

**Analyse von Risikofaktoren für Funktionseinschränkungen nach
Therapie des Oropharynxkarzinoms**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des
Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Ayman Bushnak

aus Aleppo, Syrien

Gießen 2023

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Halschirurgie und plastische
Operationen des Universitätsklinikums Gießen & Marburg, Standort Gießen

des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität
Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Wittekindt

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Howaldt

Tag der Disputation: 27.09.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ätiologie.....	1
1.2	Anatomie.....	1
1.3	Epidemiologie.....	1
1.4	Das Humane Papillomvirus.....	2
1.5	Tumorstadien.....	3
1.6	Die Tracheotomie.....	7
1.6.1	Definition und Indikation.....	7
1.6.2	Auswirkung auf die Lebensqualität.....	7
1.7	Die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG).....	8
1.7.1	Indikation.....	8
1.7.2	Impakt der PEG auf die Lebensqualität.....	8
1.7.3	Literaturrecherche zum funktionellen Outcome.....	8
1.8	Therapie und Prognose.....	11
2	Zielsetzung der Arbeit	12
3	Patienten und Methoden	13
3.1	Ethikvotum.....	13
3.2	Studienkollektiv.....	13
3.3	Studiendesign.....	15
3.4	Datenquellen und Datenextraktion.....	15
3.4.1	Erläuterung zu den Tumordaten.....	19
3.5	Datenanalyse und statistische Auswertung.....	21
4	Ergebnisse	26
4.1	Deskriptive Statistik.....	26
4.2	Vergleichende Statistik der PEG- und Tracheostomiegruppen.....	29
4.3	CHAID-Algorithmus.....	40
4.4	Überlebenszeitanalyse.....	46
4.5	Cox-Regression.....	52
5	Diskussion	54
5.1	Rekapitulation der Ergebnisse.....	54
5.2	Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung vorhandener Evidenz.....	55
5.3	Stärken und Limitationen der Studie.....	67

6	Zusammenfassung.....	69
6.1	Conclusion.....	71
7	Abbildungsverzeichnis	72
8	Tabellenverzeichnis	73
9	Literaturverzeichnis	74
10	Ehrenwörtliche Erklärung.....	85
11	Danksagung.....	86

1 Einleitung

1.1 Ätiologie

Plattenepithelkarzinome des Oropharynx (englisch: *oropharyngeal squamous cell carcinoma*/ OPSCC) war früher hauptsächlich mit dem Konsum von Noxen, in erster Linie Tabak und Alkohol assoziiert (Ang et al., 2010; Herrero et al., 2003; Rietbergen et al., 2013). Ein weiterer Risikofaktor ist eine vorausgegangene Infektion mit onkogenen humanen Papillomaviren (HPV) (Gillison, Chaturvedi, Anderson, & Fakhry, 2015). Basiert auf diesem Faktor können die OPSCC in zwei Entitäten eingeteilt werden: HPV-assoziierte und HPV-negative OPSCC.

1.2 Anatomie

Der Pharynx ist der Teil der Atem- und Schluckwege, der dorsal der Nasenhöhle und der Mundhöhle liegt. Vertikal ist er zwischen der Schädelbasis und dem Larynx. Der Pharynx wird in 3 Etagen gegliedert. Die anatomischen Grenzen des Oropharynx sind:

- Vorderwand: gebildet durch den Zungengrund
- Hinterwand: bestehend aus der tiefen Halsfaszie (Fascia prävertebralis) auf Höhe der zweiten und dritten Halswirbel
- Seitenwand: gebildet durch den Arcus palatoglossus, Arcus palatopharyngeus und die Tonsillae palatinae
- Dach: besteht aus der Kante des Velum palatinum

1.3 Epidemiologie

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs werden weltweit als 6. häufigste Tumordiagnose gestellt (Agrawal et al., 2011).

Die Prävalenz der HPV-Assoziation bei Oropharynxkarzinomen wird in Deutschland zwischen 30 und 40% angegeben (Klussmann et al., 2004; Jens P. Klussmann et al.,

2009; C. Wittekindt, Wagner, Mayer, & Klussmann, 2012). Die Inzidenz von neudiagnostizierten OPSCC ist weltweit zunehmend (Chaturvedi et al., 2013). Auch in Deutschland zeigt sich die Rate der Oropharynxkarzinome steigend (Claus Wittekindt et al., 2019).

1.4 Das Humane Papillomvirus

HPV ist ein unbehülltes doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Papillomaviridae. Es wurden mehr als 150 Typen des HPV mit unterschiedlichem karzinogenem Potenzial identifiziert. (Halec et al., 2013). Die Ergebnisse der Studien über dieses Potenzial der verschiedenen Typen waren nicht immer konsent, es wurden aber viele Typen des HPV als „low-risk“ (Niedrigrisiko) und „high-risk“ (Hochrisiko) Varianten klassifiziert (Bouda et al., 2000).

Unter den high-risk Varianten werden die Typ 16 und Typ 18 genannt. Der HPV-16 Typ ist der dominant erkannte onkogene HPV-Typ in den HPV-positiven OPSCC und macht 86.7% der Fälle aus. Der HPV-18 Typ ist im Allgemeinen zweithäufigster onkogene Typ, wurde aber in bemerkbar wenigeren HPV-assoziierten Tumoren detektiert (2.6%) (Kreimer, Clifford, Boyle, & Franceschi, 2005).

HPV infiziert Basalzellen mehrschichtiger Epithelien nach einer Mikroabration. Die Infektion ist auch im Epithel der Tonsille und des Zungengrundes häufig, bedingt durch die einzigartige Struktur der Schleimhaut in den Krypten. Dies erklärt beispielsweise die höhere Inzidenz der HPV-induzierten Karzinome im Oropharynx verglichen mit der benachbarten Mundhöhlenschleimhaut. HPV-DNA kodiert zwei virale Onkoproteine (E6 und E7). Das Onkoprotein E6 führt zur Degradierung des tumor suppressor Proteins p53, somit wird die Apoptose von genmutierten Zellen verhindert. E7 führt durch den Verlust des Retinoblastoma suppressor Proteins (Rb) zur Beschleunigung des Zellzyklus. Der Verlust von Rb Protein resultiert auch in intrazellulärer Akkumulierung des Proteins p16 (Gillespie, Rubinchik, Hoel, & Sutkowski, 2009). Diese Akkumulation des p16 Proteins erlaubt eine einfache Detektion HPV getriebener Karzinome. HPV-negative und HPV-assoziierte OPSCC unterscheiden sich klinisch und molekularbiologisch deutlich voneinander. Der

wichtigste Unterschied ist: Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben (Klussmann, Preuss, & Speel, 2009).

1.5 Tumorstadien

Die in dieser Studie benutzte Einteilung ist die achte Auflage, die HPV-Assoziation der OPSCC mit p16-Überexpression berücksichtigt. Die beiden Tumorentitäten unterscheiden sich in der aktuellen Klassifikation sowohl in der TNM- als auch der UICC-Stadieneinteilung voneinander (Brierley, Gospodarowicz, & Wittekind, 2017; O'Sullivan B, 2015; Wittekind, 2013)

Tabelle 1: T-Klassifikation der p16-negativen Karzinome des Oropharynx oder oropharyngeale Karzinome ohne Durchführung einer p16-Immunhistochemie

T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genio- glossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoi- deus, harten Gaumen oder Unterkiefer
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus ptery- goideus, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 2: T-Klassifikation der p16-positiven Karzinome des Oropharynx oder oropharyngeale Karzinome mit einer immunhistochemisch nachgewiesenen p16-Überexpression

T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
T4	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genio- glossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen oder Unterkiefer, M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoi- deus, lateralen Nasopharynx, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis

Tabelle 3: N-Klassifikation der p16-negativen Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben: N2a: Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten; mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

N3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

Tabelle 4: N-Klassifikation der p16-positiven Oropharynxkarzinome

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastasen in kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Gemäß der internationalen Organisation „Union internationale contre le cancer“ (UICC) werden die Tumore anhand der verschiedenen TNM-Stadien in UICC-Stadien eingeteilt. In dieser Arbeit wurden die Tumoren gemäß der achten Version der TNM-Klassifikation in die UICC-Stadien 0 bis IVC eingeteilt (Stand 2017). Diese Einteilung unterscheidet zwischen p16-positiven und p16-negativen Tumoren. (Brierley et al., 2017).

Tabelle 5: UICC-Stadien der p16-negativen Oropharynxkarzinome

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVA	T4a	N0,	M0
	T1, T2, T3 T4a	N1 N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 6: UICC-Stadien der p16-positiven Oropharynxkarzinome

klinisch			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0, N1	M0
Stadium II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadium III	T1, T2, T3, T4	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

pathologisch			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0, N1	M0
Stadium II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0,N1	M0
Stadium III	T3, T4	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.6 Die Tracheotomie

1.6.1 Definition und Indikation

Auch Luftröhrenschnitt genannt, ist eine chirurgisch oder dilatativ angelegte Öffnung der Luftröhre durch die Weichteile des vorderen Halses. Die Tracheotomie dient in erster Linie der Sicherung der Atemwege oberhalb der Luftröhre, wie z.B. bei den Pharynx verengenden Schwellungen nach Tumortherapie. In bestimmten Fällen dient sie dem Schutz der unteren Atemwege (Lungen) vor Aspiration (hier wird diese Schutztracheotomie genannt).

1.6.2 Auswirkung auf die Lebensqualität

Eine angelegte Tracheotomie erfordert regelmäßige, in der ersten Zeit intensive Pflege, v.a. Inhalationen und Absaugen des Trachealsekrets. Die Phonation ist nur mit speziellen Kanülen oder bei Entfernung der Trachealkanüle möglich. Selten klagt der Patient über erschwertes Schlucken bei liegender Kanüle, wobei ein Einfluss der Trachealkanüle auf den Schluckakt nicht belegt werden kann (Kang, Choi, Yun, Kim, & Ryu, 2012).

1.7 Die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)

1.7.1 Indikation

Bei persistierender oder langzeitiger Dysphagie wird eine gastrale Sonde zur Gewährleistung der enteralen Ernährung indiziert. Für eine sichere Lage der Ernährungssonde, und besonderes bei Patienten mit Tumoren im Pharynx, bietet sich die perkutane endoskopische Gastrostomie, die den Rachen und Speiseröhre umgeht.

1.7.2 Impact der PEG auf die Lebensqualität

Bei kompletter Abhängigkeit von der Sondenernährung ist der Genuss an Nahrungsaufnahme verloren. Soziale Aspekte werden dadurch auch beeinträchtigt, wenn gemeinsames Essen unmöglich wird. Es können Komplikationen während der Versorgung entstehen, wie Diarrhoe, Übelkeit, Infektionen, Dislokation oder Defekte der Magensonde.

1.7.3 Literaturrecherche zum funktionellen Outcome

Es gibt einige Studien, die das funktionelle Outcome bei Oropharynxkarzinomen untersuchten. Nur wenige haben den Einfluss verschiedener Risikofaktoren und Therapiemodalitäten auf das langzeitige funktionelle Outcome in einem großen Kollektiv festgestellt. Die Ergebnisse sind auch teilweise diskrepant.

Aufgrund der Heterogenität der vorhandenen Studien, kann nicht ausreichend hinsichtlich des funktionellen Outcome zwischen der Chirurgie und der primären Radiochemotherapie verglichen werden. Dies ist insbesondere relevant beim aktuellen Trend der Forschung, eine Therapiedeseskalierung bei HPV-positiven Tumoren zu untersuchen.

Autor	n	Faktoren/Design	Aussage
Van Abel et al. (2019)	267	Transoral robotic Surgery (TORS) bei HPV+ Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • Tracheostoma-Notwendigkeit bei bilateraler Lymphknotenmetastasierung, Zungengrundlokalisation und fortgeschrittenem Tumor • Geringe langzeitige PEG-Dependence im gesamten Kohort
Kumar et al. (2016)	296	T-Status, operativer Zugang	<ul style="list-style-type: none"> • T3-T4 und transzervikaler OP-Zugang sind mit höherer Wahrscheinlichkeit für PEG-Dependence, unabhängig vom HPV-Status
Setton et al. (2015)	2315	Definitive Radiochemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Hohes Alter (>65J) und Nikotinabusus sind Risikofaktoren für langzeitige PEG-Dependence
Gupta et al. (2009)	386	Tumorresektion in Oropharynx oder Mundhöhle	<ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittener Tumor, bilaterale Neck Dissection, Rekonstruktion mit sperrigem Hautlappen, hohes Alter (>65J), Hemi- oder zentrale Mandibulektomie, vorbelastete Lunge und Zustand nach Radiatio im Hals sind Prädiktoren für Tracheotomy-Notwendigkeit
Skoner et al. (2003)	20	Pharynxteilresektion und Rekonstruktion mit freiem Hautlappen	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten mit kurzzeitiger (<2 Wochen) Tracheotomie • PEG-Dependence weniger wahrscheinlich bei jüngeren Patienten (<60J) und Tumoren an

			Tonsille/Gaumen
Shiley et al. (2006)	27	T-Status, definitive Radiochemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • PEG-Dependence wahrscheinlicher bei fortgeschrittenem Tumor und Zungengrundlokalisation.
Hutcherson et al. (2015)	(441)/12 Papers	Meta-Analyse von TORS Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Notwendigkeit für Tracheotomie bei TORS, unabhängig von adjuvanter Therapie • Dysphagie korreliert mit fortgeschrittenem Tumor, Zungengrundtumor und Baselinefunktion, unabhängig von Therapiemodalität
Feng et al. (2010)	73	Bilaterale Neck Dissection und definitive Radiochemotherapie, fortgeschrittenes AJCC-Stadium (III-IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitige PEG-Dependence nach Radiochemotherapie 12-31% • Prädiktoren sind Strahlendosis, Tumorgröße und Baselinefunktion
Colangelo et al. (1996)	68	Pharynxteilresektion	<ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie korreliert mit Tumorgröße bei T1-T2 und T4

In großen Reviews wird regelmäßig berichtet, dass Mangel an Standardisierung der Methodik besteht, wie Dysphagie nach Therapie der pharyngealen Tumoren gemessen und wie oft beobachtet wird. Die Evaluierung sollte auf objektiven und patientensubjektiven Instrumenten basiert sein (Mlynarek et al., 2008). Es wurde berichtet, dass die Beobachter-basierten Scoring-Systeme eine Tendenz zur Unterschätzung der Dysphagie der Patienten zeigen (Jensen, Bonde Jensen, &

Grau, 2006). Eine Dependence auf gastrale Sonde (PEG) kann die Dysphagie kumulativ spiegeln.

Das Risiko einer Tracheotomie in der Kopf- und Halschirurgie kann durch verschiedene Scoring-Systeme und Kriterien bewertet werden, aber die Daten spezifisch zu Patienten mit Oropharynxkarzinomen sind spärlich (Cameron, Corner, Diba, & Hankins, 2009; Kim, Kim, & Kim, 2014; Skoner et al., 2003). Kruse-Lösler et al. definierten die Tumorgröße und -lokalisierung als Hauptprädiktor für eine ungeplante Tracheostomie nach einer Resektion eines Oropharynxtumor, und (Kruse-Lösler, Langer, Reich, Joos, & Kleinheinz, 2005).

1.8 Therapie und Prognose

Die empfohlene kurative Therapie bei Oropharynxkarzinom hängt vorrangig von der Tumorgröße, -lokalisierung und Status der Metastasierung ab. Bei resektablen Tumoren kann eine Operation indiziert werden, und abhängig vom endgültigen, auf die histopathologischen Befunde basierten Stadium gegebenenfalls gefolgt von adjuvanter Therapie, die eine Radio- oder Radiochemotherapie sein kann. Für die Therapie fortgeschrittener, inoperabler Tumoren kann eine primäre Radiochemotherapie gewählt werden, wobei diese Therapiemodalität auch zur Reduktion der Tumorgröße für eine anschließende sanierende Tumoroperation eingesetzt werden kann (neoadjuvante Chemotherapie).

2 Zielsetzung der Arbeit

Das Oropharynxkarzinom kann durch Rauchen und Alkoholkonsum sowie Infektion mit Hochrisiko-Typen des Humanen Papillomavirus (HPV) ausgelöst werden. Viele heterogene Studien untersuchen den Erfolg verschiedener Therapiemodalitäten durch das Gesamtüberleben. Für den Patienten sind allerdings auch die Lebensqualität und das funktionelle Outcome von großer Wichtigkeit.

In dieser Arbeit werden Surrogat-Parameter für das funktionelle Outcome nach Therapie eines OPSCC untersucht. Das funktionelle Outcome wird an der Abhängigkeit vom Tracheostoma und vor der Sondennahrung gemessen.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung ob:

- eine Therapie funktionell überlegen ist
- eine HPV-Assoziation mit dem funktionellen outcome korreliert
- weitere Risiken für Funktionsverlust nach der Therapie aufgedeckt werden können

Die Fragestellungen:

- Kann anhand des HPV-Status eine spezifische Therapie empfohlen werden?
- Ist dies unabhängig vom Stadium der Erkrankung?
- Welche Faktoren machen einen Patienten mit Oropharynxkarzinom langfristig dysphag?
- Unter welchen Bedingungen ist eine Versorgung mit Tracheostoma oder PEG angebracht?

3 Patienten und Methoden

3.1 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (Votumnummer: AZ. 151/11). Alle eingeschlossenen Patienten in dieser retrospektiven Studie wurden über die Nutzung der Patientendaten für Studienzwecke aufgeklärt und haben die Einwilligung zur Studienteilnahme erteilt. In dieser Studie wurden die Empfehlungen der STROBE (strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) gefolgt. Die aktuellen Datenschutzrichtlinien wurden befolgt.

3.2 Studienkollektiv

Es wurde nach dem Patientenkollektiv im Krankenhaus-Informationssystem (KAOS) sowie im „Gießener Tumordokumentationssystem“ (GTDS) des Institutes für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität in Gießen (JLU Gießen) gesucht. Ins Studienkollektiv wurden Patienten eingeschlossen, die in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2017 wegen eines Oropharynxkarzinoms kurativ oder palliativ behandelt wurden. Die Patienten wurden mithilfe des Krankenhausinformationssystems in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde identifiziert. Eine sanierende Operation, eine definitive Radiotherapie mit oder ohne Chemotherapie sowie die Kombination von diesen beiden Modalitäten wurden als kurative Therapie definiert. Eine alleinige Chemotherapie wurde als palliative Therapie definiert. Hierbei wurden Patienten sowohl mit einem positiven-, als auch negativen HPV-Status eingeschlossen. Von dieser resultierenden Population wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen ein Tumorrezidiv oder eine synchrone Tumorerkrankung diagnostiziert wurde. Auch die Patienten, die wegen des sehr fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums eine erheblich kurze Überlebenszeit von weniger als 4 Wochen hatten, wurden ausgeschlossen, da in solchen Fällen das funktionelle langzeitige Outcome nicht messbar ist. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, wenn nicht genügend Daten zu dem Patientenfall vorhanden waren oder keine Patienteneinwilligung zur

Studienteilnahme dokumentiert war. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind in der Tabelle 7 dargestellt.

Des Weiteren wurde erfasst, ob der Patient im Lauf seiner Therapie oder danach eine Tracheotomie oder eine Ernährungssonde in Form einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) erhielt, wenn dies der Fall wäre, wurde der Zeitraum der Versorgung kalkuliert. Daten zum Geschlecht, Alter der Patienten, sowie zum Noxenkonsum (Alkohol und Tabak) wurden ebenfalls miterfasst. Anhand vorhandener Dokumentierung im Krankenhausinformationssystem wurde der Allgemeinzustand nach ECOG (Oken et al., 1982) eingeteilt.

