

# **Untersuchung der Prognostizierbarkeit der stationären Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Franziska Elahi, geb. Fritz**

aus Tübingen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Nils Heim
2. Gutachter: Prof. Dr. Christoph Peter Bourauel

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.08.2024

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Franz-Josef Kramer

## Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	7
1.3	Ergebnisse	10
1.4	Diskussion	12
1.5	Zusammenfassung	17
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	18
2.	Veröffentlichung	23
	Abstract	23
	Introduction	23
	Material and Methods	23
	Results	24
	Discussion	25
	References	28
3.	Danksagung	30

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
Hb	Hämoglobin
LOS	Length of stay in hospital
N	regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
OSCC	Oral squamous cell carcinoma
R	Residualtumor
SSI	Surgical site infection
T	Ausdehnung des Primärtumors
VTE	venöse Thromboembolie

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (Oral squamous cell carcinoma, OSCC) ist mit 90 % die am häufigsten auftretende Tumorerkrankung im Kopf- und Halsbereich (Tandon et al., 2017). Im Jahr 2020 wurden weltweit über 370.0000 Neuerkrankungen und 177.000 Sterbefälle verzeichnet (Sung et al., 2021). Je nach geographischer Region variiert die Inzidenz, wobei vor allem in den letzten Jahren ein Anstieg der Inzidenz in Entwicklungsländern beobachtet wurde (Petersen, 2009). Seit den 1990er Jahren hat sich die Häufigkeit von Kopf- und Halskarzinomen um etwa 34 % erhöht. Die prognostizierte Sterblichkeitsrate nimmt von 2023-25 bis 2038-2040 bei Männern um 12 % und bei Frauen um 13 % zu (UK CR, 2021).

Das orale Plattenepithelkarzinom hat eine multifaktorielle Ätiologie. Es tritt überwiegend zwischen dem fünften und siebten Lebensjahrzehnt auf und betrifft Männer häufiger als Frauen (Howaldt et al., 2011). Der chronische Konsum von Alkohol und Tabak gehört zu den Hauptrisikofaktoren (Bagnardi et al., 2013; Hashibe et al., 2009; Zygogianni et al., 2011).

Trotz diagnostischer und therapeutischer Fortschritte konnte die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen und Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert werden (Carvalho et al., 2005; Feller und Lemmer, 2012; Neville und Day, 2002). Sie bleibt auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau bei etwa 50 % (Ghantous et al., 2015; Marsh et al., 2011; Mehrotra und Yadav, 2006). Ursächlich dafür sind die frühe lymphogene Metastasierung und hohe Rezidivraten sowie die häufig späte Diagnose der bereits fortgeschrittenen Erkrankung (Feller und Lemmer, 2012; Wang et al., 2013). Es wird aktuell von einer okkulten zervikalen Metastasierungsrate von 20-40 % ausgegangen (Troeltzsch et al., 2016).

Die Prognose der Patienten wird dabei vorrangig durch den Diagnosezeitpunkt, die Tumorausdehnung und das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen determiniert (Leemans et al., 2011). Abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und dem voraussichtlichen Behandlungserfolg wird individuell ein Therapiekonzept erarbeitet, wobei man die kurative von der palliativen Behandlung unterscheidet.

Zu den Therapieoptionen einer kurativ intendierten Behandlung zählen die chirurgische Therapie, bestehend aus Tumorresektion, Neck Dissection und anschließender Rekonstruktion, die Strahlentherapie in adjuvanten oder neoadjuvanten Therapiekonzepten, die Strahlentherapie mit Chemotherapie sowie die Kombination der drei Möglichkeiten (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019). Frühe Stadien (Stadium I und II) können meist durch die alleinige chirurgische Therapie adäquat behandelt werden, während bei fortgeschrittenem Stadium des Tumors (Stadium III und IV) häufig eine zusätzliche postoperative Therapie angeschlossen wird (Vermorken und Specenier, 2010). Aufgrund umfangreicherer chirurgischer Rekonstruktion ist bei fortgeschrittenem Tumorstadium i.d.R. mit längeren stationären Krankenhausaufenthalten zu rechnen.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer (LOS, Length of stay) lässt Rückschlüsse auf den Schweregrad der Erkrankung ziehen. Abhängig vom Stadium der Erkrankung, Therapiewahl, Gesundheitszustand der Patienten und dem Auftreten von Komplikationen, kann der stationäre Krankenhausaufenthalt von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Wochen reichen.

Frühere Studien haben mehrere Risikofaktoren mit verlängerter LOS in Verbindung gebracht, darunter Alter, ASA-Klassifikation, kürzlicher Gewichtsverlust, präoperativer Hämoglobinspiegel, Dauer des chirurgischen Eingriffs und Auftreten von Infektionen am Operationsgebiet / nosokomialen Infektionen (Patel et al., 2010; Penel et al., 2008).

Eine verringerte Krankenhausaufenthaltsdauer hat nicht nur wirtschaftliche Vorteile durch eine geringere finanzielle Belastung des Gesundheitssystems und niedrigere soziale Gesamtkosten. Sie senkt vor allem auch das Risiko für opportunistische Infektionen und Komplikationen und geht mit einer geringeren Mortalitätsrate einher (Baek et al., 2018; Rotter et al., 2010).

Eine genaue Prognose der stationären Verweildauer von Patienten ist von Bedeutung, um elektive Eingriffe besser planen zu können, Personalplanung und Belegmanagement der Betten zu optimieren, eine Verzögerung adjuvanter Therapien zu vermeiden, sowie Planung von Nachsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen in die Wege zu leiten und somit zur effizienteren Nutzung der Ressourcen des Gesundheitswesens beitragen. Zusätzlich kann eine verbesserte Vorhersagbarkeit eine qualitativ hochwertigere Versorgung für alle Patienten sicherstellen.

## Fragestellung und Ziele der Studie

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Frage, welche Variablen ausschlaggebend für die Verlängerung der stationären Krankenhausaufenthaltsdauer sind und wie diese Faktoren genutzt werden können, um die Vorhersage der LOS zu verbessern.

Ziel dieser Arbeit war es, diese determinierenden Faktoren zu bestimmen und mithilfe eines statistischen Modells die Krankenhausaufenthaltsdauer für die einzelnen Risikoprofile der Patienten zu prognostizieren.

