M. The Influence of Smoking and Co-morbidity on Dose Achievement in Primary or Adjuvant Radio(Chemo)Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Front Oncol*. 2020 Mar 24;10:398.

Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, Jordan RCK, Zhao W, Sturgis EM, Burtness B, Ridge JA, Ringash J, Galvin J, Yao M, Koyfman SA, Blakaj DM, Razaq MA, Colevas AD, Beitler JJ, Jones CU, Dunlap NE, Seaward SA, Spencer S, Galloway TJ, Phan J, Dignam JJ, Le QT. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human

papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):40-50

GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (06.07.2021, 19:48 Uhr)

Hoffmann M, Quabius ES. Relevance of Human Papillomaviruses in Head and Neck Cancer- What Remains in 2021 from a Clinician's Point of View? *Viruses*. 2021 Jun 18;13(6):1173.

Hoffmann M, Quabius ES, Fabian A, Laudien M, Ambrosch P. The interaction of smoking habit, SLPI and AnxA2 in HPV associated head and neck and other cancers. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100299.

Hoffmann M, Tribius S, Quabius ES, Henry H, Pfannenschmidt S, Burkhardt C, Görögh T, Halec G, Hoffmann AS, Kahn T, Röcken C, Haag J, Waterboer T, Schmitt M. HPV DNA, E6*I-mRNA expression and p16INK4A immunohistochemistry in head and neck cancer - how valid is p16INK4A as surrogate marker? *Cancer Lett*. 2012 Oct 1;323(1):88-96.

Quabius ES, Haag J, Kühnel A, Henry H, Hoffmann AS, Görögh T, Hedderich J, Evert M, Beule AG, Maune S, Knecht R, Óvári A, Durisin M, Hoppe F, Tribius S, Röcken C, Ambrosch P, Hoffmann M. Geographical and anatomical influences on human papillomavirus prevalence diversity in head and neck squamous cell carcinoma in Germany. *Int J Oncol*. 2015 Jan;46(1):414-22.

Hoffmann M, Quabius ES, Tribius S, Gebhardt S, Görögh T, Hedderich J, Huber K, Dunst J, Ambrosch P. Influence of HPV-status on survival of patients with tonsillar carcinomas (TSCC) treated by CO₂-laser surgery plus risk adapted therapy - A 10 year retrospective single centre study. *Cancer Lett*. 2018 Jan 28;413:59-68.

Hoffmann M, Tribius S. HPV and Oropharyngeal Cancer in the Eighth Edition of the TNM Classification: Pitfalls in Practice. *Transl Oncol*. 2019 Aug;12(8):1108-1112.

Hoffmann M, Kahn T, Mahnke CG, Goeroegh T, Lippert BM, Werner JA. 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 Otolaryngol.* 1998 Jan;118(1):138-44.

Jéhannin-Ligier K, Belot A, Guizard AV, Bossard N, Launoy G, Uhry Z; FRANCIM network. Incidence trends for potentially human papillomavirus-related and -unrelated head and neck cancers in France using population-based cancer registries data: 1980-2012. *Int J Cancer.* 2017 May 1;140(9):2032-2039.

Jespersen CG, Nørgaard M, Jacobsen JB, Borre M. Patient comorbidity is associated with conservative treatment of localized prostate cancer. *Scand J Urol.* 2015;49(5):366-70.

Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013 Jan 24;368(4):341-50.

Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006 May 10;24(14):2137-50.

Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Eckel HE, Pfister HJ, Fuchs PG. Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity? *Med Microbiol Immunol.* 2003 Aug;192(3):129-32.

Kotz D, Böckmann M, Kastaun S. The Use of Tobacco, E-Cigarettes, and Methods to Quit Smoking in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Apr 6;115(14):235-242.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb;14(2):467-75.

Kuhlin B, Kramer B, Nefas V, Rotter N, Aderhold C. Indicators for secondary carcinoma in head and neck cancer patients following curative therapy: A retrospective clinical study. *Mol Clin Oncol.* 2020 May;12(5):403-410.