Die Therapie wurde in kurative und palliative Therapie untergliedert. Eine alleinige Chemotherapie wurde als palliative Therapie definiert. Die kurative Therapie war eingeteilt in sanierende Operation oder definitive Radiatio mit oder ohne Chemotherapie sowie Operation mit adjuvanter Radiatio mit oder ohne Chemotherapie. Für die Analyse des Überlebens der Patienten wurden die aktualisierten Daten von 2018 im Krankenhaus-Informationssystem (KAOS, danach Meona) und GTDS verwendet.

Tabelle 7: Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. HPV: Humanes Papillomvirus.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Männer und Frauen ohne Altersbeschränkung	Tumorrezidiv
Diagnose eines Oropharynxkarzinoms (ICD Codes: C01, C05.1, C05.2, C09.0, C09.1, C09.9, C10.0, C10.2 sowie C10.3)	Synchrone Tumorerkrankung
Positiver oder negativer HPV-Status	Adenokarzinom oder Carcinoma in Situ
Kurative oder palliative Therapie des Oropharynxkarzinoms	Überlebenszeit unter 4 Wochen
Diagnose erfolgte zwischen 01.01.2005 und dem 31.12.2017	Fehlende Daten im Patienteninformationssystem oder fehlende Patienteneinwilligung

3.3 Studiendesign

Es wurde ein retrospektives Studiendesign (retrospektive Kohortenstudie) angewendet, um die Forschungsfragen zu behandeln. Die Studie befasste sich mit dem funktionellen Outcome nach den verschiedenen Therapiemodalitäten des Oropharynxkarzinoms in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Gießen. Für das funktionelle Outcome wurden die Notwendigkeit einer Tracheotomie im Beobachtungszeitraum, sowie der Einsatz einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) definiert. Hierbei wurde der Einfluss von relevanten klinisch-pathologischen Variablen (unabhängige Variablen) auf diese primären Studienoutcomes (abhängige Variablen) untersucht. Die Studienvariablen werden im Unterkapitel 4.4. erläutert. Die Auswahl der unabhängigen Variablen erfolgte durch eine Literaturrecherche und eine Besprechung innerhalb des Studienteams. Hierbei wurde recherchiert, welche Variablen einen potenziellen Einfluss auf die funktionellen Outcomes haben könnten. Die zur Verfügung stehenden Variablen waren jedoch durch die im Patienteninformationssystem aufgezeichneten Informationen, begrenzt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten keine anderen potenziell relevanten unabhängigen Variablen retrospektiv erhoben werden.

3.4 Datenquellen und Datenextraktion

Zunächst konnten Patienten mit Oropharynxkarzinomen gemäß der Diagnosecodes (C01, C05.1, C05.2, C09.0, C09.1, C09.9, C10.0, C10.2 sowie C10.3) zusammengetragen werden. Von Patienten mit Zustimmung und entsprechender Diagnose, im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2017, wurden 520 Patienten mit invasiven Plattenepithelkarzinomen in die Arbeit eingeschlossen. Anschließend wurden die Ausschlusskriterien auf diesen Datensatz angewendet. Es hat sich ein Kollektiv von 489 Patienten ergeben. Bei den final eingeschlossenen Patienten wurden die in der

Tabelle 8 gezeigten Variablen aus den Krankenakten extrahiert und in eine Excel-Tabelle übertragen. Die Übertragung erfolgte in pseudonymisierter Form, sodass

keine personenbezogenen Informationen in die Excel-Tabelle übertragen wurden. Um die Zuordnung für eine mögliche spätere Extraktion von fehlenden Daten sichern zu können, erhielt jeder Patientenfall eine einzigartige Studienidentifikationsnummer (ID). Das Vorgehen entsprach somit den von der Ethikkommission vorgegebenen Datenschutzbestimmungen. Um die Analyse mit dem Statistikprogramm zu ermöglichen, wurden kategoriale Variablen binär mithilfe eines Zahlencodes codiert. Hierfür wurde beispielsweise dem Geschlecht „Weiblich“ der Zahlencode „0“ zugeordnet und dem Geschlecht „Männlich“ der Zahlencode „1“. Für die Variable „Alter bei Diagnose“ wurde die Differenz zwischen dem Geburtsdatum und dem Datum, an dem die Diagnose erstellt wurde, errechnet. Für die Evaluation des Aktivitätszustandes wurde der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score extrahiert. ECOG verwendet zur Bewertung des Aktivitätszustandes einen 5-Punkte-Score und gilt als einfaches Instrument für die tägliche klinische Praxis (Oken et al., 1982). Die Einteilung in das TNM- und Union for International Cancer Control (UICC) Stadium basierte auf den vorliegenden histopathologischen und radiologischen Befunden und erfolgte nach den Kriterien des American Joint Committee of Cancer (AJCC) (Zanoni, Patel, & Shah, 2019). Hierbei wurde das pathologische TNM-Stadium (pTNM), wenn vorhanden, verwendet, ansonsten das klinische TNM-Stadium (cTNM). Aufgrund der steigenden Inzidenz von HPV-assoziierten oropharyngealen Karzinomen wurden neue Regeln für die Stadieneinteilung aufgestellt. Da die Patienten mit HPV-positivem OPSCC häufiger, ein jüngeres Alter und entsprechend meistens einen besseren ECOG-Wert sowie kleinere Tumore mit fortgeschrittener regionaler Metastasierung aufweisen, konnte die alte 7. Auflage der AJCC/UICC-Klassifikation ohne Berücksichtigung des HPV-Status nicht richtig zwischen den UICC-Stadien differenzieren. Die neue Klassifikation enthält Leitlinien für p16-Tests bei oropharyngealen Karzinomen, wobei eine diffuse p16-Färbung von $\geq 75\%$ und eine mäßige Färbeintensität als p16-Positivität und plausible HPV-bezogene Ätiologie eingestuft wird (Machczyński, Majchrzak, Niewinski, Marchlewska, & Golusiński, 2020). Die T-Kategorie bleibt bei beiden Entitäten des OPSCC gleich, mit einer Ausnahme dass die bei HPV-positiven Tumoren die Unterteilung der T4-Kategorie in 4a und 4b entfällt. Sowohl bei HPV-

assoziierten als auch bei HPV-negativen oropharyngealen Karzinomen ist T0 nicht mehr enthalten, sondern wurde einer neuen Kategorie („Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor“ bzw. cancer of unknown primary (CUP)) zugeordnet. Für die Tumorlokalisierung wurde eine kategoriale Variable mit 5 möglichen Werten definiert: Vorderwand (Zungengrund, Vallecula), Hinterwand (Dorsale Pharynxwand), Seitenwand (Tonsilla palatina, Fossa tonsillaris, Gaumenbögen), Dach (weicher Gaumen, Uvula) und mehrere Lokalisationen (bei lokal fortgeschrittenen Tumoren). Die Einteilung des einzelnen Falls erfolgt durch Zusammenschau der Information aus dem Operationsbericht der Panendoskopie, dem Aufnahmeeintrag im KOAS oder dem Computertomografie-Befund. Weiterhin wurden das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und das rezidivfreie Überleben anhand der aktualisierten Daten des Krankenhaus-Informationssystems (KAOS, danach Meona) sowie des GTDS vom Jahr 2018 errechnet.

Tabelle 8: Auflistung der Studienvariablen. Die Codierungen sind in der Spalte „Formel“ gezeigt. Diese dienen der Erleichterung der statistischen Analyse. ID: Patientenidentifikationsnummer; HPV: Humanes Papillomvirus; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; UICC8: Union for International Cancer Control Stadium (8. Auflage).

Variable	Variablentyp	Formel
<i>ID</i>	Nominal	-
<i>Alter bei Diagnose</i>	Metrisch	-
<i>Geschlecht</i>	Nominal	0 = weiblich 1 = männlich
<i>Lokalisation</i>	Nominal	1 = Vorderwand 2 = Seitenwand 3 = Hinterwand 4 = Dach 9 = multiple Lokalisationen
<i>HPV-Status</i>	Nominal	0 = negativ 1 = positiv

<i>Therapie</i>	Nominal	0 = Nur OP 1 = Nur Radiatio 2 = beide (OP und Radiatio)
<i>ECOG-Status</i>	Nominal	0 = normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich 2 = Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen 3 = Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden 4 = völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
<i>Diagnosedatum</i>	Metrisch	-
<i>TNM-Klassifikation</i>	Nominal	-
<i>UICC8-Klassifikation</i>	Nominal	-
<i>OP-Zugang</i>	Nominal	0 = transoral 1 = transzervikal 2 = kombiniert
<i>PEG</i>	Nominal	0 = Nein 1 = Ja
<i>Tracheostomie</i>	Nominal	0 = Nein 1 = Ja
<i>Tod eingetreten</i>	Nominal	0 = Nein 1 = Ja
<i>Sterbedatum</i>	Metrisch	-

Überlebenszeit Metrisch -

Rezidivfreies Überleben Metrisch -

Progressionsfreies Überleben Metrisch -

3.4.1 Erläuterung zu den Tumordaten

Das Diagnosedatum ist das Datum der Karzinom nachweisende Histopathologie. Als Therapiebeginn wurde der Tag der sanierenden Operation bzw. erster Tag der Radio-Chemotherapie genommen. Die Tumorklassifikation wurde eine Kategorisierung in 5 Lokalisationen gegliedert: Vorderwand, Hinterwand, Seitenwand, Dach und „mehrere Teile überlappend“. Die Information zur dieser Einteilung wurde dem Operationsbericht der Panendoskopie, Aufnahmeeintrag im Krankenhaussystem oder dem radiologischen Befund entnommen. Die *Kategorisierung der Tumorklassifikation* Tabelle 9 zeigt die anatomischen Strukturen, die einer jeweiligen Kategorie gehören:

Tabelle 9: Kategorisierung der Tumorklassifikation

Lokalisation	Anatomische Strukturen
Vorderwand	Zungengrund, Vallecula
Hinterwand	Dorsale Pharynxwand
Seitenwand	Tonsille palatina, Fossa tonsillaris, Gaumenbögen
Dach	Weichgamen, Uvula

Die Tumormasse wurde gemäß TNM-Klassifikation der UICC (achte Auflage) in T1-T4 untergegliedert, wie in der Tabelle 1 und Tabelle 2 beschrieben wurde.

3.5 Datenanalyse und statistische Auswertung

Nach der Erstellung der Excel-Tabelle erfolgte der Import des Datensets in das Statistikprogramm SPSS V. 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Daraufhin wurde zunächst eine strukturierte Datenbereinigung durchgeführt. Hierfür wurden fehlende Werte zunächst codiert und von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Anschließend erfolgten eine deskriptive Statistik und eine explorative Datenanalyse mit Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für die metrischen Variablen. Für kontinuierliche Variablen wurde entweder der Median und Interquartilsabstand oder der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet. Für kategoriale Variablen wurden die relative Häufigkeit (%) und die absolute Häufigkeit (n) errechnet. Hierbei wurden im Rahmen der explorativen Datenanalyse Box Plots, Kreisdiagramme und Balkendiagramme zur Illustration der metrischen und kategorialen Variablen erstellt. Die Box Plots der metrischen Variablen stellen den Median und die Interquartilsrange dar. Die Balkendiagramme und Kreisdiagramme stellen die relativen Häufigkeiten der kategorialen Variablen dar. Anschließend wurden paarweise statistische Vergleiche durchgeführt, um die Gruppe der Patienten mit und ohne PEG oder Tracheostomiebedarf zu vergleichen. Der Vergleich der Häufigkeiten unter Berücksichtigung des erwarteten Auftretens erfolgte unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder dem Fisher-Exakt-Test. Beide Tests werden verwendet, um festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den erwarteten Häufigkeiten und den beobachteten Häufigkeiten in einer oder mehreren Kategorien einer Kontingenztafel besteht. Zur Überprüfung der Normalverteilung kontinuierlicher Variablen wurde der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Die Varianzgleichheit wurde mithilfe des Levene-Tests untersucht. Der Vergleich der kontinuierlichen Variablen wurde dann je nach Stichprobenverteilung t-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur Evaluation des Einflusses der unabhängigen Studienvariablen auf die primären Studienoutcomes wurden logistische Regressionsmodelle erstellt. Die logistische Regressionsanalyse ist ein statistisches Verfahren zur Bewertung der Beziehung zwischen verschiedenen Prädiktorvariablen (entweder kategorisch oder kontinuierlich) und einem binären (dichotomen) Ergebnis. Univariable und multivariable logistische Regressionsmodelle wurden angewendet,

um Prädiktoren für die PEG- bzw. Tracheotomie-Notwendigkeit zu identifizieren. Zunächst wurden univariable logistische Regressionsanalysen mit den in der Studie erhobenen unabhängigen Variablen durchgeführt, um signifikante Prädiktoren zu identifizieren. Das multivariable Modell umfasste die Variablen, die nach univariabler Analyse als signifikante Risikofaktoren für die PEG- bzw. Tracheostomie-Notwendigkeit bestimmt wurden. Das Odds Ratio und die 95%-Konfidenzintervalle wurden für jede Variable herangezogen, um die Stärke ihres Einflusses auf die Vorhersage der PEG- bzw. Tracheotomie-Notwendigkeit zu bestimmen. Es wurden mehrere Risikovorhersagemodelle entwickelt, um Prädiktoren für das Auftreten der PEG- bzw. Tracheostomie-Notwendigkeit unter Berücksichtigung anderer unabhängigen Variablen („Confounder“) zu finden. Die Güte der Modelle wurde mit den sog. Pseudo-Bestimmtheitsmaßen evaluiert. Diese nehmen Werte von 0 bis 1 an. Bei einem hohen Wert erklären die unabhängigen Variablen die Zielvariable gut. Von den drei Maßen sollte am besten der Wert nach Nagelkerke angegeben werden. Der Grund dafür ist, dass das ursprünglich von Cox und Snell vorgeschlagene Maß, den Wert „1“ aus numerischen Gründen nicht erreichen kann. Deshalb schlug Nagelkerke ein alternatives Maß vor, bei dem die „1“ erreicht werden kann. Erst ab einem Wert von 0.5 kann man von einem sehr guten Modell sprechen (Nagelkerke, 1991).

Die Kaplan-Meier-Methode (KM) ist eine gängige Methode zur Analyse von „Time-to-Event“-Daten. Als Event zählt in unserer Studie der eintretende Tod des Patienten. Das „Überleben“ meint im Zusammenhang mit der KM-Methode somit das Nichtauftreten eines Events. Die KM-Überlebenskurve ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, in einer bestimmten Zeitspanne zu überleben, wobei die Zeit in kleinen Intervallen betrachtet wird (Stel, Dekker, Tripepi, Zoccali, & Jager, 2011). In unserer Studie entsprachen die Intervalle dem zeitlichen Verlauf (in Jahren), bis zu dem das Event eingetreten ist. Bei dieser Analyse werden drei Annahmen zugrunde gelegt (Bland & Altman, 1998). Erstens wird davon ausgegangen, dass Patienten, die zensiert werden, zu jedem Zeitpunkt die gleichen Überlebensaussichten haben wie diejenigen, die weiterverfolgt werden. Zweitens wird angenommen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten für früh und spät in die Studie aufgenommene

Patienten gleich sind. Drittens wird davon ausgegangen, dass das Ereignis zu dem definierten Zeitpunkt (daher zum Zeitpunkt des Kontaktverlustes) eintritt und nicht innerhalb eines nicht definierten Intervalls. Die geschätzte Überlebenszeit kann genauer berechnet werden, wenn die Person häufig in kürzeren Zeitabständen nachuntersucht werden kann, und zwar so kurz, wie es die Aufzeichnungsgenauigkeit zulässt, d. h. z. B. maximal einen Tag lang. Da in unserem Studiensetting der Tod das Event für die Überlebenszeitanalyse war, konnte somit von einem genauen Ereignisdatum ausgegangen werden und kurze Nachverfolgungsintervalle waren nicht nötig. Die KM-Schätzung wird auch als „Produkt-Grenzwert-Schätzer“ bezeichnet. Sie beinhaltet die Berechnung der Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt. Hierbei werden diese aufeinanderfolgenden Wahrscheinlichkeiten mit allen früher berechneten Wahrscheinlichkeiten multipliziert, um die endgültige Schätzung zu erhalten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers (S_t) wird mit der unten angegebenen Formel berechnet:

$$S_t = \frac{\text{Anzahl "überlebend" zum Studienstart} - \text{Anzahl "nicht überlebend" Gesamt}}{\text{Anzahl "überlebend" zum Studienstart}}$$

Für jedes Zeitintervall wird die Überlebenswahrscheinlichkeit als die Anzahl der überlebenden Probanden, geteilt durch die Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten („patient at risk“) berechnet. Probanden, die gestorben sind, aus der Studie ausgeschieden sind oder die Studie verlassen haben, werden nicht als „patient at risk“ gezählt, d.h., Probanden, die verloren gegangen sind, gelten als „zensiert“ und werden im Nenner nicht berücksichtigt. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bis zu diesem Zeitintervall wird durch Multiplikation aller Überlebenswahrscheinlichkeiten in allen Zeitintervallen vor diesem Zeitpunkt berechnet (Multiplikation der Wahrscheinlichkeit zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit).

Die Zeit „t“, für die der Wert die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit am Ende einer bestimmten Zeit 0.50 beträgt, wird als mediane Überlebenszeit bezeichnet. Die

erhaltenen Überlebenszeitkurven werden in unserer Studie in grafischer Form dargestellt. Die Kurve, die zwischen den geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten (auf der y-Achse) und der vergangenen Zeit nach Eintritt in die Studie (auf der x-Achse) aufgetragen wird, besteht aus horizontalen und vertikalen Linien. Die Überlebenskurve wird als Stufenfunktion dargestellt: Der Anteil der Überlebenden bleibt zwischen den Ereignissen unverändert, auch wenn es dazwischen einige zensierte Beobachtungen gibt. Weiterhin kann mit einer „table at risk“ die Anzahl der in Formel 1 gezeigten Parameter aufgelistet werden. So konnten wir in unserer Studie sowohl mithilfe der Kurven als auch mit der „table at risk“ einen deskriptiven Eindruck über die Eventraten in unserer Kohorte gewinnen.

Die KM-Methode ist geeignet, das Überleben der untersuchten Populationen zu erforschen und Unterschiede im Überleben zwischen Expositionsgruppen zu testen, z.B. mithilfe des Log-Rank-Tests (Stel et al., 2011). Außerdem erlaubt die KM-Methode die Darstellung von Überlebenskurven. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Exposition und klinischen Ergebnissen hat die KM-Methode jedoch die wichtige Einschränkung, dass sie keinen Effektschätzer und kein zugehöriges Konfidenzintervall (KI) zum Vergleich des Überlebens in verschiedenen Patientengruppen liefert.

Zu diesem Zweck haben wir in unserer Studie die Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalyse angewendet, die zu den genauesten semiparametrischen statistischen Verfahren gehört (Bewick, Cheek, & Ball, 2004). Ziel ist die Entwicklung eines Vorhersagemodells, das mehrere Parameter verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Events zu schätzen. In unserer Studie führten wir zunächst eine univariate Cox-Regressionsanalyse durch, indem wir den Zusammenhang zwischen den einzelnen unabhängigen Studienvariablen, des Instituts auf der einen Seite und dem Überleben auf der anderen Seite untersuchten. Ein $p < 0.05$ wurde als signifikant angesehen. Im nächsten Schritt erfolgte die Aufstellung eines Cox-Regressionsmodells, das alle unabhängigen Variablen der univariaten Cox-Regressionsanalyse enthielt, die signifikant waren. So konnten Zusammenhänge untersucht werden bei gleichzeitiger Berücksichtigung anderer Störvariablen.