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Krankenhausunterlagen von 153 Patienten, welche zwischen Januar 2014 und Dezember 2017 stationär in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn aufgenommen wurden, retrospektiv hinsichtlich der Länge des Krankenhausaufenthaltes bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle und chirurgischer Resektion ausgewertet.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer wurde dabei als Zeitraum zwischen Tag der Aufnahme und Tag der Entlassung definiert.

Bei den Variablen, die mit in die Auswertung eingeflossen sind, handelt es sich um

#### 1. patientenbezogene Daten

Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht, Allgemeinerkrankungen (unterteilt in kardiovaskuläre, metabolische, internistische und pulmonale Erkrankungen), HPV Infektion, maligne Erkrankungen in der medizinischen Vorgeschichte, Nikotin- und Alkoholkonsum, Hämoglobinlevel prä- und post-OP, Notwendigkeit von Bluttransfusionen, Aufenthalt und Dauer auf der Intensivstation, Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes

sowie

#### 2. tumorbezogene Faktoren:

Lokalisation und Größe des Tumors, Lymphknotenstatus und Metastasierung (TNM), Grade, R-Klassifikation und Anzahl der befallenen Lymphknoten, Transplantatart. Die verwendeten Lappentechniken, die zur Rekonstruktion der Defekte eingesetzt wurden, sind in lokale Lappen und gestielte/freie Transplantate unterteilt.

Lokale Lappenplastiken:	lokale Deckung, Rotations-, Verschiebelappen, dorsaler Zungenlappen
Gestielte Lappenplastiken:	Pectoralis major-, Nasolabiallappen, supraklavikulärer Insellappen
Freie Lappenplastiken:	Radialis-, Fibula-, Skapulalappen, Anteriolateraler Oberschenkellappen

### 1.2.2 Statistisches Modell

Um die ausschlaggebenden Faktoren zu identifizieren, welche die Krankenhausaufenthaltsdauer maßgeblich beeinflussen, wurde ein statistisches Modell für Ereigniszeitanalysen verwendet. Bei Ereigniszeit- oder Überlebenszeitanalysen handelt es sich um statistische Methoden, bei denen die Zielvariable die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses von Interesse ist. Sie sind ein gängiges Instrument zur Analyse medizinischer Daten (Berger und Schmid, 2018; Tutz und Schmid, 2016).

In unserer Studie ist das Ereignis von Interesse die Entlassung aus dem Krankenhaus, wobei die Zeit bis zur Entlassung in Tagen gemessen wurde. Aufgrund der großen Anzahl der zu berücksichtigenden Variablen und der Erfassung der Ereigniszeit auf einer diskreten Skala, wurde in unserer Studie ein baumbasiertes Modell für diskrete Ereigniszeiten angewendet. Vorteil dieses Modells ist die Fähigkeit, verschiedene Risikogruppen zu identifizieren die jeweils Patienten mit einer bestimmten Kombination von Faktoren umfassen, relevante Variablen intrinsisch auszuwählen und Interaktionseffekte zwischen verschiedenen Variablen zu erkennen.

Der von Schmid et al. (2016) vorgeschlagene Survival-Tree wurde an die imputierten Daten angepasst. Ihr Modell schätzt den Hazard für das Eintreffen des Ereignisses zum Zeitpunkt  $t$ , gegeben durch



$$\lambda(t|x_i) = P(T_i = t | T_i \geq t, x_i), i = 1, \dots, n,$$

wobei  $T_i$  die Ereigniszeit für Patient  $i$  bezeichnet,  $x_i$  die Werte der betrachteten Variablen für Patient  $i$  sind und  $n$  die Anzahl der Patienten ist.

Das heißt, der diskrete Hazard für das Eintreten eines Ereignisses ist definiert als die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis zum Zeitpunkt  $t$  eintritt, gegeben dass das Ereignis vor  $t$  nicht eingetreten ist und gegeben der Werte der betrachteten Variablen.

Im Wesentlichen können Ereigniszeiten, die auf einer diskreten Skala gemessen wurden, in Form von binären Variablen dargestellt werden, die für jeden Patienten  $i$  und jedes Zeitintervall  $t$  angeben, ob das Ereignis eingetreten ist oder nicht. Unter Verwendung dieser Datendarstellung kann ein binäres Regressionsmodell zur Modellierung der diskreten Hazard-Funktion angewendet werden, was eine weit verbreitete Methode in der diskreten Ereigniszeitanalyse ist (Tutz und Schmid, 2016).

Um die bedingte Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis zu modellieren, wird der Survival-Tree unter Verwendung dieser Datendarstellung konstruiert, indem eine rekursive Partitionierungstechnik auf der Grundlage des Klassifizierungs- und Regressionsbaumansatzes angewendet wird (Breiman et al., 1984). Die Daten werden anhand der Werte der betrachteten Variablen in verschiedene Risikogruppen aufgeteilt. Die Partitionen wurden basierend auf der Gini impurity bestimmt und die optimale Größe des Baumes wurde mit Hilfe des Bayesian Information Criterion ausgewählt. Jeder der Blattknoten des Überlebensbaummodells stellt eine Partition der Daten dar, die sich in Bezug auf die bedingte Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses (d. h. den Hazard) unterscheidet.

### Sensitivitätsanalyse

Bedingt durch unvollständige Datensätze bei der Datenerhebung wurden die fehlenden Werte bei 33 Patienten in mindestens einer Variable imputiert. Dabei enthält die verwendete Imputationsstrategie ein stochastisches Element. Dies bedeutet, dass bei wiederholter Durchführung des Imputationsprozesses unterschiedliche Datenversionen entstehen, was zu verschiedenen Ergebnissen der angepassten Modelle führen kann. Um zu bewerten, wie stark die Ergebnisse der statistischen Analyse von den Imputationen

abhängen, wurde das Modell als Sensitivitätsanalyse an 100 imputierte Versionen der Daten angepasst. Wenn die Modelle über zahlreiche verschiedene Datenversionen hinweg konsistente Ergebnisse zeigen, wird deutlich, dass die Imputationen nur geringfügigen Einfluss auf die Resultate haben. Die 100 Modelle wurden auf der Grundlage der Überlebensfunktionen verglichen.