Kulkarni S, Rao R, Goodman JDH, Connolly K, O'Shaughnessy KM. Nonadherence to antihypertensive medications amongst patients with uncontrolled hypertension: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 9;100(14):e24654.

Lim JH, Cheon SH. Analysis of variation in length of stay (LOS) after ischemic and hemorrhagic stroke using the Charlson Comorbidity Index (CCI). *J Phys Ther Sci*. 2015 Mar;27(3):799-803.

Maihoefer C, Schüttrumpf L, Macht C, Pflugradt U, Hess J, Schneider L, Woischke C, Walch A, Baumeister P, Kirchner T, Zitzelsberger H, Belka C, Ganswindt U. Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck - clinical results from the cohort of the clinical cooperation group "Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer". *Radiat Oncol*. 2018 Jul 3;13(1):123.

Mariz BALA, Kowalski LP, William WN Jr, de Castro G Jr, Chaves ALF, Santos M, de Oliveira TB, Araújo ALD, Normando AGC, Ribeiro ACP, Brandão TB, Vargas PA, Lopes MA, Santos-Silva AR; Latin American Cooperative Oncology Group - Brazilian Group of Head and Neck Cancer. Global prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma following the ASCO guidelines: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Dec;156:103116.

Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, Dalby M, Mistry P, Sen M, O'Toole L, Al Booz H, Dyker K, Moleron R, Whitaker S, Brennan S, Cook A, Griffin M, Aynsley E, Rolles M, De Winton E, Chan A, Srinivasan D, Nixon I, Grumett J, Leemans CR, Buter J, Henderson J, Harrington K, McConkey C, Gray A, Dunn J; De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):51-60.

O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, Lee N, Riaz N, Pei X, Koyfman SA, Adelstein D, Burkey BB, Friborg J, Kristensen CA, Gothelf AB, Hoebbers F, Kremer B, Speel EJ, Bowles DW, Raben D, Karam SD, Yu E, Xu W. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International

Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):440-451.

Piccirillo JF, Creech CM, Zequeira R, Anderson S, Johnston AS. Inclusion of comorbidity into oncology data registries. *J Reg Manag.* 1999; Vol 26, No 2.

Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011 Mar 15;173(6):676-82.

Schleicher T (2018): Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und Komorbidität und Therapiedosisreduktion oder Therapieabbruch der laufenden Therapie bei 643 Patient*innen mit Kopf-Halskarzinomen (HNSCC)

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 Jun 1;142(6):568-75.

Theissing J, Rettinger G, Werner JA, Hoppe F, Rudack C (2006): HNO-Operationslehre. Mit allen wichtigen Eingriffen. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Mar 3;141(9):e139-e596.

Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993 Jan 21;328(3):184-94.

Yoshimura K. Current status of HIV/AIDS in the ART era. *J Infect Chemother.* 2017 Jan;23(1):12-16.

10. Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Petra Ambrosch für die außerordentlich guten Arbeitsbedingungen und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie im Universitätsklinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Markus Hoffmann. Mit dieser Promotionsarbeit hat mir Prof. Hoffmann den Einstieg ins wissenschaftliche Arbeiten und die hochinteressante Kopf-Hals-Onkologie ermöglicht. Ich bedanke mich für die zeitnahen und konstruktiven Rückmeldungen bei der Erstellung meiner Arbeit. Ich sehe Prof. Hoffmann nicht nur als Mentor, sondern auch als guten Freund, dessen Unterstützung im entscheidenden Moment ich nie vergessen werde.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Frau Dr. med. Elgar Susanne Quabius für die unentbehrliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Ein großer Dank geht an meine Eltern, Heidi und Hubert, die mir durch ihre immaterielle und finanzielle Unterstützung die Unterfangen Studium und Promotion ermöglicht haben und mir beide als Vorbilder dienen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner geliebten Kathrin bedanken, für ihre Sorgfalt bei den Korrekturlesungen und alle weitere Unterstützung bei dieser Arbeit.

11. 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

Konstantin Kress