Um die Faktoren zu untersuchen, die mit dem PEG oder dem Tracheostoma-Bedarf assoziiert waren, wurde der CHAID (Chi-Quadrat Automatic Interaction Detection) Algorithmus angewendet. CHAID ist eine Klassifizierungsmethode zur Erstellung von Entscheidungsbäumen unter Verwendung von Chi-Quadrat-Statistiken zur Ermittlung optimaler Aufteilungen. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wird verwendet, um festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den erwarteten Häufigkeiten und den beobachteten Häufigkeiten in einer oder mehreren Kategorien einer Kontingenztafel besteht. CHAID untersucht zunächst die Kreuztabellen zwischen den unabhängigen Variablen und der abhängigen Variable und testet mit einem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz. Wenn mehr als eine dieser Beziehungen statistisch signifikant ist, wählt CHAID die unabhängige Variable aus, die am signifikantesten ist (kleinster p-Wert). Wenn eine unabhängige Variable mehr als zwei Kategorien hat, werden diese verglichen und Kategorien, die keine Unterschiede im Ergebnis aufweisen, werden zusammengelegt. Dies geschieht durch sukzessives Zusammenführen des Kategorienpaares, das den geringsten signifikanten Unterschied aufweist. Dieser Prozess des Zusammenführens von Kategorien wird beendet, wenn sich alle verbleibenden Kategorien auf dem angegebenen Testniveau unterscheiden. Der CHAID-Algorithmus diente in unserer Studie dazu, Subgruppen zu finden, die eine unterschiedliche Prävalenz für den PEG- oder dem Tracheotomie-Bedarf aufwiesen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt $n = 489$ Patienten eingeschlossen und ausgewertet werden. Hiervon waren $n = 377$ (77.1 %) männlich und $n = 112$ (22.9 %) weiblich. Das mittlere Alter bei der Diagnose betrug 61.42 ± 9.53 Jahre und reichte von 36.9 bis 97.9 Jahre. Von den Patienten erhielten 86/489 (17.6 %) eine Operation, 182/489 (37.2 %) eine primäre Radio(chemo)therapie und 221/489 (45.2 %) erhielten sowohl eine Operation als auch eine Radiatio. Die Operation wurde bei 204/489 (41.7 %) Patienten durch einen transoralen Zugang durchgeführt. Die Anzahl der Patienten mit HPV-negativen Tumoren betrug 333/489 (69.1 %), während die der Patienten mit HPV-positiven Tumoren 156/489 (31.9 %) ausmachten. Der größte Teil der Tumore war in der Seitenwand lokalisiert (229/489; 46.8 %), gefolgt von der Vorderwand (146/489; 29.9 %) und dem Dach des Pharynx (60/489; 12.3 %). Gemäß der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation konnten die meisten Tumore der Kategorie T2 zugeordnet werden (151/489; 30.9 %), gefolgt von T4 (124/489; 25.4 %) und T1 (111/489; 22.7 %). In Bezug auf die lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung wiesen die meisten Patienten einen Befall entsprechend N1 auf (143/489 (29.2 %) oder keinen Befall im Sinne eines N0 (136/489; 27.8 %). Insgesamt wurde bei $n = 31$ Patienten eine Fernmetastasierung (M1) festgestellt, während $n = 453$ Patienten als M0 eingestuft wurden (bei $n = 5$ Patienten konnte keine Metastasierung evaluiert werden (Mx)). In Bezug auf das UICC-Stadium wurden 278/489 (56.9 %) der Patienten dem Stadium I-III zugeordnet und 211/489 (43.1 %) dem Stadium IV. Eine PEG wurde bei 115/489 (23.5 %) der Patienten eingesetzt, bei $n = 89$ von diesen Patienten lag die PEG über ein Jahr in situ. Eine Tracheostomie wurde bei 58/489 (11.9 %) der Patienten durchgeführt, in diesem Kollektiv war das Tracheostoma bei $n = 30$ Patienten über 1 Jahr notwendig. Die Evaluation des allgemeinen Leistungszustandes der Patienten ist in Tabelle 10 aufgeschlüsselt. Insgesamt 260/489 (53.2 %) der Patienten waren zum Studienende noch am Leben, während bei 229/489 (46.8 %) der Patienten das Ereignis (Tod) eintrat. Die deskriptive Statistik im finalen Datensatz ($n = 489$) ist in

Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 10: Darstellung des allgemeinen Leistungszustandes (ECOG) im finalen Datensatz (n = 489).

		Häufigkeit	Prozent
ECOG	normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	24	4.9
	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich	338	69.1
	Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	116	23.7
	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	11	2.2
	Total	489	100.0

Tabelle 11: Darstellung der deskriptiven Statistik im finalen Datensatz (n = 489).

Variable	n (% der Gesamtkohorte) / Mittelwert ± Standardabweichung
Geschlecht	
Frau	112 (22.9)
Mann	377 (77.1)
Alter bei Diagnose	61.42 ± 9.53
Lokalisation	
Vorderwand	146 (22.9)
Seitenwand	229 (46.8)
Hinterwand	18 (3.7)
Dach	60 (12.3)

<i>Mehrere Lokalisationen</i>	36 (7.4)
-------------------------------	----------

Höchstes T der TNM-Klassifikation

1	111 (22.7)
2	151 (30.9)
3	103 (21.1)
4	124 (25.4)

Höchstes N der TNM-Klassifikation

0	136 (27.8)
1	143 (29.2)
2	36 (7.4)
2a	24 (4.9)
2b	99 (20.2)
2c	39 (8.0)
3	12 (2.5)

Höchstes M der TNM-Klassifikation

0	136 (27.8)
1	143 (29.2)
x	36 (7.4)

UICC-Stadium

<i>I-III</i>	278 (56.9)
<i>IV</i>	211 (43.1)

Sanierende OP

<i>Ja</i>	307 (62.8)
<i>Nein</i>	182 (37.2)

OP-Zugang

<i>Nicht operiert</i>	182 (37.2)
<i>Transoral</i>	204 (41.7)

<i>Kombiniert transoral-transzervikal</i>	103 (21.1)
PEG	
<i>Ja</i>	115 (23.5)
<i>über 1 Jahr</i>	89
<i>Nein</i>	374 (76.5)
Tracheostoma	
<i>Ja</i>	58 (11.9)
<i>über 1 Jahr</i>	30
<i>Nein</i>	431 (88.1)
HPV-Status	
<i>Negativ</i>	333 (68.1)
<i>Positiv</i>	156 (31.9)

4.2 Vergleichende Statistik der PEG- und Tracheostomiegruppen

Eine vergleichende Statistik wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Studienvariablen sich in Bezug auf die PEG- und Tracheostomienotwendigkeit unterscheiden. Hinsichtlich der PEG-Notwendigkeit zeigte sich, dass weder das Alter noch das Geschlecht sich zwischen den Gruppen „PEG ja“ und „PEG nein“ signifikant unterschied. Es wurden hier aber signifikante Unterschiede durch die TNM-Klassifikation ($p < 0.001$), die UICC-Stadium-Kategorie ($p < 0.001$), die Variable „sanierende OP“ ($p < 0.001$), die Variable „OP-Zugang“ ($p < 0.001$), die Notwendigkeit einer Tracheostomie ($p < 0.001$) und den HPV-Status ($p = 0.008$) gefunden (Tabelle 12). Weiterhin ergab sich auch ein signifikanter Unterschied für die Variable „ECOG“ (Tabelle 13). Folglich haben sich die Häufigkeitsverteilungen innerhalb der genannten Variablen zwischen den beiden Gruppen „PEG ja“ und „PEG nein“ signifikant unterschieden.

Tabelle 12: Darstellung der vergleichenden Statistik für Patienten mit und ohne PEG (n = 489).

Variable	PEG ja	PEG nein	p-Wert
Geschlecht			0.163
Frau	32 (27.8)	80 (21.4)	
Mann	83 (72.2)	294 (78.6)	
Alter bei Diagnose			0.175
Lokalisation			<0.001 (***)
Vorderwand	45 (39.1)	101 (27.0)	
Seitenwand	41 (35.7)	188 (50.3)	
Hinterwand	11 (9.6)	7 (1.9)	
Dach	6 (5.2)	54 (14.4)	
Mehrere Lokalisationen	12 (10.4)	24 (6.4)	
Höchstes T der TNM-Klassifikation			<0.001 (***)
1	10 (8.7)	101 (27.0)	
2	19 (16.5)	132 (35.3)	
3	33 (28.7)	70 (18.7)	
4	53 (46.1)	71 (19.0)	
Höchstes N der TNM-Klassifikation			<0.001 (***)
0	22 (19.1)	114 (30.5)	
1	25 (21.7)	118 (31.6)	
2	10 (8.7)	26 (7.0)	
2a	13 (11.3)	11 (2.9)	
2b	27 (23.5)	72 (19.3)	
2c	15 (13.0)	24 (6.4)	

3	3 (2.6)	9 (2.4)	
Höchstes M der TNM-Klassifikation			0.006 (**)
0	99 (86.1)	354 (94.7)	
1	13 (11.3)	18 (4.8)	
x	3 (2.6)	2 (0.5)	
UICC-Stadium			<0.001 (***)
I-III	39 (33.9)	239 (63.9)	
IV	76 (66.1)	135 (36.1)	
Sanierende OP			<0.001 (***)
Ja	36 (31.3)	271 (72.5)	
Nein	79 (68.7)	103 (27.5)	
OP-Zugang			<0.001 (***)
Nicht operiert	79 (68.7)	103 (27.5)	
Transoral	12 (10.4)	192 (51.3)	
Kombiniert	24 (20.9)	79 (21.1)	
Tracheostoma			<0.001 (***)
Ja	43 (37.4)	15 (4.0)	
Nein	72 (62.6)	359 (96.0)	
HPV-Status			0.008 (**)
Negativ	90 (78.3)	243 (65.0)	
Positiv	25 (21.7)	131 (35.0)	

Tabelle 13: Darstellung der vergleichenden Statistik in Bezug auf die Variable ECOG für Patienten mit und ohne PEG (n = 489).

		PEG ja	PEG nein	p-Wert
ECOG	normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	2 (1.7)	22 (5.9)	0.023 (*)
	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich	72 (62.6)	266 (71.1)	
	Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	37 (32.2)	79 (21.1)	
	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	4 (3.5)	7 (1.9)	
	Total	431 (88.1)	58 (11.9)	

In Bezug auf die Tracheostomie-Notwendigkeit zeigte sich gleichfalls, dass sich weder das Alter noch das Geschlecht sich zwischen den Gruppen „Tracheostomie ja“ und „Tracheostomie nein“ signifikant unterschied. Auch ergab sich kein Unterschied in Bezug auf die N- und M- Kategorie der TNM-Klassifikation, die Variable „sanierende OP“ (Tabelle 14) und die Variable „ECOG“ (Tabelle 15). Die Variable „HPV-Status“ verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p=0.051$). Nichtsdestotrotz wurden signifikante Unterschiede in Bezug auf die Tumorlokalisation ($p=0.001$), die T-Kategorie ($p=0.002$), das UICC-Stadium ($p=0.011$), den OP-Zugang ($p<0.001$), und die PEG-Notwendigkeit ($p<0.001$) gefunden. Folglich haben sich die Häufigkeitsverteilungen innerhalb der genannten Variablen zwischen den beiden Gruppen „Tracheostomie ja“ und „Tracheostomie nein“ signifikant unterschieden.

Tabelle 14.: Darstellung der vergleichenden Statistik für Patienten mit und ohne Tracheostomie (n = 489).

Variable	Tracheostomie ja	Tracheostomie nein	p-Wert
Geschlecht			0.868
Frau	14 (24.1)	98 (22.7)	
Mann	44 (75.9)	333 (77.3)	
Alter bei Diagnose			0.731
Lokalisation			<0.001 (***)
Vorderwand	18 (31.0)	128 (29.7)	
Seitenwand	20 (34.5)	209 (48.5)	
Hinterwand	6 (10.3)	12 (2.8)	
Dach	4 (6.9)	56 (13.0)	
Mehrere Lokalisationen	10 (17.2)	26 (6.0)	
Höchstes T der TNM-Klassifikation			0.002 (**)
1	2 (3.4)	109 (25.3)	
2	19 (32.8)	132 (30.6)	
3	17 (29.3)	86 (20.0)	
4	20 (34.5)	104 (24.1)	
Höchstes N der TNM-Klassifikation			0.226
0	14 (24.1)	122 (28.3)	
1	10 (17.2)	133 (30.9)	
2	5 (8.6)	31 (7.2)	
2a	5 (8.6)	19 (4.4)	
2b	15 (25.9)	84 (19.5)	
2c	7 (12.1)	32 (7.4)	
3	2 (3.4)	10 (2.3)	
Höchstes M der TNM-Klassifikation			0.835
0	53 (91.4)	400 (92.8)	

1	4 (6.9)	27 (6.3)	
x	1 (1.7)	4 (0.9)	
UICC-Stadium			0.011 (*)
<i>I-III</i>	24 (41.4)	254 (58.9)	
<i>IV</i>	34 (58.6)	177 (41.1)	
Sanierende OP			0.905
<i>Ja</i>	36 (62.1)	271 (62.9)	
<i>Nein</i>	22 (37.9)	160 (37.1)	
OP-Zugang			<0.001 (***)
<i>Nicht operiert</i>	22 (37.9)	160 (37.1)	
<i>Transoral</i>	2 (3.4)	202 (46.9)	
<i>Kombiniert</i>	34 (58.6)	69 (16.0)	
PEG			<0.001 (***)
<i>Ja</i>	43 (74.1)	72 (16.7)	
<i>Nein</i>	15 (25.9)	359 (83.3)	
HPV-Status			0.051
<i>negativ</i>	46 (79.3)	287 (66.6)	
<i>positiv</i>	12 (20.7)	144 (33.4)	

Tabelle 15: Darstellung der vergleichenden Statistik in Bezug auf die Variable ECOG für Patienten mit und ohne Tracheostomie (n = 489).

		Tracheostomie ja	Tracheostomie nein	p-Wert
ECOG	normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	3 (5.2)	21 (4.9)	0.890
	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich	38 (65.5)	300 (69.6)	
	Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	16 (27.6)	100 (23.2)	
	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	1 (1.7)	10 (2.3)	
	Total	431 (88.1)	58 (11.9)	

Im nächsten Schritt wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt, um Prädiktoren für das Auftreten der PEG-Notwendigkeit unter Berücksichtigung aller potentiell beeinflussender Studienvariablen zu bestimmen. Das Modell ist in Tabelle 16 dargestellt. Nach Adjustierung aller dargestellten Variablen ergab das Modell, dass das Geschlecht (OR:0.479; 95% CI: 0.479-0.246; p=0.030), die Variable „sanierende OP“ (OR: 0.116; 95% CI: 0.039-0.346; p<0.001) und die Tracheotomie-Notwendigkeit (OR: 38.798; 95% CI: 12.843-117.204; p<0.001) signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer Notwendigkeit zur PEG waren. Dies weist darauf hin, dass das männliche Geschlecht und eine sanierende OP mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PEG-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert waren, während die Tracheotomie-Notwendigkeit mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PEG-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert war. Die Analyse der Variable „HPV-Status“ als Prädiktor für die PEG-Notwendigkeit wies zwar auf eine niedrigere Wahrscheinlichkeit der PEG-Notwendigkeit bei HPV-positiven Patienten hin, dieses Ergebnis verfehlte jedoch das

Signifikanzniveau knapp ($p=0.073$). Andere Studienvariablen zeigten keine signifikanten Assoziationen mit der PEG-Notwendigkeit.

Tabelle 16: Logistisches Regressionsmodell zur Ermittlung von Prädiktoren für die PEG-Notwendigkeit ($n = 489$). OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall.

Variable	OR	95% CI		p-Wert
		Unterer	Oberer	
Geschlecht				
Frau		Referenz		
Mann	0.479	0.246	0.932	0.030(*)
Alter bei Diagnose	1.006	0.976	1.037	0.713
Lokalisation				
Vorderwand		Referenz		
Seitenwand	0.817	0.429	1.555	0.539
Hinterwand	3.699	0.921	14.857	0.065
Dach	0.428	0.127	1.448	0.172
Mehrere Lokalisationen	0.858	0.316	2.332	0.764
Höchstes T der TNM-Klassifikation				
1		Referenz		
2	0.464	0.153	1.402	0.173
3	1.380	0.462	4.118	0.564
4	1.133	0.367	3.494	0.828
Höchstes N der TNM-Klassifikation				
0		Referenz		
1	2.314	0.868	6.169	0.093
2	3.215	0.762	13.568	0.112

2a	1.635	0.409	6.529	0.486
2b	0.538	0.190	1.524	0.243
2c	0.639	0.187	2.192	0.477
3	0.530	0.81	3.479	0.508
Höchstes M der TNM-Klassifikation			0.835	
0		Referenz		
1	1.573	0.577	4.292	0.376
x	6.456	0.395	105.618	0.191
UICC-Stadium				
I-III		Referenz		
IV	1.892	0.657	5.445	0.237
Sanierende OP				
Nein		Referenz		
Ja	0.116	0.039	0.346	<0.001 (***)
OP-Zugang				
Nicht operiert		Referenz		
Transoral	1.268	0.366	4.397	0.708
Tracheostomie				
Nein		Referenz		
Ja	38.798	12.843	117.204	<0.001 (***)
HPV-Status				
Negativ		Referenz		
Positiv	0.384	0.135	1.092	0.073
ECOG				

			Referenz	
0= normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung				
1= Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich	2.897	0.449	18.693	0.264
2= Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	2.231	0.328	15.171	0.412
3= Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	2.559	0.194	33.762	0.475

Weiterhin wurde auch ein logistisches Regressionsmodell erstellt, um Prädiktoren für das Auftreten der Tracheostomie-Notwendigkeit unter Berücksichtigung aller potenziell beeinflussender Studienvariablen zu bestimmen. Das Modell ist in Tabelle 17 dargestellt. Nach Adjustierung aller dargestellten Variablen ergab das Modell, dass die Variable „sanierende OP“ (OR: 27.025; 95% CI: 7.629-95.741; $p < 0.001$), die PEG-Notwendigkeit (OR: 45.701; 95% CI: 14.390-145.143; $p < 0.001$) und der OP-Zugang (OR: 0.012; 95% CI: 0.002-0.074; $p < 0.001$) signifikante Prädiktoren für das Auftreten der Tracheostomie-Notwendigkeit waren. Dies weist darauf hin, dass der transorale OP-Zugang mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Tracheostomie-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert waren, während die gegebene PEG-Notwendigkeit und eine sanierende OP mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Tracheostomie-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert war. Diese Zusammenhänge sind auch aus den Häufigkeitsanalysen der Tracheostomiefälle in der Tabelle 14 ersichtlich. Die Analyse der Variable „HPV-Status“ als Prädiktor für die Tracheostomie-Notwendigkeit wies zwar auf eine niedrigere Wahrscheinlichkeit der Tracheostomie-Notwendigkeit bei HPV-positiven Patienten hin, dieses Ergebnis verfehlte jedoch das Signifikanzniveau knapp ($p = 0.471$). Auch andere Studienvariablen zeigten keine signifikanten Assoziationen mit der Tracheostomie-Notwendigkeit.

Tabelle 17: Logistisches Regressionsmodell zur Ermittlung von Prädiktoren für die Tracheostomie-Notwendigkeit (n = 489). OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall.