### 1.3 Ergebnisse

Die Studie umfasste  $n = 153$  Patienten, von denen  $n = 53$  Patienten weiblich und  $n = 100$  männlich waren. Bei einer Altersspanne von 32 bis 94 Jahre betrug das Medianalter 64,8 Jahre. Die Krankenhausaufenthaltsdauer lag zwischen 4 und 75 Tagen (median 15 Tage). Die Zunge (35,8 %), Unterkiefer (17,6 %) und Mundboden (16,6 %) waren die am häufigsten betroffenen Regionen. Die Auswertung des lokalen Tumorwachstums zeigte, dass sich der größte Teil der Patienten bei Diagnosestellung in Tumorstadium T1 (56 Patienten) befand, gefolgt von T2 (49 Patienten), T4 (24 Patienten), T3 (14 Patienten) und T0 (10 Patienten), wobei bei letzterem der Primärtumor bereits durch eine vorangegangene Probeexzision vollständig entfernt worden war. Bezüglich der Metastasierung ergaben sich in 97 Fällen ein Nodalstadium N0, gefolgt von N2 (33 Fälle), N1 (20 Fälle) und N3 (zwei Fälle). In einem Fall konnte keine Angabe zum Nodalstadium gemacht werden. Extrakapsuläres Wachstum wurde in 31 Fällen beobachtet. Eine Fernmetastasierung lag in nur einem Fall vor. In 128 Fällen wurden Angaben zum Grading gemacht, in 15 Fällen konnte keine Information diesbezüglich in den Krankenakten gefunden werden. Am häufigsten waren die Tumore moderat differenziert (51,0 %), gefolgt von gut differenziert (20,2 %) und schlecht differenziert (17,7 %). In einem Fall undifferenziert. Der R-Status war in 141 Fällen R0, in 11 Fällen R1, in einem Fall nicht angegeben.

Zur Defektdeckung wurde in 49,7 % der Fälle eine lokale Lappenrekonstruktion, in 39,9 % ein freier Lappen und in 10,5 % ein gestieltes Transplantat verwendet.

Die aufgetretenen Komplikationen wurden in frühe und späte Komplikationen nach Zeitpunkt des Auftretens unterteilt. Letztendlich sind in die Analyse nur die frühen

Komplikationen bis 21 Tage nach Operation miteingeflossen. Insgesamt waren ein Drittel der Patienten betroffen. Zu den häufigsten Komplikationen gehören Nachblutungen aus dem Operationsgebiet, Lappennekrose und Wunddehiszenzen. In 10,5 % der Fälle traten Komplikationen mehrfach auf. Systemische Komorbiditäten traten in 58,2 % der Fälle auf und wurden in vier Kategorien unterteilt (58,7 % Herz-Kreislauf Erkrankungen, 12,0 % internistische Erkrankungen, 12,0 % pulmonale Erkrankungen und 16,5 % Stoffwechselerkrankungen). In davon 41,6 % gleich mehrere gleichzeitig. In 24,2 % der Fälle wurde in der Anamnese eine vorangegangene maligne Erkrankung angegeben. In 32 % der Fälle lag eine therapeutische Antikoagulation vor. 44,4 % der Patienten gaben an Alkohol zu konsumieren. Nikotin wurde von 66,7 % konsumiert.

Der HPV-Status konnte in 129 Fällen nicht ermittelt werden. In 2 Fällen wurde ein positives Ergebnis, in 22 Fällen ein negatives Ergebnis verzeichnet. Aufgrund des hohen Datendefizits wurde die Information zum HPV-Status nicht in die statistische Analyse mit einbezogen.

Die Dauer des Intensivstationaufenthaltes variierte zwischen 1 und 21 Tagen, median 1 Tag. Insgesamt 79,7 % der Patienten benötigten eine intensivmedizinische Betreuung. 15,7 % der Patienten benötigten eine Bluttransfusion während des stationären Krankenhausaufenthaltes, in 24 Fällen sind keine Angaben gemacht worden. Aus diesem Grund wurde die Information nicht mit in die Analyse einbezogen. Der Hb-Wert wurde den Laborwerten entnommen (Hb prä OP/Hb post OP 13,3/10,2 g/dL). Entsprechende Abbildungen und Tabellen sind der Originalpublikation zu entnehmen.

Mit Hilfe der Survival-Tree Methode von Schmid et al. (2016) wurde die bedingte Wahrscheinlichkeit der Entlassung aus dem Krankenhaus in Abhängigkeit von den gegebenen Variablen untersucht. Dabei stellten sich als maßgebliche Einflussfaktoren das Alter der Patienten bei Diagnosestellung, die Lappenart und das Auftreten von Komplikationen innerhalb der ersten 21 Tage nach OP heraus.

Es wurden folgende Hauptergebnisse sichtbar:

1. Die bedingte Wahrscheinlichkeit einer Entlassung vor Tag 12 ist geringer als nach Tag 12.
2.  $\leq$  Tag 12 wird die Krankenhausverweildauer hauptsächlich durch die Wahl des Transplantates beeinflusst.
3. Mehr als die Hälfte der Patienten mit lokaler Lappenplastik wurden innerhalb der ersten 12 Tage entlassen, bei Patienten mit Rekonstruktion mit freien und gestielten Lappenplastiken lag die mediane LOS zwischen 15 und 21 Tagen.
4.  $\geq$  Tag 12 wird die Krankenhausverweildauer hauptsächlich durch das Auftreten von Komplikationen beeinflusst.

Wie bereits im Material und Methoden - Teil erläutert, wurden die fehlenden Daten mithilfe eines Imputationsverfahren ergänzt. 86 der 100 Modelle waren identisch mit dem Hauptmodell, sodass die Imputationen nur einen geringen Einfluss auf das Endresultat haben.

#### 1.4 Diskussion

Die vorliegende Studie befasst sich mit der Krankenhausverweildauer bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom. Als ausschlaggebende Faktoren wurden das Alter der Patienten bei Diagnosestellung, das Auftreten von Komplikationen innerhalb der ersten 21 Tage nach OP und die verwendete Lappenart identifiziert.