Variable	OR	95% CI		p-Wert
		Unterer	Oberer	
Geschlecht				
Frau		Referenz		
Mann	1.339	0.534	3.354	0.534
Alter bei Diagnose				
	0.999	0.957	1.043	0.955
Lokalisation				
Vorderwand		Referenz		
Seitenwand	0.703	0.271	1.826	0.469
Hinterwand	2.342	0.510	10.752	0.274
Dach	2.097	0.420	10.475	0.369
Mehrere Lokalisationen	1.619	0.493	5.317	0.427
Höchstes T der TNM-Klassifikation				
1		Referenz		
2	3.254	0.533	19.872	0.201
3	1.185	0.196	7.170	0.853
4	2.068	0.333	12.840	0.435
Höchstes N der TNM-Klassifikation				
0		Referenz		
1	0.619	0.133	2.875	0.541
2	1.028	0.106	10.009	0.981
2a	1.796	0.277	11.649	0.539
2b	0.273	2.495	0.487	0.273
2c	3.259	0.517	20.546	0.209
3	4.661	0.417	52.060	0.211
Höchstes M der TNM-Klassifikation				
0		Referenz		
1	0.377	0.068	2.097	0.265
x	1.595	0.088	28.765	0.752
UICC-Stadium				
I-III		Referenz		
IV	0.528	0.103	2.700	0.443
Sanierende OP				
Nein		Referenz		

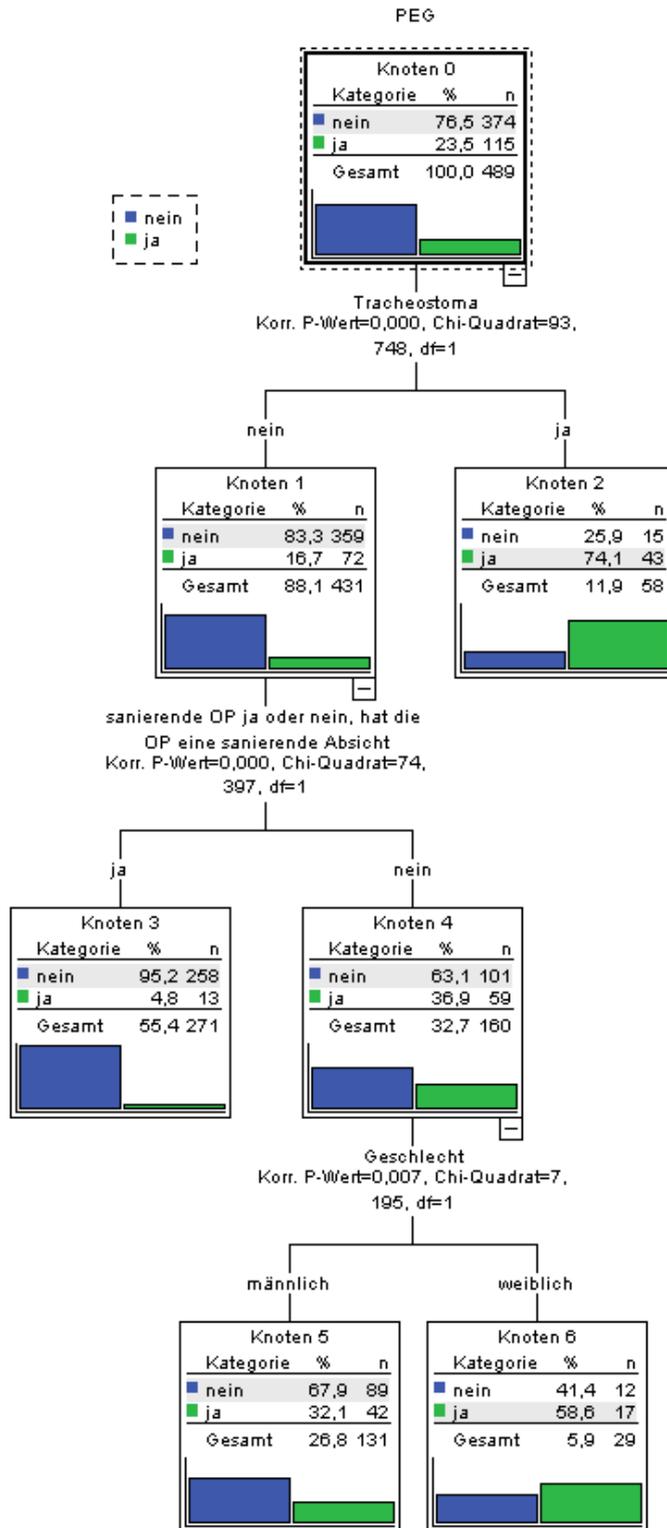
<i>Ja</i>	27.025	7.629	95.741	<0.001 (***)
OP-Zugang				
<i>Nicht operiert</i>		Referenz		
<i>Transoral</i>	0.012	0.002	0.074	<0.001 (***)
PEG				
<i>Nein</i>		Referenz		
<i>Ja</i>	45.701	14.390	145.143	<0.001 (***)
HPV-Status				
<i>Negativ</i>		Referenz		
<i>Positiv</i>	0.547	0.106	2.818	0.471
ECOG				
<i>0= normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung</i>		Referenz		
<i>1= Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich</i>	0.456	0.073	2.829	0.399
<i>2= Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen</i>	0.505	0.074	3.436	0.485
<i>3= Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden</i>	0.156	0.008	2.990	0.218

4.3 CHAID-Algorithmus

Im nächsten Schritt wurden die signifikanten prädiktiven Variablen des Regressionsmodells genutzt, um mithilfe des CHAID-Algorithmus Klassifikationsbäume zu generieren. Die Anwendung des CHAID-Algorithmus für die abhängige Variable PEG-Notwendigkeit ist in Abbildung 1 gezeigt. Hierbei wurden die Variablen „Geschlecht“, „sanierende OP“ und „Tracheostomie-Notwendigkeit“ als

unabhängige Variablen berücksichtigt. Hierbei konnte die Tracheostomie-Notwendigkeit 11.9 % der PEG-Fälle korrekt klassifizieren ($p < 0.001$). Bei den verbliebenen nicht-tracheostomierten Fällen konnten 55.4 % der Fälle, die eine sanierende OP erhalten haben, korrekt in Bezug auf ihre PEG-Notwendigkeit klassifiziert werden. Bei den verbliebenen Patienten, die keine sanierende OP erhalten haben, konnten insbesondere 26.8 % der Fälle korrekt im Hinblick auf ihre PEG-Notwendigkeit klassifiziert werden, wenn sie männlich waren.

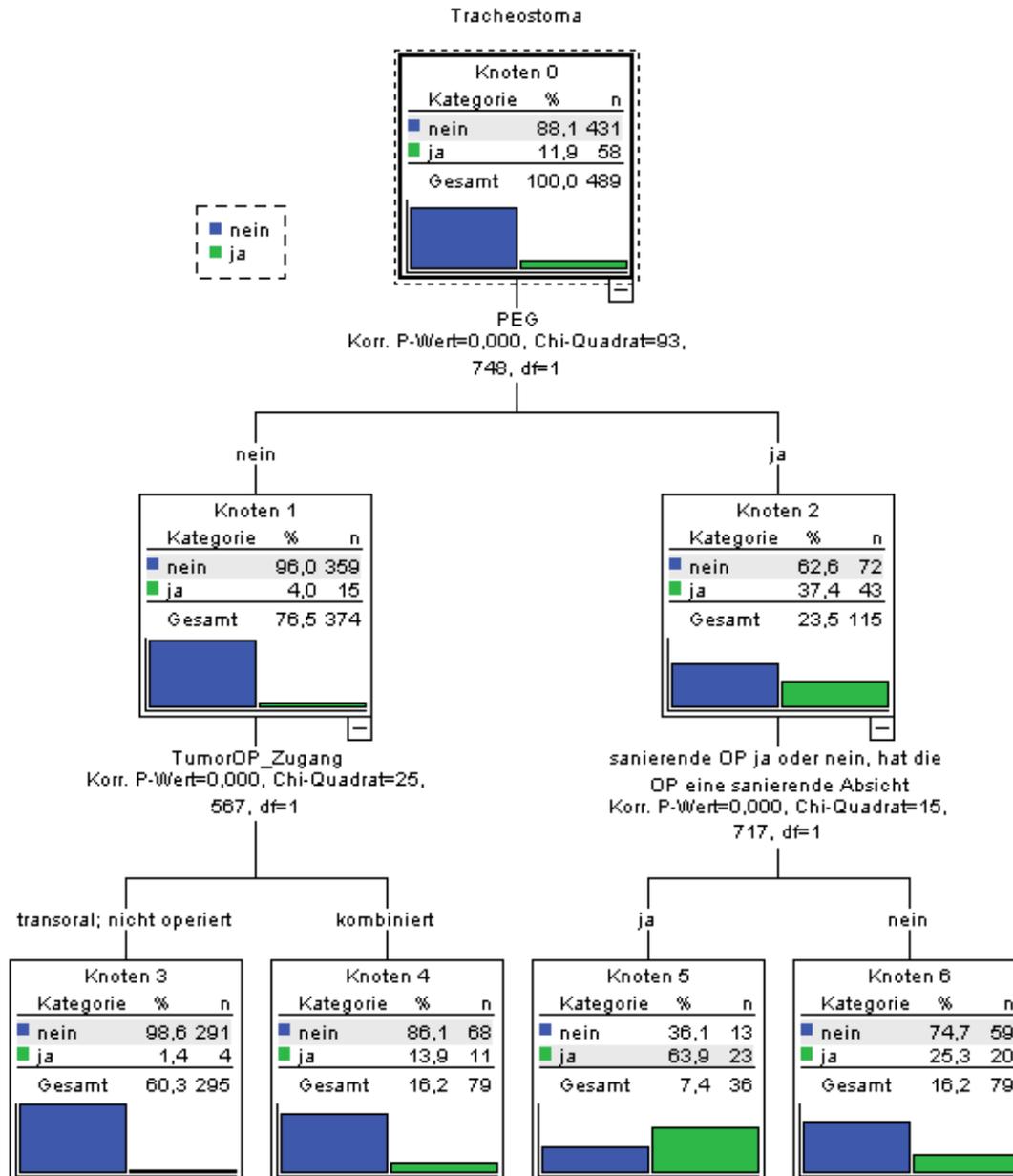
Abbildung 1: Darstellung des CHAID-Algorithmus zur Analyse der PEG-Notwendigkeit unter Berücksichtigung signifikanter prädiktiver Variablen aus dem logistischen Regressionsmodell.



Die Anwendung des CHAID-Algorithmus für die abhängige Variable „Tracheostomie-Notwendigkeit“ ist in

Abbildung 2 gezeigt. In dieser Analyse wurden die Variablen „OP-Zugang“, „sanierende OP“ und „PEG-Notwendigkeit“ als unabhängige Variablen entsprechend ihrer Signifikanz im logistischen Regressionsmodell berücksichtigt. Hierbei konnte die Tatsache, dass keine PEG-Notwendigkeit bestand, die Tracheostomie-Notwendigkeit in 76.5 % der Tracheostomie-Fälle korrekt klassifizieren ($p < 0.001$). Von diesen Fällen konnten 60.3% korrekt im Hinblick auf ihre Tracheotomie-Notwendigkeit identifiziert werden, wenn sie keine oder eine transorale Operation erhielten. Im Vergleich dazu wurden nur 16.2 % der Tracheostomie-Fälle identifiziert, wenn sie einen kombinierten OP-Zugang erhielten. Eine PEG-Notwendigkeit konnte nur 23.5 % der Tracheotomie-Fälle klassifizieren. Von diesen konnten 16.2 % der Fälle, die keine sanierende OP erhalten haben, korrekt in Bezug auf Ihre Tracheotomie-Notwendigkeit eingeordnet werden. Bei den verbliebenen Patienten, die eine sanierende OP erhalten hatten, wurden nur 7.4 % der Fälle korrekt im Hinblick auf die Tracheostomie-Notwendigkeit klassifiziert.

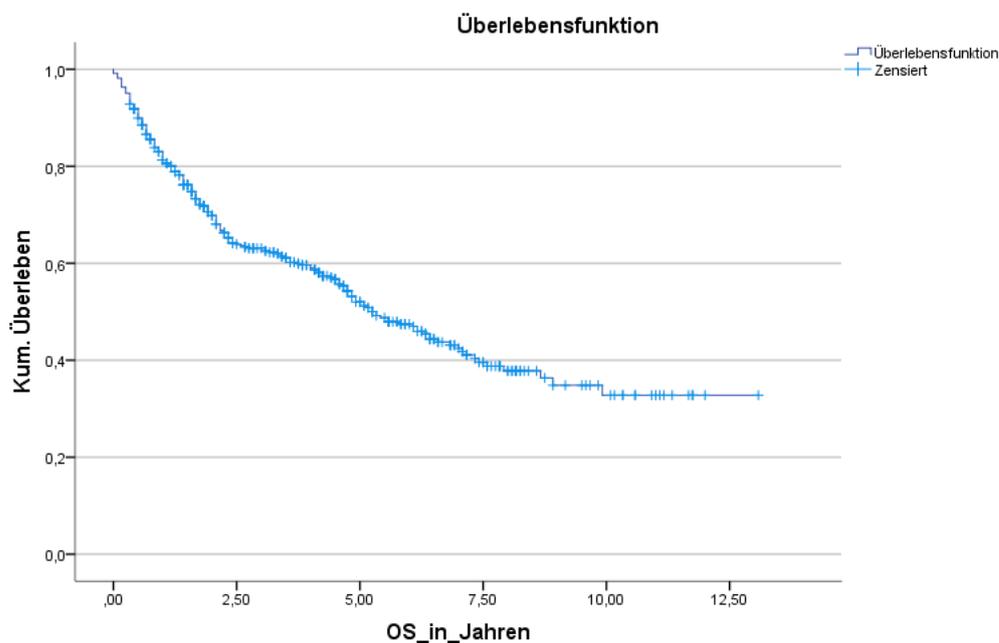
Abbildung 2: Darstellung des CHAID-Algorithmus zur Analyse der Tracheostomie-Notwendigkeit unter Berücksichtigung signifikanter prädiktiver Variablen aus dem logistischen Regressionsmodell.



4.4 Überlebenszeitanalyse

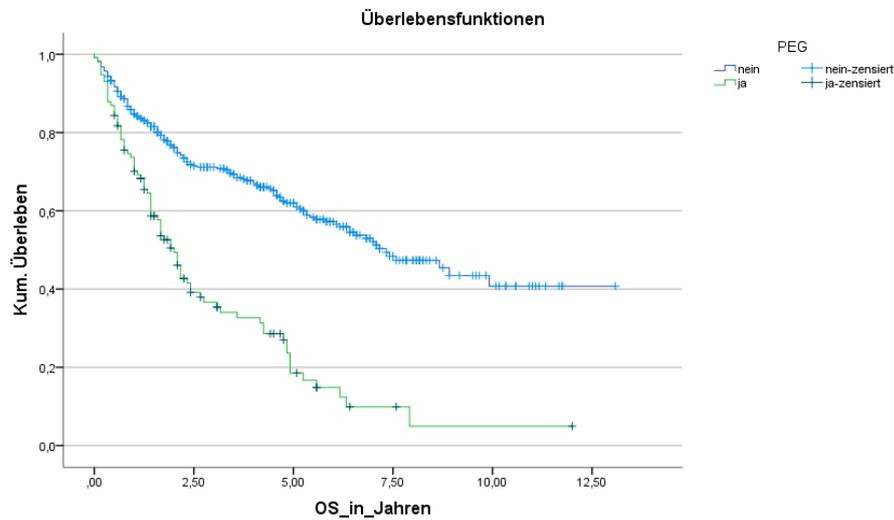
Es wurden drei separate Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Zunächst wurde das Überleben der Gesamtkohorte nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Nachfolgend erfolgten zwei weitere Überlebenszeitanalysen jeweils stratifiziert nach der PEG- und Tracheostomie-Notwendigkeit. Die Überlebenszeitanalyse der Gesamtkohorte ist in der Abbildung 3 gezeigt. Das errechnete mediane Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier Methode betrug für die gesamte Kohorte 5.33 ± 0.423 Jahre (95% CI: 4.505-6.162).

Abbildung 3: Darstellung der Überlebenszeitanalyse mithilfe des Kaplan-Meier Plots für die Gesamtkohorte.



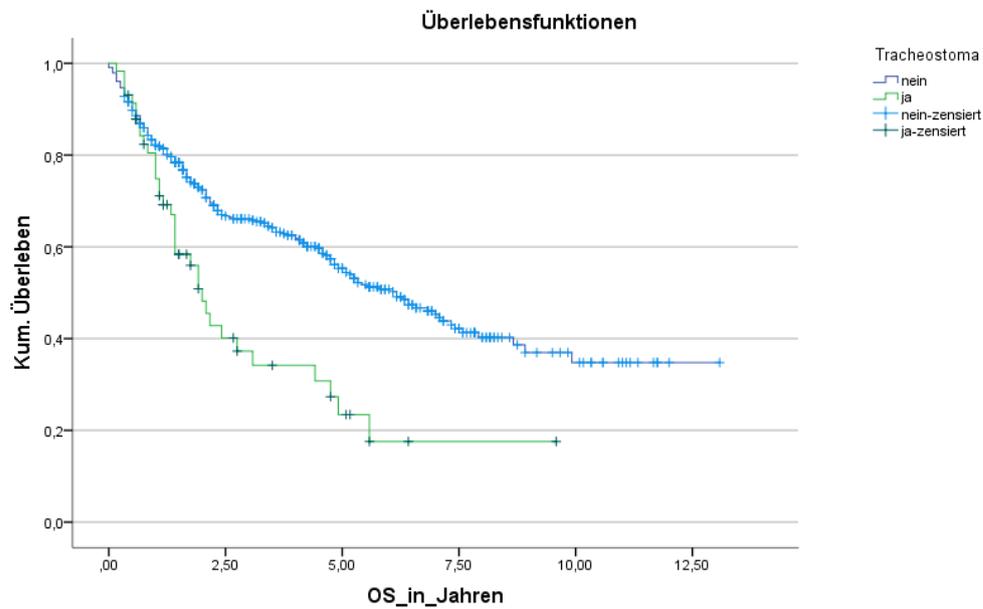
Die Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung des Vergleichs PEG-Ja und PEG-Nein ist in der Abbildung 4 gezeigt. Das errechnete mediane Gesamtüberleben nach der KM-Methode betrug für die Gruppe „PEG-Ja“ 2.00 ± 0.190 Jahre (95% CI: 1.628-2.372). Für die Gruppe „PEG-Nein“ betrug das mediane Gesamtüberleben hingegen 7.33 ± 0.774 (95% CI: 5.816-8.851). Der Unterschied im Gesamtüberleben war signifikant ($p < 0.001$).

Abbildung 4: Darstellung der Überlebenszeitanalyse mithilfe des Kaplan-Meier Plots für den Vergleich „PEG Ja,“ und „PEG Nein“.