Während die Wahl des Transplantates und das Auftreten von Komplikationen in anderen Studien unter anderem ebenfalls verantwortlich für eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer ist, ist das Alter der Patienten in diesen Studien oft von geringerer Bedeutung. Dies liegt daran, dass das Alter alleine nicht ausreichend ist, um Informationen über den Gesundheitsstatus eines Patienten zu liefern. Die demographische Entwicklung zeigt jedoch, dass mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit von Allgemeinerkrankungen zunimmt. (Ding-Greiner et al., 2008). Zusätzlich ist das Operationsrisiko und das Auftreten von postoperativen Komplikationen durch physiologische Veränderungen im Alter, wie z. B. verschlechterte Lungenfunktion, reduzierte Leistung von Niere und Leber und kardiovaskuläre Veränderungen, wie

eingeschränkte Pumpfunktion, erhöht (Chaïbi et al., 2011; Chick et al., 1992; Serletti et al., 2000). Die beschriebenen altersbedingten Veränderungen können insbesondere bei längeren Operationen zu größeren negativen Auswirkungen führen, da längere Anästhesiezeiten dadurch weniger gut toleriert und Schwierigkeiten bei der Kompensation von Flüssigkeitsverschiebungen und größeren Blutverlusten auftreten können (Mahieu et al., 2016). Dies unterstreicht die Relevanz einer umfassenden Beurteilung des Gesundheitszustands, die über das Alter hinausgeht.

Schwachpunkt unserer Studie ist, dass die ASA-Risikoklassifikation nicht umfassend erfasst wurde, somit keine Einteilung in Schweregrade erfolgt ist, sondern nur die vorbestehenden Allgemeinerkrankungen unterteilt in kardiovaskuläre, metabolische, internistische und pulmonale Erkrankungen aufgenommen wurden. Durch das retrospektive Design der Studie war eine nachträgliche Einteilung anhand der Krankenakte in vielen Fällen nicht möglich. Ein weiterer wichtiger Faktor in Bezug auf das Alter ist der verlangsamte Heilungsprozess und eine verlängerte Mobilisationszeit. So spielen insbesondere bei älteren Patienten die Verfügbarkeit von Unterstützung und Betreuung nach der Entlassung eine Rolle (Zeile, 2021).

Die Transplantatwahl hängt von verschiedenen Faktoren ab und hat eine direkte Auswirkung auf die Krankenhausaufenthaltsdauer. In unserer Studie wurden bei 76 Patienten (49,7 %) lokale Lappenplastiken verwendet, gestielte Lappen bei 61 (39,9 %) und freie Lappenplastiken bei 15 Patienten (10,5 %) verwendet. Die Art des für die Rekonstruktion verwendeten Lappens hängt von mehreren Faktoren ab, die sich in drei Kategorien unterteilen lassen. Zu den tumorbezogenen Faktoren gehören Lokalisation, Größe, Lage, Status der Lymphknoten und bisherige Behandlungen sowie Histologie des Tumors (Shah et al., 2020). Die patientenbezogenen Faktoren Alter, der Gesundheitszustand und Compliance des Patienten sowie sozioökonomische Aspekte spielen ebenfalls eine Rolle. Zuletzt hat die Expertise des Operateurs ebenfalls Auswirkungen auf die Rekonstruktionsart (Vishnoi und Misra, 2019).

Während bei Tumoren mit kleinerer Ausdehnung häufig eine lokale Deckung durch Rotations- oder Verschiebetechniken möglich ist, ist die Rekonstruktion bei größerer

Ausdehnung komplexer. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die mittlere Operationszeit von Patienten mit gestielten Lappenplastiken, im Vergleich zu Patienten mit freien Lappenplastiken, deutlich höher ist, was durch die Notwendigkeit einer Mikroanastomose und Präparation eines zweiten Operationsgebietes begründet wird (Forner et al., 2016; Gabrysz-Forget et al., 2019; Li et al., 2016; Sinha et al., 2017). Damit einher geht ein höheres Risiko für Komplikationen. In der Studie von Cheng et al. (2018) wird beschrieben, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen, sobald der Schwellenwert von mehr als 2 Stunden überschritten wird, signifikant ansteigt und auch mit steigender Operationsdauer zunimmt, pro 30 Minuten um 14 %. Über einen kausalen Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und Komplikationen wie Wundinfektionen (SSI), venöser Thromboembolie (VTE), Blutungen, Hämatombildung und Nekrose wurde bei unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen berichtet (Phillips et al., 2012; Saxena et al., 2010; Shah und Hamilton, 2013; Tranchart et al., 2015) .

Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass das Krankheitsstadium bei freien und gestielten Transplantaten in den meisten Fällen weiter fortgeschritten ist als bei lokalen Lappenplastiken, aber auch das Setzen mehrerer Wundflächen und die damit verbundene längere Heilungs- und Mobilisierungszeit führt zur Verlängerung des LOS. Des Weiteren bedeuten längere Operationszeiten häufig komplexere chirurgische Eingriffe.

Wie bereits beschrieben zeigt sich der Unterschied auch in Bezug auf die LOS: Ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des LOS besteht zwischen lokalen Lappentechniken/primärem Verschluss und freien oder gestielten Lappen. Es ist unwahrscheinlich, dass Patienten mit einem mikrovaskulären Stiel oder einem freien Lappen vor dem 12. Tag entlassen werden. Bei Patienten mit einem lokalen Lappen ist die Entlassungswahrscheinlichkeit zwischen dem 6. und 13. Tag deutlich höher.

Der dritte Faktor ist das Auftreten von Komplikationen. Dieser hängt, wie bereits oben beschrieben, signifikant mit OP-Dauer und der gesundheitlichen Verfassung des Patienten zusammen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Komplikation lag bei 30,1 %, was vergleichbar mit anderen Studien ist

(Singh et al., 1999). In davon 10,5 % (16 Fälle) traten Mehrfachkomplikationen auf. Bei den häufigsten Komplikationen, die aufgetreten sind, handelt es sich um Nachblutungen aus dem OP-Gebiet, Lappennekrose und Wunddehiszenzen. Der genaue Zeitpunkt, wann eine Komplikation aufgetreten ist, wurde in dieser Studie nicht erfasst. Lediglich ist eine Einteilung erfolgt, ob die Komplikation  $\leq 21$  Tage oder  $>21$  Tage nach Operation aufgetreten ist.