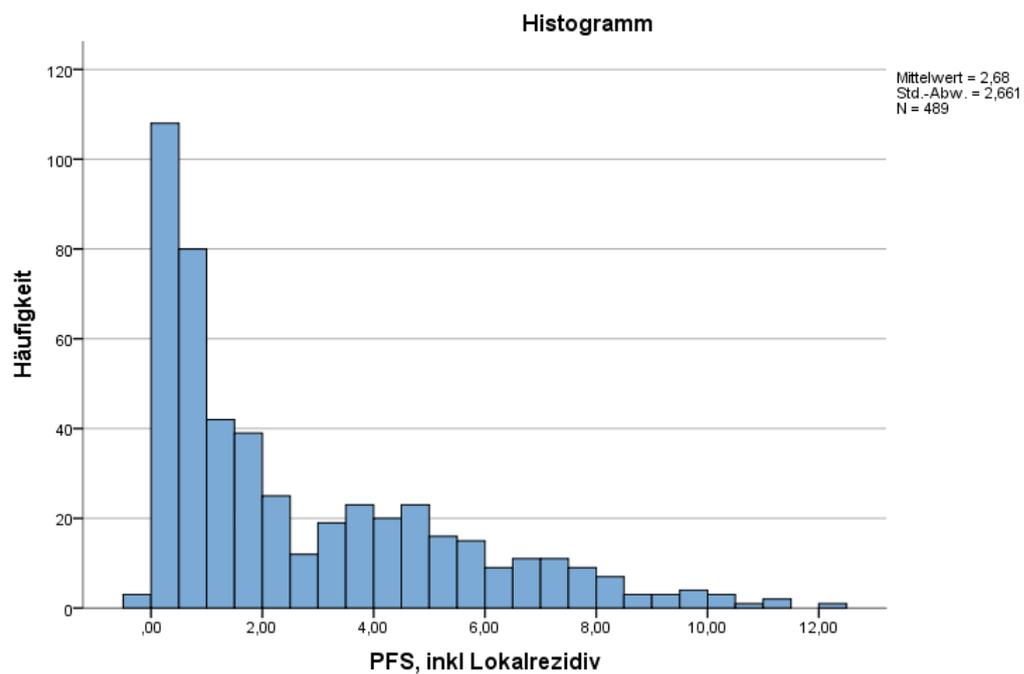
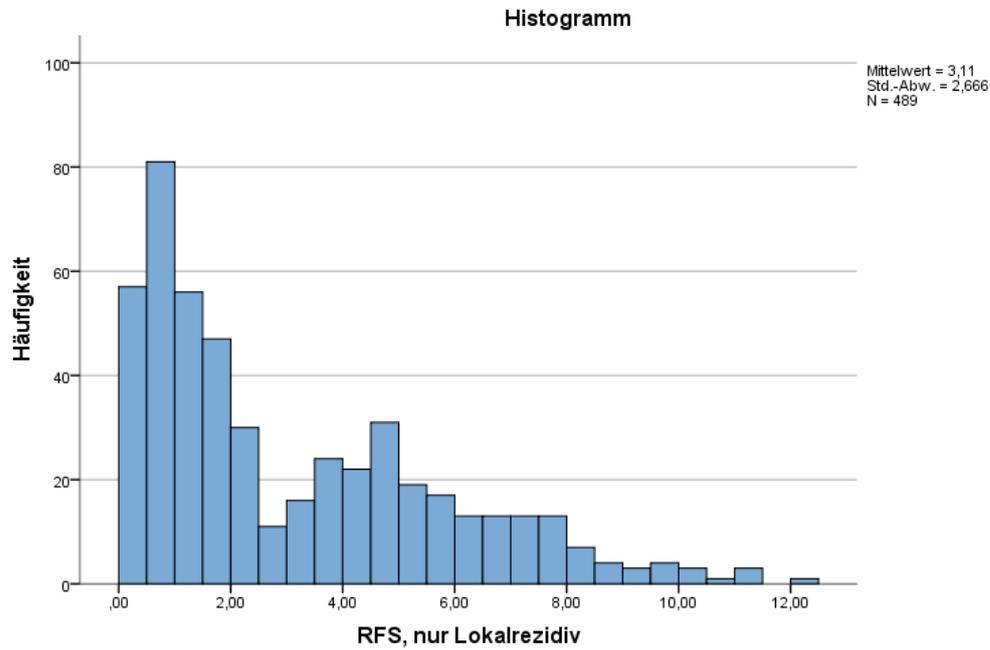
Die Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung des Vergleichs „Tracheostomie-Ja“ und „Tracheostomie-Nein“ ist in der Abbildung 5 gezeigt. Das errechnete mediane Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier Methode betrug für die Gruppe „Tracheostomie-Ja“ 2.00 ± 0.233 Jahre (95% CI: 1.543-2.457). Für die Gruppe „Tracheostomie-Nein“ betrug das mediane Gesamtüberleben hingegen 6.167 ± 0.588 (95% CI: 5.014-7.319). Der Unterschied im Gesamtüberleben war signifikant ($p < 0.001$).

Abbildung 5: Darstellung der Überlebenszeitanalyse mithilfe des Kaplan-Meier Plots für den Vergleich „Tracheostomie Ja“ und „Tracheostomie Nein“.



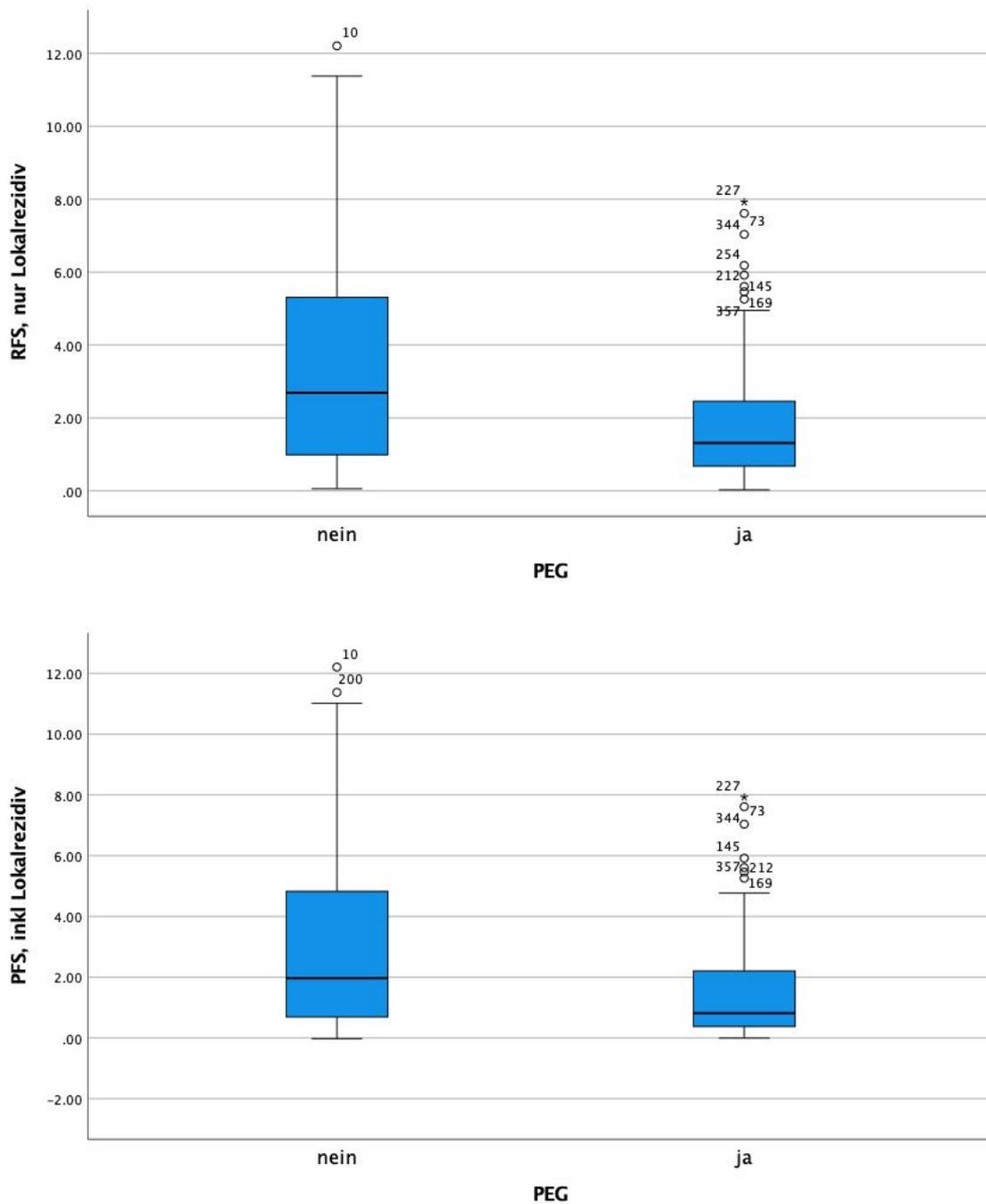
Weiterhin wurde auch das rezidivfreie Überleben (RFS; nur Lokalrezidiv) und das progressionsfreie Überleben (PFS; inklusive Lokalrezidiv) für die Gesamtkohorte sowie für die einzelnen Studiengruppen untersucht. Das mittlere RFS für die Gesamtkohorte betrug 3.11 ± 2.67 Jahre, während das PFS 2.68 ± 3.67 betrug. Die Verteilung des RFS und PFS in der Kohorte ist in Abbildung 6 gezeigt.

Abbildung 6: Darstellung des rezidivfreien (RFS; nur Lokalrezidiv) und des progressionsfreien (PFS; inklusive Lokalrezidiv) Überlebens mithilfe von Histogrammen für die Gesamtkohorte.



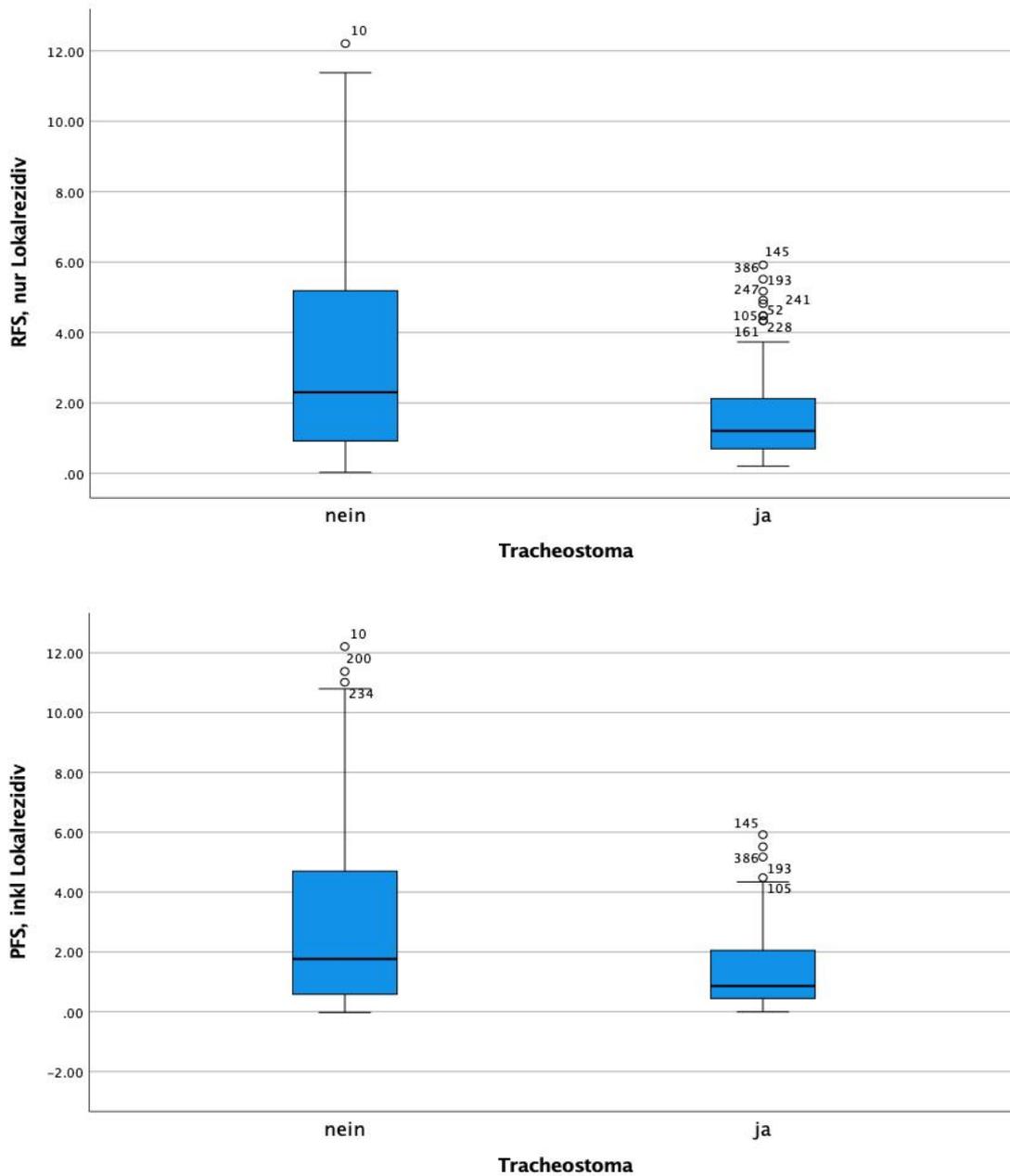
In Bezug auf die PEG fand sich ein signifikanter Unterschied sowohl für RFS als auch PFS zwischen den Gruppen „PEG-Ja“ und „PEG-Nein“ (Abbildung 7).

Abbildung 7: Darstellung des rezidivfreien (RFS; nur Lokalrezidiv) und des progressionsfreien (PFS; inklusive Lokalrezidiv) Überlebens mithilfe von Box-Plots für den Vergleich „PEG Ja“ und „PEG Nein“. Es fand sich ein signifikanter Unterschied für das RFS und PFS zwischen den beiden Gruppen ($p < 0.001$).



Auch in Bezug auf die Tracheostomie fand sich ein signifikanter Unterschied sowohl für RFS ($p < 0.001$) als auch PFS ($p = 0.002$) zwischen den Gruppen „Tracheostomie-Ja“ und „Tracheostomie-Nein“ (Abbildung 8).

Abbildung 8: Darstellung des rezidivfreien (RFS; nur Lokalrezidiv) und des progressionsfreien (PFS; inklusive Lokalrezidiv) Überlebens mithilfe von Box-Plots für den Vergleich „Tracheostomie Ja“ und „Tracheostomie Nein“. Es fand sich ein signifikanter Unterschied für das RFS ($p < 0.001$) und PFS ($p = 0.002$) zwischen den beiden Gruppen.



4.5 Cox-Regression

Abschließend wurde eine Cox-Regressionanalyse durchgeführt, um signifikante Prädiktoren für das Überleben in der Kohorte zu identifizieren (Tabelle 18). Es zeigte sich, dass ein höheres Alter, „mehrere Lokalisationen“ im Vergleich zu der Vorderwand-Lokalisation, ein höheres T-Stadium, ein höheres UICC Stadium und ein höheres ECOG mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events (Tod) assoziiert waren, während eine sanierende OP und ein HPV-positiver Status mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events (Tod) assoziiert waren.

Tabelle 18: COX-Regressionsmodell zur Ermittlung von Prädiktoren für das Überleben ($n = 489$). OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall.

Variable	p-Wert	OR	95% CI	
			Unterer	Oberer
Geschlecht				
Frau	Referenz			
Mann	0.233	1.238	0.872	1.759
Alter bei Diagnose	<0.001 (***)	1.033	1.017	1.050
Lokalisation				
Vorderwand	Referenz			
Seitenwand	0.002 (**)	1.700	1.208	2.393
Hinterwand	0.005 (**)	2.598	1.326	5.090
Dach	0.041 (*)	1.646	1.021	2.653
Mehrere Lokalisationen	<0.001 (***)	3.295	1.958	5.543
Höchstes T der TNM-Klassifikation				
1	Referenz			
2	0.156	1.429	0.873	2.341
3	0.003 (**)	2.273	1.317	3.921
4	0.058	1.747	0.981	3.109
Höchstes N der TNM-Klassifikation				
0	Referenz			

1	0.199	1.891	0.716	4.997
2	0.230	1.817	0.685	4.821
2a	0.114	2.537	0.800	8.045
2b	0.409	1.530	0.557	4.206
2c	0.893	0.939	0.375	2.352
3	0.911	0.948	0.370	2.427
Höchstes M der TNM-Klassifikation				
0	Referenz			
1	0.054	0.310	0.094	1.019
x	0.166	0.410	0.116	1.449
UICC-Stadium				
I-III				
IV	<0.001 (***)	3.195	1.865	5.474
Sanierende OP				
Nein	Referenz			
Ja	<0.001 (***)	0.339	0.212	0.540
OP-Zugang				
Nicht operiert	Referenz			
Transoral	0.268	1.329	0.804	2.195
PEG				
Nein	Referenz			
Ja	0.511	1.128	0.788	1.614
Tracheostomie				
Nein	Referenz			
Ja	0.040 (*)	1.602	1.022	2.509
HPV-Status				
Negativ				
Positiv	<0.001 (***)	0.371	0.205	0.670
ECOG				
0= normale, uneingeschränkte Aktivität	Referenz			

wie vor der Erkrankung

1= <i>Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich</i>	0.174	2.665	0.648	10.958
2= <i>Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen</i>	0.094	3.392	0.810	14.195
3= <i>Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden</i>	0.022 (*)	6.465	1.306	31.998

5 Diskussion

5.1 Rekapitulation der Ergebnisse

Die vorliegende retrospektive monozentrische Kohortenstudie untersuchte prädiktive Faktoren für die Tracheostomie- und die PEG-Notwendigkeit, sowie für das Überleben bei der Therapie des Oropharynxkarzinoms. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das männliche Geschlecht und eine sanierende OP mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PEG-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert waren, während die tracheotomierten Patienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PEG-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert waren. Die Analyse der Variable „HPV-Status“ als Prädiktor für die PEG-Notwendigkeit wies zwar auf eine niedrigere Wahrscheinlichkeit der PEG-Notwendigkeit bei HPV-positiven Patienten hin, dieses Ergebnis verfehlte jedoch das Signifikanzniveau knapp.

Was die Tracheotomie-Notwendigkeit anbelangt, waren die operierten Patienten durch einen transoralen Zugang mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit dafür assoziiert, während die erfolgte PEG-Anlage und generell eine sanierende OP mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Tracheostomie-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert war. Die Analyse der Variable „HPV-Status“ als Prädiktor für die Tracheostomie-Notwendigkeit wies zwar auf eine

niedrigere Wahrscheinlichkeit der Tracheostomie-Notwendigkeit bei HPV-positiven Patienten hin. Dieses Ergebnis verfehlte aber das Signifikanzniveau knapp ($p=0.471$). Auch hier zeigten andere Studienvariablen keine signifikanten Assoziationen mit der Tracheostomie-Notwendigkeit. Unsere Überlebenszeitanalyse zeigte, dass das Überleben von Patienten, die eine PEG- oder Tracheostomie-Notwendigkeit haben signifikant geringer ist als für Patienten, bei denen diese Notwendigkeit nicht besteht. Als prädiktive Faktoren für das Überleben zeigte sich, dass ein höheres Alter, Ausbreitung des Tumors auf mehrere Lokalisationen im Vergleich zu der Vorderwand-Lokalisation, ein höheres T-Stadium, ein höheres UICC Stadium und ein höheres ECOG mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events (Tod) assoziiert waren, während eine sanierende OP und ein HPV-positiver Status mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events (Tod) assoziiert waren. Abschließend haben wir einen Algorithmus aufgestellt, mit dem die PEG- und die Tracheostomienotwendigkeit in der Klinik evaluiert werden kann.

5.2 Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung vorhandener Evidenz

Mangelernährung ist ein bekannter Indikator für eine schlechte Prognose bei der Krebsbehandlung und wirkt sich nachweislich erheblich auf das Überleben und das Gesamtergebnis aus (Specht, 2002; van Bokhorst-de van der Schueren et al., 1999). Patienten, die präoperativ optimal ernährt werden, schätzen nicht nur ihre Lebensqualität besser ein als Patienten, die unterernährt sind, sondern sie haben auch bessere postoperative Ergebnisse (Gardine et al., 1988). Ein präoperativer BMI von über 25 wurde auch mit einer verbesserten Schluckfähigkeit, einer längeren Zeitspanne bis zum Wiederauftreten der Krankheit und einer verbesserten Überlebensrate in Verbindung gebracht (McRackan et al., 2008). Obwohl sich Chirurgen seit langem auf nasogastrale Sonden in der unmittelbaren postoperativen Phase verlassen, um die Ernährung während der Heilungsphase zu ergänzen, ist eine längerfristige PEG oft erforderlich, wenn die Schluckfunktion keine ausreichende

orale Aufnahme zur Aufrechterhaltung des Lebens erlaubt oder wenn das Aspirationsrisiko zu groß ist. Darüber hinaus kann es selbst bei Patienten, die postoperativ eine ausreichende Schluckfunktion behalten, während der adjuvanten Therapie zu Funktionsstörungen kommen, wie die Feststellung zeigt, dass 75 % bis 80 % der Patienten während der Chemoradiotherapie einen erheblichen Gewichtsverlust erleiden (Nugent, Lewis, & O'Sullivan, 2011). Die präoperative Anlage einer Magensonde ist insgesamt eine wichtige Überlegung bei der umfassenden Behandlungsplanung für eine bestimmte Untergruppe von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Auch wenn das Legen einer Magensonde bei vielen Patienten sicherlich von Vorteil ist, so ist es doch kein risikofreies Verfahren. Die Komplikationsrate liegt bei 5 bis 10 %, einschließlich der Migration der Sonde, Leckagen und Blutungen (Mangar, Slevin, Mais, & Sykes, 2006). Es hat sich auch gezeigt, dass PEG das Gewicht der Patienten 6 Wochen nach der Chemoradiotherapie besser halten als nasogastrale Sonden (Nugent et al., 2011). Patienten mit Kopf- und Halstumoren, denen während der Behandlung PEG gelegt wurden, sind insgesamt damit sehr zufrieden und die Mehrheit gibt an, dass sie bei Bedarf erneut eine PEG wählen würden (Jordan, Philpin, Warring, Cheung, & Williams, 2006; Verhoef & Van Rosendaal, 2001). Somit kann die Anlage einer PEG trotz der Risiken des Verfahrens für eine Untergruppe von onkologischen Patienten erhebliche Vorteile bieten. Eine Forschungsfrage, die wir mit dieser Studie angehen wollen, ist die prätherapeutische Identifizierung solcher Patienten mithilfe eines Vorhersagemodells. Durch die frühzeitige präoperative Platzierung der PEG könnten beispielsweise einige der Heilungskomplikationen und andere schädliche Auswirkungen der Mangelernährung vermieden werden.

Einige Studien haben gezeigt, dass bei fortgeschrittenen Tumoren (Stadien 3-4), vor allem im Hypopharynx, in der Mundhöhle und im Oropharynx, am ehesten eine PEG erforderlich ist (Ahmed, Samant, & Vieira, 2005; Wermker, Jung, Hüppmeier, Joos, & Kleinheinz, 2012). Unsere Ergebnisse im Rahmen der Regressionsmodelle konnten diese Ergebnisse nicht validieren, da wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der PEG-Notwendigkeit fanden. Eine mögliche Erklärung ist, dass diese Studien auch Hypopharynxkarzinome einschlossen und

dies die Vergleichbarkeit einschränkt. Wir konnten im Rahmen der Regressionsmodelle auch nicht bestätigen, dass bei größeren Tumoren (d.h. T3-T4) eher postoperative Magensonden erforderlich waren, was angesichts der gravierenden Veränderung am Schluckweg durch das Volumen des entfernten Gewebes bei größeren Tumoren und der eventuell größerer und potenziell sperriger Rekonstruktionen kontraintuitiv ist.

Das N-Stadium erwies sich ebenso nicht als signifikanter Prädiktor. Diese Ergebnisse stimmen nicht mit dem Vorhersagemodell von Wermker et al. überein, die einen signifikanten Einfluss des N-Stadiums auf die PEG-Notwendigkeit (Wermker et al., 2012).

Die Art der Rekonstruktion ist zwar ein wichtiger Bestandteil der chirurgischen Planung, wurde aber in vielen Studien nicht als Prädiktor für die Platzierung einer PEG untersucht. Eine Studie fand heraus, dass mikrovaskuläre freie Lappen und gestielte Rotationslappen eine Vorhersage für die Platzierung einer PEG bieten (Mays, Moustafa, Worley, Waltonen, & D'Agostino, 2014). Dies ist wahrscheinlich auf die Menge an Gewebe zurückzuführen, die reseziert bzw. beschädigt wurde, sowie auf die Größe des Primärtumors, die den Chirurgen dazu veranlassen würde, eine Lappenrekonstruktion zu planen. Darüber hinaus hat der Lappen selbst in der Regel in der unmittelbaren postoperativen Phase keine vollständige sensible nervale Versorgung und ist voluminös, was beides zu Problemen bei dem postoperativen Schluckakt beiträgt. Obwohl innervierte Lappen eine Sensibilität aufweisen können, dauert es oft mehrere Monate, bis dies der Fall ist (wenn überhaupt), so dass die unmittelbare postoperative Periode eine problematische Zeit für die Schluckwiederherstellung darstellt. Bei vielen Lappen, insbesondere bei muskulokutanen Lappen, wird eine Atrophie der Muskelkomponente nach einigen Monaten vorhergesagt, was zu einer Verringerung des Volumens führt, aber in der unmittelbaren postoperativen Phase neigen die Lappen dazu, sperrig zu sein und Schluckprobleme zu verursachen. In ähnlicher Weise wird eine Tracheotomie häufig durchgeführt, um den zu erwartenden Veränderungen der Anatomie, der Schwellung und möglicherweise dem Volumen eines rekonstruktiven Lappens zu begegnen. Hierbei wurde festgestellt, dass die

Durchführung einer Tracheotomie bei Patienten mit einer PEG häufig indiziert wurde (Mays et al., 2014). Dies konnten wir im Rahmen unserer Studie bestätigen. Wahrscheinlich hängt dies nicht mit der durch die Tracheotomie selbst verursachten Schluckstörung zusammen, sondern damit, dass die Tracheotomie bei Resektionen größerer Primärtumore oder bei Patienten mit einem höheren Risiko für Schwellungen, Aspiration oder Obstruktion der oberen Atemwege durchgeführt wird, wie z.B. bei Patienten, die eine Lappenrekonstruktion benötigen.

Eine Studie zeigte anhand einer Patientenkohorte, die eine Radiochemotherapie des Oropharynxkarzinoms ohne prophylaktische PEG-Sonde erhalten haben, dass anhand spezifischer Risikofaktoren beurteilt werden kann, ob ein Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt während seiner Behandlung eine PEG-Sonde benötigt (Strom et al., 2013). Die mediane Zeit bis zur Entfernung der PEG-Sonde betrug 3.3 Monate, was mit den Ergebnissen einer kürzlich durchgeführten großen Studie bei einer ähnlichen Patientengruppe übereinstimmt, die sich gleichzeitig einer Chemotherapie und einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie unterzogen und prophylaktisch eine PEG-Sonde gelegt bekamen (Romesser et al., 2012). Darüber hinaus wurde 1 und 3 Monate nach der Radiochemotherapie kein Unterschied im prozentualen medianen Gewichtsverlust zwischen den Patienten, die eine PEG-Sonde benötigten und denen, die keine benötigten, festgestellt (Strom et al., 2013). Dies deutet darauf hin, dass die Verwendung einer reaktiv gelegten PEG-Sonde ihren erhöhten Gewichtsverlust schnell wieder auf das Niveau der Gleichaltrigen korrigierte.

Frühere Studien haben sich mit Risikofaktoren für die Anlage einer PEG-Sonde nach Beginn der Strahlentherapie befasst. Al-Othman et al. führten eine retrospektive Analyse von 934 Patienten mit Kopf- und Halstumoren durch und stellten fest, dass PEG-Sonden, die wegen akuter toxischer Wirkungen gelegt wurden, mit einem höheren Alter, einer adjuvanten Chemotherapie und einer höheren Strahlentherapiedosis in Zusammenhang standen (Al-Othman, Amdur, Morris, Hinerman, & Mendenhall, 2003). Mangar et al. stellten fest, dass eine reaktiv erforderliche PEG mit zunehmender Häufigkeit bei Patienten im Krankheitsstadium III bis IV, bei Patienten, die aktiv mehr als eine Schachtel pro Tag rauchen, und bei

Patienten mit einem Leistungsstatus von 2 bis 3 (Bereich 0-5, wobei niedrigere Zahlen eine bessere Leistung anzeigen) gelegt wurden (Mangar et al., 2006). Diese Studien ergänzen die wachsende Literatur, in der potenzielle Risikofaktoren für das Legen einer PEG-Sonde identifiziert werden.

Zuletzt untersuchten Bhayani et al. n=474 Patienten, die sich einer Strahlentherapie mit oder ohne Induktionschemotherapie oder einer Radiochemotherapie mit oder ohne Induktionschemotherapie bei Oropharynxkarzinom unterzogen (Bhayani et al., 2013). Die Studie untersuchte die Risikofaktoren für die Anlage einer PEG-Sonde bei den kombinierten Patientengruppen vor, während und nach der Strahlentherapie. Ähnlich wie in einer anderen Studie (Strom et al., 2013) wurde bei Bhayani et al. festgestellt, dass eine Tumor-T-Klassifikation von 3 oder 4 und die Intensität der Bestrahlung prädiktiv für die Anlage einer PEG-Sonde waren. Nichtsdestotrotz zeigte die multivariate Analyse jedoch, dass keiner der beiden Faktoren signifikant war. Dies entspricht auch den vorliegenden Ergebnissen unserer Regressionsanalyse. In der Studie von Strom et al. zeigte sich, dass Patienten, die sich einer gleichzeitigen Chemotherapie und intensitätsmodulierten Strahlentherapie für Plattenepithelkarzinome des Oropharynx unterzogen und einen BMI von weniger als 25, eine beschleunigte Bestrahlungsfractionierung, eine Tumor-T-Klassifikation von 3 oder höher bzw. eine kumulative Cisplatin-Dosis von 200 mg/m² oder höher hatten, ein erhöhtes Risiko dafür aufwiesen, dass während der Radiochemotherapie reaktiv eine PEG-Sonde gelegt werden musste (Strom et al., 2013). Bei der Untergruppe der Patienten mit geringerem Risiko, die vor der Behandlung keine PEG-Sonde benötigten, wurde der Gewichtsverlust durch die reaktive Anlage einer PEG-Sonde schnell wieder ausgeglichen (Strom et al., 2013). In der Studie wurden jedoch nur Patienten untersucht, die sich einer Radiochemotherapie unterzogen, so dass die Radiochemotherapie an sich nicht als Risikofaktor für eine PEG betrachtet werden konnte. Darüber hinaus haben die Autoren keine Patienten eingeschlossen, die prophylaktisch eine PEG-Sonde erhielten oder Schluckübungen durchführten, was wahrscheinlich zu den unterschiedlichen Ergebnissen in der Literatur beiträgt.

Wie Locher et al. feststellten, sind Confounding und Selektionsbias in vielen Studien problematisch, die sich mit Variablen befassen, die mit der PEG-Notwendigkeit in

Verbindung stehen (Locher et al., 2011). Die Entscheidung, eine Sonde vor und während der Behandlung zu legen, ist eine subjektive Entscheidung des Arztes. Aus diesem Grund gibt es bei prophylaktischen Fällen eine inhärente Mischung von Patienten, darunter solche, deren Ernährungszustand sich bereits verschlechtert hat, sowie Patienten, denen es gut geht, die aber bestimmte Risikofaktoren für eine zukünftige PEG-Sonde aufweisen. Einige Autoren haben versucht, diese Heterogenität bei der Auswahl der Patienten für eine PEG-Sonde zu vermeiden, indem nur die Patienten berücksichtigt wurden, die keine prophylaktische PEG-Sonde erhalten haben (Strom et al., 2013). Leider kann auch dies zu einer Verzerrung führen, da nur die gesündere Teilpopulation der Patienten untersucht wird, die eine Radiochemotherapie ohne prophylaktische PEG erhalten haben.

Sowohl eine schwierige Intubation als auch Probleme bei der Extubation können zu ungeplanten Tracheostomien während einer Panendoskopie führen. Ein ungeplanter chirurgisch angelegter Atemweg während der Intubation oder Extubation ist in der Regel die Folge einer Situation, in der „nicht intubiert und nicht beatmet werden kann“ – per Definition ein lebensbedrohlicher Notfall. Da sie innerhalb weniger Sekunden bis Minuten durchgeführt werden muss, ist das Verfahren in der Regel nicht so systematisch und sicher wie eine geplante Tracheostomie. Außerdem weisen Tumorkranke häufig eine schwere Fibrose, Narben oder im perioperativen Zeitraum eine relevante Weichteilschwellung auf, die den Eingriff zusätzlich erschweren. Daher sollten ungeplante Tracheostomien nach Möglichkeit vermieden werden.

In einer Studie war eine ungeplante Tracheostomie bei 32 von 2059 Patienten erforderlich, was 1,6 % aller Fälle entspricht (Eissner, Haymerle, & Brunner, 2018). Dies steht im Einklang mit früheren Studien, in denen die Rate der Tracheostomie als Komplikation der Panendoskopie bei etwa 1 % lag (Atkins, Keane, Young, & Rowe, 1984). Waldron und Kollegen untersuchten die Komplikationsrate bei elektiven und Notfalltracheotomien. Sie fanden heraus, dass das Vorliegen eines Tumors die häufigste Indikation für Notfalltracheostomien war (60,5 %) und dass die meisten elektiven Tracheotomien in der Kopf- und Halschirurgie beschrieben wurden (72 von 111 Patienten, 64,3 %) (Waldron, Padgham, & Hurley, 1990). Darüber hinaus wurde

in mehreren Studien festgestellt, dass es bei Notfalltracheostomien häufiger zu Komplikationen kommt, was das hohe Risiko für diese Patienten verdeutlicht (Chew & Cantrell, 1972; Gilyoma, Balumuka, & Chalya, 2011).

Es gibt mehrere Scoring-Systeme, die das Risiko einer Tracheotomie in der Kopf- und Halschirurgie im Allgemeinen bewerten, aber die Daten zu Patienten mit Oropharynxkarzinomen sind spärlich (Cameron et al., 2009; Kim et al., 2014). In unserer retrospektiven Studie wurde anhand von Daten untersucht, wie sich die potentiell relevanten Faktoren auf die Tracheostomie-Notwendigkeit auswirken. Wir wollten weitere Risikofaktoren aufdecken, indem wir mehrere potentiell relevante Faktoren, wie z.B. das Alter des Patienten, die Tumorlokalisation, das Tumorstadium, etc. als Variablen einbezogen haben.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass der transorale OP-Zugang mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Tracheostomie-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert waren, während die PEG-Notwendigkeit und eine sanierende OP mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Tracheostomie-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert war. Die Analyse der Variable „HPV-Status“ als Prädiktor für die Tracheostomie-Notwendigkeit wies zwar auf eine niedrigere Wahrscheinlichkeit der Tracheostomie-Notwendigkeit bei HPV-positiven Patienten hin. Aber auch dieses Ergebnis erreicht das Signifikanzniveau nicht ($p=0.471$). Kruse-Lösler und Kollegen bestätigten die Tumorlokalisation als Hauptprädiktor für eine ungeplante Tracheostomie (Kruse-Lösler et al., 2005). Sie entwickelten ein Scoring-System für die Notwendigkeit einer elektiven Tracheotomie bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen und identifizierten als weitere Risikofaktoren Tumorgöße, Lungenerkrankungen, Lebererkrankungen, pathologische Thoraxröntgenbilder und regelmäßigen Alkoholkonsum (Kruse-Lösler et al., 2005). In Übereinstimmung mit dieser Studie korrelierten das Alter des Patienten nicht mit ungeplanten Tracheostomien, wie auch durch uns und einer anderen Studie (Eissner et al., 2018) gezeigt. Auch die Gerinnungszeit war kein zuverlässiger Indikator für die Tracheostomie-Notwendigkeit (Eissner et al., 2018). Die anderen von Kruse-Lösler und Kollegen identifizierten Risikofaktoren wie Lungenerkrankungen und Multimorbidität konnten durch Eissner et al. nicht verifiziert

werden. Es ist jedoch zu beachten, dass Kruse-Lösler et al im Gegensatz zu Eissner et al. nur Oropharynxkarzinome untersuchten. Plattenepithelkarzinome im Kehlkopf oder Hypopharynx wurden nicht untersucht. In einer ähnlichen Studie zeigten Kim und Mitarbeiter ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Tumorstadium und hoher Wahrscheinlichkeit einer Tracheotomie bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (Kim et al., 2014).

Aus der klinischen Erfahrung heraus könnte erwartet werden, dass sowohl die rezidivierende Erkrankung als auch die Strahlentherapie das Risiko einer Tracheotomie beeinflussen. In einer früheren Studie waren diese beiden Faktoren jedoch nicht signifikant (Eissner et al., 2018).

Die Grenze zwischen dem hinteren Bereich der Mundhöhle und dem Oropharynx ist sehr fließend, weshalb in einigen Studien nicht zwischen den beiden Bereichen unterschieden wird. Daher werden diese beiden Bereiche oft zusammen berichtet und als eine einzige Entität betrachtet, obwohl sie sich in einigen ätiologischen Faktoren und im Überleben der Patienten unterscheiden (Lambert, Sauvaget, de Camargo Cancela, & Sankaranarayanan, 2011). In unserer Studie wurden nicht nur die Hauptmerkmale und die damit verbundenen prognostischen Faktoren für die PEG- und Tracheostomie-Notwendigkeit untersucht, sondern auch prognostische Faktoren für das Überleben bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen ermittelt. Unsere Überlebenszeitanalyse zeigte, dass das Überleben von Patienten, die eine PEG- oder Tracheostomie-Notwendigkeit haben signifikant geringer ist als für Patienten, bei denen diese Notwendigkeit nicht besteht. Als prädiktive Faktoren für das Überleben zeigte sich, dass ein höheres Alter, alle andere Lokalisationen im Vergleich zu der Vorderwand-Lokalisation, ein höheres T-Stadium, ein höheres UICC Stadium und ein höheres ECOG mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events (Tod) assoziiert waren, während eine sanierende OP und ein HPV-positiver Status mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events (Tod) assoziiert waren.

Rauchen, Alkoholkonsums und HPV sind Risikofaktoren für Oropharynxkarzinome. Obwohl durch Tabak verursachte Mutationen synergistisch mit HPV wirken können,

weist HPV-positives OPSCC ein anderes epidemiologisches Profil auf und betrifft in der Regel jüngere Patienten mit geringer Tabakexposition, die über ein höheres Einkommen und Bildungsniveau verfügen. HPV-negative OPSCC hingegen treten in der Regel bei älteren männlichen Patienten auf, die chronische Raucher sind (Benard et al., 2008; Elrefaey, Massaro, Chiocca, Chiesa, & Ansarin, 2014). Wir untersuchten auch den HPV-Status, der ein wichtiger prognostischer Faktor ist, da p16-Positivität mit einer höheren Gesamtüberlebensrate verbunden ist, auf die Prognose des Oropharynxkarzinoms. Es zeigte sich, dass HPV-negative Patienten ein schlechteres Überleben zeigten als HPV positive Patienten. Das errechnete mediane Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meier Methode betrug für die gesamte Kohorte 5.33 ± 0.423 Jahre (95% CI: 4.505-6.162).

In der Literatur beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 58- 72%(Fakhry et al., 2017; Ragin & Taioli, 2007). Bei einer Studie betrug das 5-Jahres-Überleben nur 1.1%(de França et al., 2022). Dieser Unterschied lässt sich laut den Autoren durch die Tatsache erklären, dass die Stichprobe überwiegend aus Rauchern bestand, sowie durch die späte Diagnose, wobei die Patienten in fortgeschrittenen Stadien (III/IV) und mit Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden. Dadurch, dass das Oropharynxkarzinom nicht in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, kann sich die Behandlung verzögern und damit das Überleben verschlechtern. Darüber hinaus gibt es deutliche Unterschiede in den Gesundheitssystemen, die Ländervergleiche in Bezug auf das Überleben erschweren (Perea, Antunes, & Peres, 2022). In der Literatur wird auch ein zunehmender Trend zur Anwendung nicht-chirurgischer Maßnahmen bei der Behandlung von fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen beschrieben. Hierbei gibt es zudem Faktoren die allgemein mit dem Gesamtüberleben einhergehen können, darunter der zunehmende Einsatz der Chemoradiotherapie und der sozioökonomische Status(Chen, Zhu, & Fedewa, 2014). In einer Studie waren die meisten Teilnehmer beispielsweise im Stadium IV und dies wurde auf das niedrige Bildungsniveau der Patienten zurückgeführt, da diese weniger Zugang zu Informationen über gesundheitsbezogene Themen haben (de França et al., 2022).