Komplikationen im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen stehen neben der verlängerten LOS in Verbindung mit erhöhter Mortalität und Reinterventionsraten. (Ehrl et al., 2018). Weitere Studien belegen, dass der Erfolg oder Misserfolg einer Operation und das Auftreten von Komplikationen insbesondere mit dem ASA-Status korreliert (Burns-Cox et al., 1997; Dunlop et al., 1993). Da das Alter, wie bereits oben beschrieben, wenig Aussagekraft über den Gesundheitszustand hat, dieser bei uns allerdings auch nicht ausreichend erfasst wurde (z.B. mittels ASA-Klassifikation), kommen wir nach kritischer Untersuchung der aktuellen Literatur zu dem Schluss, dass sich in unserer Studie der Faktor Alter und das Auftreten von Komplikationen in vielen Bereichen überschneiden und vermutlich ein ähnliches Spektrum abbilden. Dies stellt einen weiteren Schwachpunkt der Studie dar.

Weitere zu untersuchenden Faktoren, die in unserer Studie nicht sicher aus den Krankenakten entnommen werden konnten, aber eine Relevanz für die LOS haben könnten, wären vorangegangene Strahlen- und Chemotherapie, Operationsdauer, das Vorhandensein einer Tracheotomie, der genaue Zeitpunkt des Auftretens einer Komplikation und die Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme.

Die Untersuchung der Krankenhausaufenthaltsdauer trägt nicht nur zur wirtschaftlichen Bewertung bei, sondern bietet auch bedeutende Einblicke in die Effektivität des Krankenhausmanagements. In unserer Studie erstreckte sich die Aufenthaltsdauer zwischen 4 und 75 Tagen, median 15 Tage. Dies unterstreicht die erhebliche Variation der LOS bei Patienten mit OSCC. Durch die genauere Vorhersage der stationären Krankenhausaufenthaltsdauer kann die Ressourcenzuweisung und Patientenversorgung optimiert werden. Eine geringe LOS reduziert die Gefahr von Infektionen und

Nebenwirkungen von Medikamenten und eine Steigerung der Qualität der medizinischen Versorgung sowie geringerer Mortalitätsrate (Baek et al., 2018).

Vor dem Hintergrund der steigenden Gesundheitskosten ist es von Bedeutung, die Kriterien für komplexe chirurgische Eingriffe genau zu prüfen und ggf. kosteneffizientere Optionen in Betracht zu ziehen. Forner et al. (2016) stellen den submentalen Insellappen im Vergleich zum Radialislappen als eine günstigere Alternative mit vergleichbarem Ergebnis vor. In der Studie von Gabrysz-Forget et al. (2019) werden die längeren Operationszeiten, höheren Kosten und eine höhere Inzidenz postoperativer Revisionen bei freien Lappenplastiken im Gegensatz zu gestielten Lappenplastiken herausgestellt. Dennoch sollte der finanzielle Aspekt nicht ausschlaggebend für oder gegen einen chirurgischen Eingriff sein. Wichtiger ist, dass die Wahl der Rekonstruktionstechnik abhängig von der Einschätzung des gesundheitlichen Zustandes des Patienten und den verfügbaren Ressourcen sowie der Ausdehnung der Erkrankung gemacht wird (Gabrysz-Forget et al., 2019).

Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Aufarbeitung, wobei die eingeschränkte Kohortengröße eine Limitation darstellt. Des Weiteren ist die Studie durch das Fehlen weiterer möglicher Variablen, die potentielle Auswirkungen auf die LOS haben könnten, aber nicht aus der Krankenakte entnommen werden konnten, beschränkt. Eine multizentrische Studie mit einer breiteren, vielfältigeren Studienpopulation könnte den mathematischen Ansatz testen und diese Einschränkungen in Zukunft aufgreifen.



## 1.5 Zusammenfassung

Etwa 5 % aller weltweiten Krebserkrankungen betreffen die Mundhöhle, wobei das Plattenepithelkarzinom mit etwa 90 % den Großteil dieser ausmacht. Dabei reicht die Krankenhausaufenthaltsdauer von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Wochen.

Mit Hilfe eines statistischen Modells für Ereigniszeitanalysen wurden die determinierenden Risikofaktoren identifiziert, die maßgeblich zur Verlängerung des stationären Krankenhausaufenthaltes führen. Aufgrund der großen Anzahl zu berücksichtigender Variablen und der Erfassung der Ereigniszeit auf einer diskreten Skala, wurde ein baumbasiertes Modell für diskrete Ereigniszeiten angewendet. Als entscheidende Faktoren für eine längere Verweildauer wurden das Patientenalter, die Art des verwendeten Transplantates und das Auftreten von Komplikationen innerhalb der ersten 21 Tage nach der Operation ermittelt. Die statistische Analyse ergab, dass die bedingte Wahrscheinlichkeit einer Entlassung vor Tag 12 geringer ist als nach Tag 12. Patienten, die lokale Lappenplastiken erhielten, wurden in über der Hälfte der Fälle innerhalb der ersten 12 Tage entlassen, während bei Patienten mit gestielten oder freien Lappenplastiken die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen 15 und 21 Tagen lag. Nach Tag 12 wird die LOS hauptsächlich durch das Auftreten von Komplikationen beeinflusst. Das Alter der Patienten und das Auftreten von Komplikationen wurden als enge Verknüpfung betrachtet.

Eine genaue Vorhersage der stationären Krankenhausaufenthaltsdauer kann die Ressourcenzuweisung und Qualität der medizinischen Versorgung verbessern, wodurch das Risiko von Infektionen und Komplikationen gesenkt und die Mortalität reduziert wird. Dies hat nicht nur finanzielle Vorteile, sondern trägt auch zur Optimierung des Krankenhausmanagements bei und gewährleistet eine effizientere Nutzung der Gesundheitsressourcen. Die Resultate sind Anknüpfungspunkte für Studien, die die Anwendbarkeit dieses mathematischen Ansatzes auf eine breitere und vielfältigere Bevölkerungsstichprobe untersuchen und dadurch die Erkenntnisse dieser Forschung in einem umfassenderen Kontext validieren können.