Es wurden Dreijahres-Gesamtüberlebensraten von 82.4 % bzw. 57.1 % in HPV-positiven und HPV-negativen Oropharynxkarzinom-Untergruppen berichtet (Ang et al., 2010). Andere Studien kamen auch zu dem Schluss, dass Patienten mit HPV-positiven Tumoren ein besseres Dreijahres-Gesamtüberleben (90% vs 65%,) und krankheitsfreies Überleben (85% vs 49%,) haben als Patienten mit HPV-negativen Tumoren (Sedghizadeh et al., 2016). Dies konnten wir im Rahmen unserer Studie bestätigen.

In unserer Studie haben wir das Rauchen und den Alkoholkonsum nicht als prädiktive Faktoren untersuchen können, da im Patienteninformationssystem häufig keine genauen Angaben zu den Pack-Years bzw. den genauen Konsum beschrieben wurden. In einer kürzlich durchgeführten Studie gab es weder einen Unterschied im Überleben zwischen Nichtrauchern und Rauchern noch zwischen Alkoholtrinkern und Nichttrinkern (de França et al., 2022). Im Gegensatz dazu stellten Ang et al. fest, dass Rauchen bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen unabhängig mit dem Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben verbunden war (Ang et al., 2010). Darüber hinaus stellten die Autoren fest, dass das Risiko des Todes und des Wiederauftretens der Krebserkrankung für jedes zusätzliche Pack-Year des Zigarettenrauchens signifikant anstieg. Ähnliche Ergebnisse wurden von (O'Sullivan et al., 2016) und (Gillison et al., 2008) berichtet. Es wird angenommen, dass Rauchen kein starker Kofaktor für die Entwicklung von HPV-positivem Oropharynxkarzinom ist (Gillison et al., 2008).

Ein weiterer prognostischer Faktor, der berücksichtigt werden muss, ist der Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der Tumorerkrankung und dem Beginn der Behandlung. In einer früheren Studie hatten die Teilnehmer, die innerhalb eines Zeitraums von bis zu 4 Wochen mit der Behandlung begannen, eine deutlich höhere Gesamtüberlebensrate als diejenigen, die erst nach 4 Wochen mit der Behandlung begannen (de França et al., 2022). Der zeitliche Verlauf der Tumorthherapie ist ein wichtiger prognostischer Faktor, da Behandlungsverzögerungen das Wachstum und die Ausbreitung des Tumors begünstigen können (Lambert et al., 2011). Einige Studien haben ebendiese Zeit bis zum Behandlungsbeginn („time to treatment“; TTI) im Rahmen von statistischen Modellen analysiert (Grønhøj et al., 2018). Es wurde

festgestellt, dass die TTI das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben beeinflusst, insbesondere in der HPV-negativen Oropharynx-Gruppe. Ein TTI > 60 Tage beeinflusste signifikant das Gesamtüberleben, nicht aber das progressionsfreie Überleben in der HPV-negativen Oropharynx-Gruppe. In einer anderen Studien wurde gezeigt, dass sowohl bei HPV-positiven als auch HPV-negativen Patienten mit einer TTI > 60 Tage das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in ähnlicher Weise durch die TTI beeinflusst wurde (de França et al., 2022). Bei behandelten HPV-positiven und HPV-negativen Patienten mit Oropharynxkarzinom wirkte sich der TTI auf das Ergebnis aus, wobei die stärkste Auswirkung auf das Gesamtüberleben bei HPV-negativen Patienten zu verzeichnen war. Die Verringerung des TTI ist daher ein wichtiges Instrument zur Verbesserung der Prognose (de França et al., 2022).

Die Behandlungsmodalitäten für Oropharynxkarzinome werden auf der Grundlage der Ergebnisse von Studien festgelegt, welche die Überlebensraten analysieren. Bis vor kurzem war die Wahl für Oropharynxkarzinome, die in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurden, eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie, da die Überlebensrate ähnlich hoch war wie bei chirurgisch behandelten Fällen, aber im Vergleich zur chirurgischen Behandlung deutlich weniger Nebenwirkungen auftraten (Fung, Faraji, Kang, & Fakhry, 2017; Sedghizadeh et al., 2016). Das Oropharynxkarzinom im Frühstadium (T1-T2 N0) kann jedoch chirurgisch behandelt werden. In diesen Fällen kann die transorale Lasermikrochirurgie oder die transorale Roboterchirurgie eingesetzt werden (Chi, Day, & Neville, 2015).

Die chirurgische Resektion mit Sicherheitsabstand kann mit einer erheblichen Morbidität verbunden sein. Die Schwierigkeit, aufgrund der anatomischen Komplexität der Kopf-Hals-Region negative chirurgische Ränder zu erhalten, ist mit einem Lokalrezidiv und einer schlechten Überlebensrate der betroffenen Patienten verbunden. So haben Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen eine schlechte Prognose, weil es schwierig ist, diesen Sicherheitsabstand einzuhalten, da kritische anatomische Strukturen erhalten werden müssen (Moreira et al., 2020; Zagars et al., 2003). Bei ausgedehnten Operationen von Kopf-Hals-Tumoren werden

mikrovaskuläre Rekonstruktionstechniken und autogene Knochentransplantate eingesetzt. Diese Rekonstruktionstechniken werden jedoch bei Oropharynxkarzinomen nicht immer eingesetzt. Bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen, wurde zuvor kein signifikant höheres Überleben festgestellt (de França et al., 2022). Die Kombination aus intensitätsmodulierter Strahlentherapie und Chemotherapie auf Cisplatin-Basis war in einer Studie die häufigste Behandlungsmodalität, wahrscheinlich weil die meisten Teilnehmer (84.1 %) in fortgeschrittenen Stadien (III und IV) diagnostiziert wurden und diese Therapien bei der Verlängerung des Gesamtüberlebens in Monaten am effektivsten war (de França et al., 2022). Darüber hinaus war die Gesamtüberlebensrate in den Stadien I und II signifikant höher als in den fortgeschrittenen Stadien III und IV (de França et al., 2022), was teilweise die Ergebnisse von O'Sullivan et al. Bestätigte (O'Sullivan et al., 2016). Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass das Staging-System das Gesamtüberleben beim Oropharynxkarzinom vorhersagen kann. Auch bei uns war das UICC Stadium signifikant mit dem Überleben assoziiert. Studien haben gezeigt, dass eine Kombination aus HPV-Status, lebenslangem Zigarettenrauchen und Krebsstadium zur Stratifizierung von Patienten in Hoch-, Mittel- und Niedrigrisikogruppen verwendet werden kann (Fakhry et al., 2017) (Ang et al., 2010). Dieses Risikomodell der NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) bildet die Grundlage für zwei unterschiedliche Pfade für risikobasierte klinische Studien bei Oropharynxkarzinomen, einschließlich therapeutischer Deintensivierung für die Niedrigrisikogruppe und therapeutischer Intensivierung für die Gruppen mit mittlerem und hohem Risiko (Fakhry et al., 2017). Folglich ist die Bewertung prognostischer Faktoren bei Oropharynxkarzinomen wichtig, um die beste Behandlung für Patienten mit dieser Krebsart festzulegen.

Unter den in einer früheren Kohorte analysierten prognostischen Faktoren waren das Tumorstadium III/IV, der HPV-p16-negative Status und ein Zeitabstand von mehr als 4 Wochen zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn signifikant mit einem niedrigeren Gesamtüberleben verbunden (de França et al., 2022). Diese Befunde stehen im Einklang mit unseren Ergebnissen. Strahlen- und Chemotherapie können die Gesamtüberlebenszeit (in Monaten) bei Patienten mit OPSCC verlängern und

sollten weiter untersucht werden (de França et al., 2022). Die analysierten prognostischen Faktoren spiegeln ein relativ breites Wissen über das Überleben von Patienten mit Oropharynxkarzinomen wider und könnten in der Risikostratifizierung helfen.

5.3 Stärken und Limitationen der Studie

Zu den Stärken dieser Studie gehört, dass sie an einer großen Patientenpopulation durchgeführt wurde, die in einer großen universitären Klinik mit mehreren Chirurgen betreut wurden. Eine weitere Stärke ist auch, dass eine große Bandbreite an Patienten- und Tumorfaktoren analysiert wurde. Die Durchführung einer solch umfassenden multifaktoriellen Bewertung ermöglichte uns eine differenzierte Kontrolle für Störfaktoren in den Regressionsanalysen und eine präzisere Definition der Prädiktoren. Darüber hinaus wurden Entscheidungsbäume entwickelt, die leicht in der Praxis bei der präoperativen Risikobewertung von Patienten mit Kopf- und Halskrebs eingesetzt werden können.

Diese Studie weist allerdings auch mehrere Einschränkungen auf. Unsere Daten waren weitgehend von der Genauigkeit und Vollständigkeit der Klinikaufzeichnungen abhängig. Die Symptome wie Dysphagie oder Gewichtsverlust wurden nicht vollständig bei allen Patienten dokumentiert. Da verschiedene Ärzte an der präoperativen klinischen Bewertung beteiligt waren, gab es sicherlich Schwankungen bei der präoperativen Standardbewertung der Patienten. Darüber hinaus können die Ergebnisse möglicherweise nicht auf andere Institute und Patientenpopulationen übertragen werden, da das Therapiemanagement zum Teil je nach Institut unterschiedlich ist. Patienten, bei denen ein Tumorrezidiv vorlag, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Wir wollten ein Modell erstellen, das für bestimmten Patienten in der präoperativen Phase unter Berücksichtigung der aktuellen Symptome, des Krankheitsstadiums und der Lage des Tumors sowie des geplanten Umfangs der Operation verwendet werden kann. Die durch frühere Operationen verursachte Variabilität wurde als zu einflussreicher Störfaktor für die Analyse und Einbeziehung in ein Vorhersagemodell erachtet. So wären beispielsweise sowohl die

Kohlendioxidlaser-Entfernung eines kleinen Stimmlippenkarzinoms als auch die totale Laryngektomie in die Kategorie „frühere Operationen“ aufgenommen worden, obwohl die Auswirkungen dieser Verfahren auf die Schluckfunktion nach einer nachfolgenden Operation sehr unterschiedlich sind. Diese Entscheidung führte jedoch dazu, dass eine Anzahl von Patienten ausgeschlossen wurde, die möglicherweise nützliche Daten geliefert hätten.

Trotz eines prädiktiven Algorithmus ist eine gute klinische Beurteilung von unschätzbarem Wert. Kein Vorhersagemodell ist zu 100 % genau und sollte bestenfalls dazu dienen, klinische Entscheidungen auf der Grundlage historischer Daten zu treffen. Das Ziel dieser Studie war es, Faktoren zu identifizieren, die einen Patienten zu einem Hochrisiko für die Anlage einer PEG oder Tracheotomie machen. Das Modell sollte als Risikobewertung für alle Patienten dienen, die sich einer Kopf-Hals-Resektion unterziehen. Obwohl objektive Daten darauf hindeuten, dass bei einem Patienten ein hohes Risiko für die Anlage einer PEG besteht, verfügt der Arzt über das wertvollste Instrument für klinische Entscheidungen, nämlich die direkte Beziehung zum Patienten. Einige Faktoren, wie z.B. die Motivation und Vitalität des Patienten, können nicht präzise katalogisiert oder dokumentiert werden, spielen aber zweifellos eine Rolle bei der Fähigkeit des Patienten, seine Schluckfunktion nach der Operation zu rehabilitieren. Diese Studie ist insgesamt durch ihren retrospektiven Charakter limitiert.

Weitere Studien sind erforderlich, um das Vorhersagemodell prospektiv zu analysieren und die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse zu prüfen. Beispielsweise könnten Validierungsstudien aus anderen Ländern die Zuverlässigkeit dieses Modells prüfen, um die Ergebnisse global vergleichen zu können.

6 Zusammenfassung

Mit den verbesserten Therapiemöglichkeiten gewinnen die funktionellen Outcomes bei der Behandlung des Oropharynxkarzinoms zunehmend an Bedeutung. Nichtsdestotrotz gibt es derzeit einen Mangel an prädiktiven Modellen, welche die funktionellen Outcomes betrachten und im Rahmen von Risikostratifikationsmodellen quantifizieren. Die vorliegende retrospektive monozentrische Kohortenstudie untersuchte in einem Patientenkollektiv von $n=489$ prädiktive Faktoren für die Tracheostomie- und die PEG-Notwendigkeit, sowie für das Überleben nach der Therapie des Oropharynxkarzinoms. Hierfür extrahierten wir eine Reihe an potentiell relevanten Studienvariablen aus unserem Patienteninformationssystem und wendeten logistische Regressionsmodelle, einen CHAID (Chi-Quadrat Automatic Interaction Detection) Algorithmus und COX-Regressionsmodelle an, um den Zusammenhang dieser unabhängigen Studienvariablen mit den Variablen „PEG-Notwendigkeit“, „Tracheostomie-Notwendigkeit“ und das Überleben zu untersuchen. Unsere Ergebnisse zeigten, dass das männliche Geschlecht ($p=0.030$) und die Durchführung einer sanierenden Operation ($p<0.001$) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PEG-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert waren, während die Tracheostomie-Notwendigkeit mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PEG-Notwendigkeit in unserer Kohorte assoziiert war ($p<0.001$). Die Analyse der Variable „HPV-Status“ als Prädiktor für die PEG-Notwendigkeit wies zwar auf eine niedrigere Wahrscheinlichkeit der PEG-Notwendigkeit bei HPV-positiven Patienten hin, dieses Ergebnis verfehlte jedoch das Signifikanzniveau knapp ($p=0.073$). Weiterhin zeigten unsere Ergebnisse, dass der transorale OP-Zugang mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Tracheostomie-Notwendigkeit assoziiert waren ($p<0.001$), während die PEG-Notwendigkeit ($p<0.001$) und eine sanierende OP ($p<0.001$) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Tracheostomie-Notwendigkeit assoziiert war. Die Analyse der Variable „HPV-Status“ als Prädiktor für die Tracheostomie-Notwendigkeit wies zwar auf eine niedrigere Wahrscheinlichkeit der Tracheostomie-Notwendigkeit bei HPV-positiven Patienten hin, aber auch dieses Ergebnis verfehlte das Signifikanzniveau knapp ($p=0.471$). Auch hier zeigten andere Studienvariablen

keine signifikanten Assoziationen mit der Tracheostomie-Notwendigkeit. Unsere Überlebenszeitanalyse zeigte, dass das Überleben von Patienten mit einer PEG-Notwendigkeit signifikant geringer ist (2.00 ± 0.190 Jahre) als das von den Patienten ohne PEG (7.33 ± 0.774 Jahre) ($p < 0.001$). Gleichermassen zeigte die Überlebenszeitanalyse, dass das Überleben von Patienten mit Tracheostomie-Notwendigkeit signifikant geringer ist (2.00 ± 0.23 Jahre) als für Patienten, die tracheotomiert werden mussten (6.16 ± 0.58 Jahre) ($p < 0.001$).

In unserer Studie waren als signifikant relevante prädiktive Faktoren für das Überleben ein höheres Alter ($p < 0.001$), alle anderen Lokalisationen im Vergleich zu der Vorderwand-Lokalisation ($p = 0.001 - 0.041$), ein höheres T-Stadium ($p = 0.003$), ein höheres UICC Stadium ($p < 0.001$) und ein höheres ECOG ($p = 0.02$), die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events (Tod) assoziiert waren. Eine sanierende OP ($p < 0.001$) und ein HPV-positiver Status ($p < 0.001$) waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events (Tod) assoziiert. Weitere Studien sind erforderlich, um das Vorhersagemodell prospektiv zu analysieren und die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse zu prüfen.

6.1 Conclusion

With the improved therapeutic options, the functional outcomes in the treatment of oropharyngeal carcinoma are becoming increasingly important. Nevertheless, there is currently a lack of predictive models that consider functional outcomes and quantify them within the framework of risk stratification models. The present retrospective monocentric cohort study examined in a patient cohort of n=489 predictive factors for the need for tracheostomy and PEG, as well as for survival after treatment of oropharyngeal carcinoma. To do this, we extracted a set of potentially relevant study variables from our patient information system and applied logistic regression models, a CHAID (Chi-Square Automatic Interaction Detection) algorithm and COX regression models to assess the association of these independent study variables with the variables "PEG necessity", "tracheostomy requirement" and to investigate survival. Our results showed that being male ($p=0.030$) and having remedial surgery ($p<0.001$) were associated with a lower probability of the need for a PEG in our cohort, while the need for a tracheostomy was associated with a higher probability was associated with the occurrence of a PEG need in our cohort ($p<0.001$). Analysis of the variable "HPV status" as a predictor of PEG requirement indicated a lower probability of PEG requirement in HPV-positive patients, but this result just missed the level of significance ($p=0.073$). Furthermore, our results showed that transoral surgical access was associated with a lower probability of the need for a tracheostomy ($p<0.001$), while the need for PEG ($p<0.001$) and remedial surgery ($p<0.001$) were associated with it was associated with a higher likelihood of the need for a tracheostomy occurring. The analysis of the variable "HPV status" as a predictor for the need for a tracheostomy indicated a lower probability of the need for a tracheostomy in HPV-positive patients, but this result also just missed the level of significance ($p=0.471$). Again, other study variables showed no significant associations with the need for a tracheostomy. Our survival time analysis showed that the survival of patients requiring PEG is significantly lower (2.00 ± 0.190 years) than that of patients without PEG (7.33 ± 0.774 years) ($p<0.001$). Similarly, survival time analysis showed that the survival of patients requiring tracheostomy is significantly lower (2.00 ± 0.23 years) than that of patients requiring tracheostomy (6.16 ± 0.58 years) ($p<0.001$). In our study, significantly relevant predictive factors for survival were older age ($p<0.001$), all other locations compared to the anterior wall location ($p=0.001 - 0.041$), a higher T stage ($p=0.003$), a higher UICC stage ($p<0.001$) and a higher ECOG ($p=0.02$), which were associated with a higher probability of occurrence of an event (death). Remedial surgery ($p<0.001$) and HPV-positive status ($p<0.001$) were associated with a lower probability of occurrence of an event (death). Further studies are needed to prospectively analyze the prediction model and to check the reproducibility of these results.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des CHAID-Algorithmus zur Analyse der PEG-Notwendigkeit unter Berücksichtigung signifikanter prädiktiver Variablen aus dem logistischen Regressionsmodell.	42
Abbildung 2: Darstellung des CHAID-Algorithmus zur Analyse der Tracheostomie-Notwendigkeit unter Berücksichtigung signifikanter prädiktiver Variablen aus dem logistischen Regressionsmodell.	45
Abbildung 3: Darstellung der Überlebenszeitanalyse mithilfe des Kaplan-Meier Plots für die Gesamtkohorte.	46
Abbildung 4: Darstellung der Überlebenszeitanalyse mithilfe des Kaplan-Meier Plots für den Vergleich „PEG Ja,“ und „PEG Nein“.	47
Abbildung 5: Darstellung der Überlebenszeitanalyse mithilfe des Kaplan-Meier Plots für den Vergleich „Tracheostomie Ja“ und „Tracheostomie Nein“.	48
Abbildung 6: Darstellung des rezidivfreien (RFS; nur Lokalrezidiv) und des progressionsfreien (PFS; inklusive Lokalrezidiv) Überlebens mithilfe von Histogrammen für die Gesamtkohorte.	49
Abbildung 7: Darstellung des rezidivfreien (RFS; nur Lokalrezidiv) und des progressionsfreien (PFS; inklusive Lokalrezidiv) Überlebens mithilfe von Box-Plots für den Vergleich „PEG Ja“ und „PEG Nein“. Es fand sich ein signifikanter Unterschied für das RFS und PFS zwischen den beiden Gruppen ($p < 0.001$).	50
Abbildung 8: Darstellung des rezidivfreien (RFS; nur Lokalrezidiv) und des progressionsfreien (PFS; inklusive Lokalrezidiv) Überlebens mithilfe von Box-Plots für den Vergleich „Tracheostomie Ja“ und „Tracheostomie Nein“. Es fand sich ein signifikanter Unterschied für das RFS ($p < 0.001$) und PFS ($p = 0.002$) zwischen den beiden Gruppen.	51

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation der p16-negativen Karzinome des Oropharynx oder oropharyngeale Karzinome ohne Durchführung einer p16- Immunhistochemie.....	3
Tabelle 2: T-Klassifikation der p16-positiven Karzinome des Oropharynx oder oropharyngeale Karzinome mit einer immunhistochemisch nachgewiesenen p16-Überexpression	4
Tabelle 3: N-Klassifikation der p16-negativen Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome.....	4
Tabelle 4: N-Klassifikation der p16-positiven Oropharynxkarzinome	5
Tabelle 5: UICC-Stadien der p16-negativen Oropharynxkarzinome.....	6
Tabelle 6: UICC-Stadien der p16-positiven Oropharynxkarzinome	6
Tabelle 7: Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. HPV: Humanes Papillomvirus.....	14
<i>Tabelle 8: Auflistung der Studienvariablen. Die Codierungen sind in der Spalte „Formel“ gezeigt. Diese dienen der Erleichterung der statistischen Analyse. ID: Patientenidentifikationsnummer; HPV: Humanes Papillomvirus; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; UICC8: Union for International Cancer Control Stadium (8. Auflage).....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 9: Kategorisierung der Tumorlokalisation</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 10: Darstellung des allgemeinen Leistungszustandes (ECOG) im finalen Datensatz (n = 489).....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 11: Darstellung der deskriptiven Statistik im finalen Datensatz (n = 489).</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 12: Darstellung der vergleichenden Statistik für Patienten mit und ohne PEG (n = 489).....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 13: Darstellung der vergleichenden Statistik in Bezug auf die Variable ECOG für Patienten mit und ohne PEG (n = 489).</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 14: Darstellung der vergleichenden Statistik für Patienten mit und ohne Tracheostomie (n = 489).</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 15: Darstellung der vergleichenden Statistik in Bezug auf die Variable ECOG für Patienten mit und ohne Tracheostomie (n = 489).</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 16: Logistisches Regressionsmodell zur Ermittlung von Prädiktoren für die PEG-Notwendigkeit (n = 489). OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall. ...</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 17: Logistisches Regressionsmodell zur Ermittlung von Prädiktoren für die Tracheostomie-Notwendigkeit (n = 489). OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall.</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 18: COX-Regressionmodell zur Ermittlung von Prädiktoren für das Überleben (n = 489). OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall.</i>	<i>52</i>

9 Literaturverzeichnis

- Agrawal, N., Frederick, M. J., Pickering, C. R., Bettegowda, C., Chang, K., Li, R. J., . . . Myers, J. N. (2011). Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science*, 333(6046), 1154-1157. doi: 10.1126/science.1206923
- Ahmed, K. A., Samant, S., & Vieira, F. (2005). Gastrostomy Tubes in Patients with Advanced Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope*, 115(1), 44-47. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000150679.60731.bc>
- Al-Othman, M. O. F., Amdur, R. J., Morris, C. G., Hinerman, R. W., & Mendenhall, W. M. (2003). Does feeding tube placement predict for long-term swallowing disability after radiotherapy for head and neck cancer? *Head Neck*, 25(9), 741-747. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.10279>
- Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tân, P. F., . . . Gillison, M. L. (2010). Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(1), 24-35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217
- Atkins, J. P., Jr, Keane, W. M., Young, K. A., & Rowe, L. D. (1984). Value of Panendoscopy in Determination of Second Primary Cancer: A Study of 451 Cases of Head and Neck Cancer. *Archives of Otolaryngology*, 110(8), 533-534. doi: 10.1001/archotol.1984.00800340045012
- Benard, V. B., Johnson, C. J., Thompson, T. D., Roland, K. B., Lai, S. M., Cokkinides, V., . . . Weir, H. K. (2008). Examining the association between socioeconomic status and potential human

- papillomavirus-associated cancers. *Cancer*, 113(10 Suppl), 2910-2918. doi: 10.1002/cncr.23742
- Bewick, V., Cheek, L., & Ball, J. (2004). Statistics review 12: Survival analysis. *Critical Care*, 8(5), 389. doi: 10.1186/cc2955
- Bhayani, M. K., Hutcheson, K. A., Barringer, D. A., Lisec, A., Alvarez, C. P., Roberts, D. B., . . . Lewin, J. S. (2013). Gastrostomy tube placement in patients with oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy or chemoradiotherapy: Factors affecting placement and dependence. *Head Neck*, 35(11), 1634-1640. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23200>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1998). Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*, 317(7172), 1572-1580. doi: 10.1136/bmj.317.7172.1572
- Bouda, M., Gorgoulis, V. G., Kastrinakis, N. G., Giannoudis, A., Tsoi, E., Danassi-Afentaki, D., . . . Kittas, C. (2000). "High Risk" HPV Types Are Frequently Detected in Potentially Malignant and Malignant Oral Lesions, But Not in Normal Oral Mucosa. *Modern Pathology*, 13(6), 644-653. doi: 10.1038/modpathol.3880113
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons.
- Cameron, M., Corner, A., Diba, A., & Hankins, M. (2009). Development of a tracheostomy scoring system to guide airway management after major head and neck surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(8), 846-849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.03.713>
- Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., Lortet-Tieulent, J., Curado, M. P., Ferlay, J., Franceschi, S., . . . Gillison, M. L. (2013). Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society*

- of Clinical Oncology*, 31(36), 4550-4559. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870
- Chen, A. Y., Zhu, J., & Fedewa, S. (2014). Temporal trends in oropharyngeal cancer treatment and survival: 1998–2009. *The Laryngoscope*, 124(1), 131-138. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.24296>
- Chew, J. Y., & Cantrell, R. W. (1972). Tracheostomy: Complications and Their Management. *Archives of Otolaryngology*, 96(6), 538-545. doi: 10.1001/archotol.1972.00770090816008
- Chi, A. C., Day, T. A., & Neville, B. W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA Cancer J Clin*, 65(5), 401-421. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21293>
- de França, G. M., da Silva, W. R., Medeiros, C. K. S., Júnior, J. F., de Moura Santos, E., & Galvão, H. C. (2022). Five-year survival and prognostic factors for oropharyngeal squamous cell carcinoma: retrospective cohort of a cancer center. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 26(2), 261-269. doi: 10.1007/s10006-021-00986-4
- Eissner, F., Haymerle, G., & Brunner, M. (2018). Risk factors for acute unplanned tracheostomy during panendoscopy in HNSCC patients. *PLoS One*, 13(12), e0207171. doi: 10.1371/journal.pone.0207171
- Elrefaey, S., Massaro, M. A., Chiocca, S., Chiesa, F., & Ansarin, M. (2014). HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 34(5), 299-309.
- Fakhry, C., Zhang, Q., Nguyen-Tân, P. F., Rosenthal, D. I., Weber, R. S., Lambert, L., . . . Gillison, M. L. (2017). Development and Validation of Nomograms Predictive of Overall and Progression-Free Survival in Patients With Oropharyngeal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(36), 4057-4065. doi: 10.1200/jco.2016.72.0748

- Fung, N., Faraji, F., Kang, H., & Fakhry, C. (2017). The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(3), 449-461. doi: 10.1007/s10555-017-9686-9
- Gardine, R. L., Kokal, W. A., Beatty, J. D., Riihimaki, D. U., Wagman, L. D., & Terz, J. J. (1988). Predicting the need for prolonged enteral supplementation in the patient with head and neck cancer. *The American Journal of Surgery*, 156(1), 63-65. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(88\)80174-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(88)80174-0)
- Gillespie, M. B., Rubinchik, S., Hoel, B., & Sutkowski, N. (2009). Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: what you need to know in 2009. *Current treatment options in oncology*, 10(5), 296-307.
- Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., & Fakhry, C. (2015). Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(29), 3235-3242. doi: 10.1200/jco.2015.61.6995
- Gillison, M. L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., & Viscidi, R. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*, 100(6), 407-420. doi: 10.1093/jnci/djn025
- Gilyoma, J. M., Balumuka, D. D., & Chalya, P. L. (2011). Ten-year experiences with Tracheostomy at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: A retrospective review of 214 cases. *World Journal of Emergency Surgery*, 6(1), 38. doi: 10.1186/1749-7922-6-38
- Grønhøj, C., Jensen, D., Dehlendorff, C., Nørregaard, C., Andersen, E., Specht, L., . . . von Buchwald, C. (2018). Impact of Time to Treatment Initiation in Patients with Human Papillomavirus-positive and -negative Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clinical*

- Oncology*, 30(6), 375-381. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.02.025>
- Halec, G., Schmitt, M., Dondog, B., Sharkhuu, E., Wentzensen, N., Gheit, T., . . . Pawlita, M. (2013). Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer*, 132(1), 63-71. doi:
<https://doi.org/10.1002/ijc.27605>
- Herrero, R., Castellsagué, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., . . . Group, F. t. I. M. O. C. S. (2003). Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 95(23), 1772-1783. doi:
10.1093/jnci/djg107
- Jensen, K., Bonde Jensen, A., & Grau, C. (2006). The relationship between observer-based toxicity scoring and patient assessed symptom severity after treatment for head and neck cancer. A correlative cross sectional study of the DAHANCA toxicity scoring system and the EORTC quality of life questionnaires. *Radiotherapy and Oncology*, 78(3), 298-305. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.02.005>
- Jordan, S., Philpin, S., Warring, J., Cheung, W. Y., & Williams, J. (2006). Percutaneous endoscopic gastrostomies: the burden of treatment from a patient perspective. *Journal of Advanced Nursing*, 56(3), 270-281. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.04006.x>
- Kang, J. Y., Choi, K. H., Yun, G. J., Kim, M. Y., & Ryu, J. S. (2012). Does Removal of Tracheostomy Affect Dysphagia? A Kinematic Analysis. *Dysphagia*, 27(4), 498-503. doi: 10.1007/s00455-012-9396-y
- Kim, Y.-H., Kim, M.-Y., & Kim, C.-H. (2014). Elective tracheostomy scoring system for severe oral disease patients. *jkaoms*, 40(5), 211-219. doi: 10.5125/jkaoms.2014.40.5.211

- Klussmann, J. P., Dinh, S., Guntinas-Lichius, O., Wittekindt, C., Weissenborn, S., Wieland, U., . . . Pfister, H. J. (2004). [HPV-associated tonsillar cancer. An update]. *HNO*, *52*(3), 208-218. doi: 10.1007/s00106-004-1069-1
- Klussmann, J. P., Mooren, J. J., Lehnen, M., Claessen, S. M. H., Stenner, M., Huebbers, C. U., . . . Speel, E.-J. M. (2009). Genetic Signatures of HPV-related and Unrelated Oropharyngeal Carcinoma and Their Prognostic Implications. *Clinical Cancer Research*, *15*(5), 1779-1786. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-08-1463
- Klussmann, J. P., Preuss, S. F., & Speel, E. J. (2009). Humane Papillomviren und Oropharynxkarzinome. *HNO*, *57*(2), 113-122. doi: 10.1007/s00106-008-1867-y
- Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *14*(2), 467-475. doi: 10.1158/1055-9965.epi-04-0551
- Kruse-Lösler, B., Langer, E., Reich, A., Joos, U., & Kleinheinz, J. (2005). Score system for elective tracheotomy in major head and neck tumour surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *49*(5), 654-659. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00655.x>
- Lambert, R., Sauvaget, C., de Camargo Cancela, M., & Sankaranarayanan, R. (2011). Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *23*(8).
- Locher, J. L., Bonner, J. A., Carroll, W. R., Caudell, J. J., Keith, J. N., Kilgore, M. L., . . . Allison, J. J. (2011). Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Placement in Treatment of Head and Neck Cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *35*(3), 365-374. doi: <https://doi.org/10.1177/0148607110377097>

- Machczyński, P., Majchrzak, E., Niewinski, P., Marchlewska, J., & Golusiński, W. (2020). A review of the 8th edition of the AJCC staging system for oropharyngeal cancer according to HPV status. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(9), 2407-2412.
- Mangar, S., Slevin, N., Mais, K., & Sykes, A. (2006). Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: A retrospective review. *Radiotherapy and Oncology*, 78(2), 152-158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.12.014>
- Mays, A. C., Moustafa, F., Worley, M., Waltonen, J. D., & D'Agostino, R., Jr. (2014). A Model for Predicting Gastrostomy Tube Placement in Patients Undergoing Surgery for Upper Aerodigestive Tract Lesions. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 140(12), 1198-1206. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2360
- McRackan, T. R., Watkins, J. M., Herrin, A. E., Garrett-Mayer, E. M., Sharma, A. K., Day, T. A., & Gillespie, M. B. (2008). Effect of Body Mass Index on Chemoradiation Outcomes in Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope*, 118(7), 1180-1185. doi: <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816fca5c>
- Mlynarek, A. M., Rieger, J. M., Harris, J. R., O'Connell, D. A., Al-Qahtani, K. H., Ansari, K., . . . Seikaly, H. (2008). Methods of functional outcomes assessment following treatment of oral and oropharyngeal cancer: review of the literature. *Journal of Otolaryngology*, 37(1), 2-10.
- Moreira, D. G. L., da Silva, L. P., de Moraes, E. F., Queiroz, S. I. M. L., de Moura Santos, E., de Souza, L. B., & de Almeida Freitas, R. (2020). The occurrence and pattern of head and neck sarcomas: a comprehensive cancer center experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(5), 1473-1480. doi: 10.1007/s00405-020-05834-x

- Nagelkerke, N. J. D. (1991). A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika*, 78(3), 691-692. doi: 10.1093/biomet/78.3.691
- Nugent, B., Lewis, S., & O'Sullivan, J. M. (2011). Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy (a Cochrane systematic review). *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 24(3), 298-299. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2011.01175_28.x
- O'Sullivan B, B. J., D'Cruz A, Fey M, Pollock RE, Vermorken J, Huang SH. (2015). UICC Manual of Clinical Oncology.
- O'Sullivan, B., Huang, S. H., Su, J., Garden, A. S., Sturgis, E. M., Dahlstrom, K., . . . Xu, W. (2016). 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. *The Lancet Oncology*, 17(4), 440-451. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00560-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00560-4)
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5(6), 649-656.
- Perea, L. M. E., Antunes, J. L. F., & Peres, M. A. (2022). Oral and oropharyngeal cancer mortality in Brazil, 1983–2017: Age–period–cohort analysis. *Oral Diseases*, 28(1), 97-107. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13732>
- Ragin, C. C. R., & Taioli, E. (2007). Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 121(8), 1813-1820. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.22851>

- Rietbergen, M. M., Brakenhoff, R. H., Bloemena, E., Witte, B., Snijders, P., Heideman, D., . . . Leemans, C. (2013). Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials. *Annals of oncology*, *24*(11), 2740-2745.
- Romesser, P. B., Romanyshyn, J. C., Schupak, K. D., Setton, J., Riaz, N., Wolden, S. L., . . . Lee, N. Y. (2012). Percutaneous endoscopic gastrostomy in oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy. *Cancer*, *118*(24), 6072-6078.
- Sedghizadeh, P. P., Billington, W. D., Paxton, D., Ebeed, R., Mahabady, S., Clark, G. T., & Enciso, R. (2016). Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, *54*, 15-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.01.002>
- Skoner, J. M., Andersen, P. E., Cohen, J. I., Holland, J. J., Hansen, E., & Wax, M. K. (2003). Swallowing Function and Tracheotomy Dependence After Combined-Modality Treatment Including Free Tissue Transfer for Advanced-Stage Oropharyngeal Cancer. *The Laryngoscope*, *113*(8), 1294-1298. doi: <https://doi.org/10.1097/00005537-200308000-00005>
- Specht, L. (2002). Oral complications in the head and neck radiation patient. *Supportive Care in Cancer*, *10*(1), 36-39. doi: [10.1007/s005200100283](https://doi.org/10.1007/s005200100283)
- Stel, V. S., Dekker, F. W., Tripepi, G., Zoccali, C., & Jager, K. J. (2011). Survival Analysis I: The Kaplan-Meier Method. *Nephron Clinical Practice*, *119*(1), c83-c88. doi: [10.1159/000324758](https://doi.org/10.1159/000324758)
- Strom, T., Trotti, A. M., Kish, J., Rao, N. G., McCaffrey, J., Padhya, T. A., . . . Caudell, J. J. (2013). Risk Factors for Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Placement During Chemoradiotherapy for Oropharyngeal Cancer. *JAMA*

- Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 139(11), 1242-1246. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5193
- van Bokhorst-de van der Schueren, M. A. E., van Leeuwen, P. A. M., Kuik, D. J., Klop, W. M. C., Sauerwein, H. P., Snow, G. B., & Quak, J. J. (1999). The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer*, 86(3), 519-527. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990801\)86:3<519::AID-CNCR22>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990801)86:3<519::AID-CNCR22>3.0.CO;2-S)
- Verhoef, M. J., & Van Rosendaal, G. M. A. (2001). Patient Outcomes Related to Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Placement. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 32(1), 49-53.
- Waldron, J., Padgham, N. D., & Hurley, S. E. (1990). Complications of emergency and elective tracheostomy: a retrospective study of 150 consecutive cases. *Ann R Coll Surg Engl*, 72(4), 218-220.
- Wermker, K., Jung, S., Hüppmeier, L., Joos, U., & Kleinheinz, J. (2012). Prediction model for early percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in head and neck cancer treatment. *Oral Oncology*, 48(4), 355-360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.11.005>
- Wittekind, C. (2013). *TNM-Supplement*. Wiley-VCH.
- Wittekindt, C., Wagner, S., Bushnak, A., Prigge, E.-S., von Knebel Doeberitz, M., Würdemann, N., . . . Klussmann, J. P. (2019). Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. *Cancer Prevention Research*, 12(6), 375-382. doi: 10.1158/1940-6207.capr-19-0098
- Wittekindt, C., Wagner, S., Mayer, C. S., & Klussmann, J. P. (2012). Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 11, Doc09. doi: 10.3205/cto000091

Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W. T., Pollock, R. E., Patel, S. R., Benjamin, R. S., & Evans, H. L. (2003). Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Cancer*, *97*(10), 2530-2543. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.11365>

Zanoni, D. K., Patel, S. G., & Shah, J. P. (2019). Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Current Oncology Reports*, *21*(6), 52. doi: 10.1007/s11912-019-0799-x

10 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort/Datum

Unterschrift

11 Danksagung

Als allererstes möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, besonderes bei meiner Frau Fatima für ihre grenzenlose Unterstützung.

Mein besonderer Dank im Zusammenhang mit meiner hier vorgelegten Dissertation gilt Herrn Prof. Dr. med. Claus Wittekindt für seine Hinweise in Bezug auf die Thematik und seine kritische Begleitung und Förderung meines beruflichen Werdeganges.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Steffen Wagner für seine beständige fachliche Beratung und Unterstützung in vielen wichtigen Fragen.

Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann und seiner Mitarbeiterin aus dem Bereich der medizinischen Statistik, Frau Scheibelhut, danke ich besonders herzlich für ihre wegweisende Beratung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Meiner wegen ihrer großen Fachkompetenz und Hilfsbereitschaft sehr geschätzten Kollegin Frau Dr. Luise Döring (Büttner) bin ich sehr dankbar für das Korrekturlesen dieser Arbeit.