## 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Baek H, Cho M, Kim S, Hwang H, Song M, Yoo S. Analysis of length of hospital stay using electronic health records: A statistical and data mining approach. *PLoS One*. 2018; 13: e0195901

Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Rehm J, Boffetta P, La Vecchia C. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013; 24: 301-308

Berger M, Schmid M. Semiparametric regression for discrete time-to-event data. *Statistical Modelling*. 2018; 18: 322-345

Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. *Classification and Regression Trees*. Taylor & Francis, 1984

Burns - Cox N, Campbell W, van Nmmen B, Vercaeren P, Lucarotti M. Surgical care and outcome for patients in their nineties. *British journal of surgery*. 1997; 84: 496-498

Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005; 114: 806-816

Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron JJ, Hannoun L, Lefranc JP, Piette F, Menegaux F, Spano JP. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 79: 302-307

Cheng H, Clymer JW, Po-Han Chen B, Sadeghirad B, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P. Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2018; 229: 134-144

Chick LR, Walton RL, Reus W, Colen L, Sasmor M. Free flaps in the elderly. *Plast Reconstr Surg*. 1992; 90: 87-94

Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF, 2019: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.01 (Konsultationsfassung) <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> (Zugriffsdatum: 17.08.2022)

Ding-Greiner C, Kaufeler T, Weyerer S, Marwedel U. Epidemiologie körperlicher Erkrankungen und Einschränkungen im Alter. W. Kohlhammer Verlag, 2008

Dunlop WE, Rosenblood L, Lawrason L, Birdsall L, Rusnak C. Effects of age and severity of illness on outcome and length of stay in geriatric surgical patients. *The American journal of surgery*. 1993; 165: 577-580

Ehrl D, Heidekrueger PI, Ninkovic M, Broer PN. Effect of Preoperative Medical Status on Microsurgical Free Flap Reconstructions: A Matched Cohort Analysis of 969 Cases. *J Reconstr Microsurg*. 2018; 34: 170-175

Feller L, Lemmer J. Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *Journal of Cancer Therapy*. 2012; Vol.03No.04: 6

Fornier D, Phillips T, Rigby M, Hart R, Taylor M, Trites J. Submental island flap reconstruction reduces cost in oral cancer reconstruction compared to radial forearm free flap reconstruction: a case series and cost analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 45: 11

Gabrysz-Forget F, Tabet P, Rahal A, Bissada E, Christopoulos A, Ayad T. Free versus pedicled flaps for reconstruction of head and neck cancer defects: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 48: 13

Ghantous Y, Yaffi V, Abu-Elnaaj I. [Oral cavity cancer: epidemiology and early diagnosis]. *Refuat Hapeh Vehashinayim (1993)*. 2015; 32: 55-63, 71

Hashibe M, Brennan P, Chuang S-c, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009; 18: 541-550

Howaldt H-P, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. 2011; 4: S216-S225

Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nature Reviews Cancer. 2011; 11: 9-22

Li W, Zhang P, Li R, Liu Y, Kan Q. Radial free forearm flap versus pectoralis major pedicled flap for reconstruction in patients with tongue cancer: Assessment of quality of life. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; 21: e737-e742

Mahieu R, Colletti G, Bonomo P, Parrinello G, Iavarone A, Dolivet G, Livi L, Deganello A. Head and neck reconstruction with pedicled flaps in the free flap era. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2016; 36: 459-468

Marsh D, Suchak K, Moutasim KA, Vallath S, Hopper C, Jerjes W, Upile T, Kalavrezos N, Violette SM, Weinreb PH. Stromal features are predictive of disease mortality in oral cancer patients. The Journal of pathology. 2011; 223: 470-481

Mehrotra R, Yadav S. Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. Indian J Cancer. 2006; 43: 60-66

Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin. 2002; 52: 195-215

Patel RS, McCluskey SA, Goldstein DP, Minkovich L, Irish JC, Brown DH, Gullane PJ, Lipa JE, Gilbert RW. Clinicopathologic and therapeutic risk factors for perioperative complications and prolonged hospital stay in free flap reconstruction of the head and neck. Head Neck. 2010; 32: 1345-1353

Penel N, Mallet Y, Roussel-Delvallez M, Lefebvre JL, Yazdanpanah Y. Factors determining length of the postoperative hospital stay after major head and neck cancer surgery. Oral Oncol. 2008; 44: 555-562

Petersen PE. Oral cancer prevention and control--the approach of the World Health Organization. Oral Oncol. 2009; 45: 454-460

Phillips BT, Wang ED, Rodman AJ, Watterson PA, Smith KL, Finical SJ, Eaves FF, 3rd, Beasley ME, Khan SU. Anesthesia duration as a marker for surgical complications in office-based plastic surgery. *Ann Plast Surg.* 2012; 69: 408-411

Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Gothe H, Willis J, Snow P, Kugler J. Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: Cd006632

Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 1291-1301

Schmid M, Küchenhoff H, Hoerauf A, Tutz G. A survival tree method for the analysis of discrete event times in clinical and epidemiological studies. *Statistics in medicine.* 2016; 35: 734-751

Serletti JM, Higgins JP, Moran S, Orlando GS. Factors affecting outcome in free-tissue transfer in the elderly. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106: 66-70

Shah JP, O'Neil JP, Brennan MF. Global on line fellowship in Head and Neck Surgery and Oncology. *Head & Neck.* 2020; 42: 3125-3132

Shah N, Hamilton M. Clinical review: Can we predict which patients are at risk of complications following surgery? *Crit Care.* 2013; 17: 226

Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shaha AR, Pfister DG, Shah JP. Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 103: 403-411

Sinha S, Puram SV, Sethi RK, Goyal N, Emerick KS, Lin D, Durand ML, Deschler DG. Perioperative Deep Vein Thrombosis Risk Stratification. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 156: 118-121

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249

Tandon P, Dadhich A, Saluja H, Bawane S, Sachdeva S. The prevalence of squamous cell carcinoma in different sites of oral cavity at our Rural Health Care Centre in Loni, Maharashtra - a retrospective 10-year study. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017; 21: 178-183

Tranchart H, Gaillard M, Chirica M, Ferretti S, Perlemuter G, Naveau S, Dagher I. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications after laparoscopic liver resection. *Surg Endosc*. 2015; 29: 2538-2544

Troeltzsch M, Knösel T, Woodlock T, Troeltzsch M, Pianka A, Probst FA, Mast G, Ehrenfeld M, Otto S. Are There Clinical or Pathological Parameters of Maxillary Oral Squamous Cell Carcinoma With an Influence on the Occurrence of Neck Node Metastasis? An Appraisal of 92 Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 74: 79-86

Tutz G, Schmid M. Modeling discrete time-to-event data. Springer, 2016

UK CR, 2021: Head and neck cancers incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/head-and-neck-cancers/incidence#heading-Two> (Zugriffsdatum: 26.09.23)

Vermorcken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 7: vii252-261

Vishnoi JR, Misra S. Loco regional flaps a boon for Surgeons in Head and Neck Reconstruction even in the Era of Microvascular flaps. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2019; 10: 575-576

Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*. 2013; 32: 614-618

Zeile T. Versorgung älterer Patienten nach dem Krankenhausaufenthalt. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2021; 163: 48-50

Zygiogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrris A, Kouvaris J, Kelekis N, Kouloulis V. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head & Neck Oncology*. 2011; 3: 2

## 2. Veröffentlichung



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 61 (2023) 605–611



BRITISH  
Journal of  
Oral and  
Maxillofacial  
Surgery

[www.bjoms.com](http://www.bjoms.com)

# Mathematical approach improves predictability of length of hospitalisation due to oral squamous cell carcinoma: a retrospective investigation of 153 patients

Franziska Elahi<sup>a,\*</sup>, Nikolai Spuck<sup>b</sup>, Moritz Berger<sup>b</sup>, Franz-Josef Kramer<sup>a</sup>, Nils Heim<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Oral and Cranio-Maxillo and Facial Plastic Surgery, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany

<sup>b</sup> Institute of Medical Biometry, Informatics and Epidemiology, Medical Faculty, University of Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany

Received 13 April 2023; revised 6 July 2023; accepted in revised form 18 September 2023

Available online 21 September 2023

### Abstract

Oral squamous cell carcinoma (OSCC), a common cancer of the head and neck, is a major public health problem. The length of stay in hospital (LOS) of patients with OSCC, which can range from a few days to several months, has implications for the patient's recovery. The aim of the study was to identify and evaluate risk factors that have an impact on the prolongation of inpatient hospital stay. A four-year retrospective study reviewed hospital records of 153 inpatients with OSCC. A statistical model for discrete time-to-event data, with the LOS in hospital measured in days for which the event of interest was discharge from hospital, was applied. The model utilises a tree-building algorithm to identify relevant risk factors for a prolonged LOS. Age, type of flap, and occurrence of complications turned out to be relevant variables. Before, and on day 12, the LOS was mainly dependent on flap type and age, whereas after day 12 it was influenced by the presence of early complications. Predicting the likelihood of discharge can improve the management and resource utilisation of the healthcare system among inpatients.

© 2023 The British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Oral squamous cell carcinoma; Length of hospitalization; LOS; Reconstruction

### Introduction

The most common neoplasm of the oral cavity is squamous cell carcinoma (OSCC), which accounts for over 90% of all cases of head and neck cancer.<sup>1,2</sup> With 377,000 incident cases and 177,000 deaths related to lip and oral cavity cancer worldwide in 2020,<sup>3</sup> OSCC is a major public health problem. Despite diagnostic and therapeutic advances there has been no significant improvement in prognosis over the past decade, and the five-year survival rate remains low, at around 50%.<sup>2,4,5</sup>

Length of stay (LOS) in hospital is an important indicator of clinical severity and resource consumption. The LOS of

patients with OSCC can range from a few days to several months, and these variations have implications for a patient's recovery. Prolonged LOS is associated with an increased incidence of complications, higher mortality, and delay in adjuvant therapy. It also has a negative impact on healthcare resources and hospital costs.<sup>6–8</sup>

The aim of the study was to identify and evaluate risk factors that have an impact on the prolongation of inpatient hospital stay. We present a statistical model that enables the prediction of LOS by revealing the most important clinical determinants.

### Material and methods

#### Patients

A four-year retrospective study reviewed the hospital records of 153 patients who were admitted with histologi-

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [ffritz1@uni-bonn.de](mailto:ffritz1@uni-bonn.de) (F. Elahi), [spuck@imbie.uni-bonn.de](mailto:spuck@imbie.uni-bonn.de) (N. Spuck), [moritz.berger@imbie.uni-bonn.de](mailto:moritz.berger@imbie.uni-bonn.de) (M. Berger), [franz-josef.kramer@ukbonn.de](mailto:franz-josef.kramer@ukbonn.de) (F. -J. Kramer), [Nils.Heim@ukbonn.de](mailto:Nils.Heim@ukbonn.de) (N. Heim).

cally confirmed OSCC and treated as inpatients at the Department of Oral and Maxillofacial Plastic Surgery of the University of Bonn, Germany from January 2014 to December 2017.

The variables considered included age at diagnosis, gender, localisation of the tumour, size, spread to nearby lymph nodes and metastasis of the tumour (TNM), tumour grade, and R-classification. The flaps used for reconstruction were divided into local flap reconstruction/primary closure (rotation flap, dorsal tongue flap, transposition flap), free flap (radial forearm free flap, fibular free flap, scapular free flap, anterolateral thigh flap), and pedicle flap reconstruction (pectoralis major flap, nasolabial flap, supraclavicular flap).

Furthermore, comorbidities, HPV status, habits of smoking and/or alcohol consumption, malignancies in medical history, haemoglobin level, blood transfusion requirement, occurrence of complications during hospital stay, and necessity for and length of stay in the intensive care unit, were also evaluated.

All patients had a pathological diagnosis of OSCC and an oncological resection with subsequent inpatient hospitalisation. Exclusion criteria were outpatient care or palliative treatment only.

The length of stay was defined as the time between the day of admission until the day of discharge. Patients were usually admitted to the hospital one day before surgery.

#### Management of missing values

Of the 153 patients, 33 had missing values in at least one of the variables used for statistical modelling. To facilitate use of all the data in the statistical analysis, missing values were imputed using multiple imputation based on random forests.

#### Statistical model

The survival tree proposed by Schmid et al.<sup>9</sup> was fitted to the imputed data to identify relevant risk factors associated with a prolonged LOS. Their model estimates the hazard for a discrete time-to-event outcome, which equals the conditional probability that an event occurs at time point  $t$  given that the event has not occurred before  $t$ , and given the values of the considered variables. Basically, the discrete hazard drives a binary variable that indicates whether the event occurred at time  $t$  or not, so parametric and tree-based modelling strategies for binary response data can be applied (see Tutz and Schmid<sup>10</sup> and Berger and Schmid<sup>11</sup> for more details).

Patients with a LOS of more than 50 days were treated as censored. Time since admission and all the aforementioned variables (except HPV status and requirement for blood transfusion) were considered as candidates for splitting during tree building. Following the approach by Schmid et al.,<sup>9</sup> splits were selected by minimising the Gini impurity (which is widely applied in tree-based modelling), and the optimal minimal node size was determined based on the Bayesian information criterion.<sup>12,13</sup>

#### Sensitivity analysis

The imputation strategy involves a stochastic element. To assess the dependence of the results of the statistical analysis on the imputation mechanism, the model was fitted on 100 imputed versions of the data. For all repetitions, the integrated average difference between the survival functions of the corresponding model and the main model was calculated.<sup>14</sup>

## Results

#### Patients

A total of 153 patients (65.4 % male, 34.6% female), mean (range) age 64.8 (32 – 94) years, were included in the study. The median (range) LOS was 15 (4–75) days. The most affected subsites were the tongue (35.8%), lower jaw (17.6%), and floor of the mouth (16.6%) (Table 1). Due to the fact that in some cases the tumour extended into several areas simultaneously, the total number of tumour locations was higher than the number of patients.

The TNM classification is shown in Table 2. In one case each, no information on nodal metastasis and R-status was provided in the records. In 15 cases no grading information could be found. In total, 49.7% of the patients underwent local flap reconstruction, 39.9% received a free flap, and 10.5% a pedicle flap.

Postoperative complications during the first 21 days occurred in 30.1% of cases. The most frequent were postoperative bleeding and flap necrosis, followed by wound dehiscence, general wound healing disorder, and formation of a fistula (Table 3). Multiple complications occurred in 16 patients (10.5%) which led to a higher number of cases.

Systemic comorbidities were found in 58.2%, of whom 41.6% had multiple comorbidities. Cardiovascular disease occurred in 58.7% of the cases, internal diseases in 12.0%, pulmonary diseases in 12.8%, and metabolic diseases in 16.5%.

Twenty-four per cent had malignancies in their medical history and 79.7% required a stay in the intensive care unit, the ICU-LOS ranging from 1–21 days (median 1 day). The perioperative dynamics of haemoglobin was Hb pre/Hb post

Table 1  
Tumour localisation and frequency.

Tumour localisation	No. of occurrences
Tongue	69
Lower jaw	34
Floor of the mouth	32
Cheek intraoral	17
Upper jaw	15
Lip	11
Soft palate	7
Hard palate	7
Pharynx	1
Patients in total	153



Table 2

Patient and tumour characteristics. At T0, the primary tumour was already completely removed by excisional biopsy. Surgery was performed to widen the safety margin according to the guidelines.

	Total (n=153)
Gender:	
Male	100
Female	53
Tumour size:	
T0	10
T1	56
T2	49
T3	14
T4	24
Nodal metastasis:	
N0	97
N1	20
N2	33
N3	2
Extracapsular growth	31
Metastasis:	
None	152
Distant	1
Tumour grade:	
Well differentiated	32
Moderately differentiated	78
Poorly differentiated	27
Undifferentiated	1
R status:	
R0	141
R1	11

Table 3

Frequency of complications during the 21 days after surgery.

Complications	No. of occurrences
Postoperative bleeding	11
Flap necrosis	11
Ischaemia of the flap	1
Wound healing disorder	7
Abscess	3
Dehiscence	7
Fistula	6
Major haematoma	2
Postoperative acute coronary syndrome	1
Hypertensive crisis	2
Myocardial infarction	1
Cardiac decompensation	1
Haemorrhagic shock	1
Soft tissue emphysema	2
Pulmonary embolism	2
Pneumonia	2
Pneumothorax	2
Respiratory insufficiency	4
Pleural effusion	4
Hyperactive delirium	1

13.3/10.2 g/dl. Sixteen per cent of the patients needed a blood transfusion, and in 24 cases no information could be found. Thirty-two per cent of patients had therapeutic anticoagulation before surgery. HPV infection was detected in two, 22 patients had a negative HPV test, and in 129 there was no information on HPV status. A high percentage had a history of smoking (66.7%) and/or drinking (44.4%).

The results obtained from fitting the survival tree in [Figure 1](#) show that age at diagnosis, type of flap, and occurrence of complications ( $\leq 21$  days after surgery) affect LOS. Specifically, the conditional probability of discharge within the first 12 days after admission in patients with free or pedicle flaps was estimated to be 0.004 if the patient was 64 years of age or younger (left most panel), and 0.016 if the patient was older than 64 years (second panel from the left). For patients with local flaps the conditional probability of discharge was 0.017 before day seven (third panel) and 0.109 from days 7 to 12 (fourth panel). After day 12 patients with early complications were less likely to be discharged (conditional probability: 0.075; fifth panel) than patients without early complications (conditional probability: 0.183; right most panel). Please note that the actual day of an early complication was not recorded and that the model fit could be refined if this information was available.

#### Survival probability

The panels in [Figure 2](#) show that patients with free or pedicle flaps who were aged 64 years or younger had a median LOS of 21 days if an early complication occurred (black line, figure on the left) and a median LOS of 16 days if no early complication occurred (black line, figure on the right). The probabilities of still being on the ward after 15 days  $P(T_i > 15)$  were estimated as 0.756 and 0.521 with and without the occurrence of an early complication, respectively. For patients older than 64 years with free or pedicle flaps the median LOS was 19 days with the occurrence of an early complication ( $P(T_i > 15) = 0.650$ ; blue dashed line, figure on the left) and 15 days without the occurrence of an early complication ( $P(T_i > 15) = 0.458$ ; blue dashed line, figure on the right). Patients with local flaps had a median LOS of 12 days independent of whether an early complication occurred ( $P(T_i > 15) = 0.357$ ; grey dotted line, figure on the left) or not ( $P(T_i > 15) = 0.246$ ; grey dotted line, figure on the right).

#### Sensitivity analysis

Of the 100 fitted survival trees, 86 were identical to the main model presented, indicating that the results were consistent across the 100 imputed data sets, and that the influence of the imputations on the model fit were minor.

The means (and standard deviations) of the integrated average differences across the 100 repetitions for the identified risk groups were -0.011 (0.003; top right panel), -0.001 (0.002; top right panel), 0.003 (0.008; centre left panel), -0.005 (0.014; centre right panel), 0.002 (0.005; bottom left panel), and 0.003 (0.007; bottom right panel) ([Fig. 3](#)).

#### Discussion

The type of flap used for reconstruction depends on multiple factors, including size, thickness and location of the anatomical defect, but patient-related factors such as patients' preop-

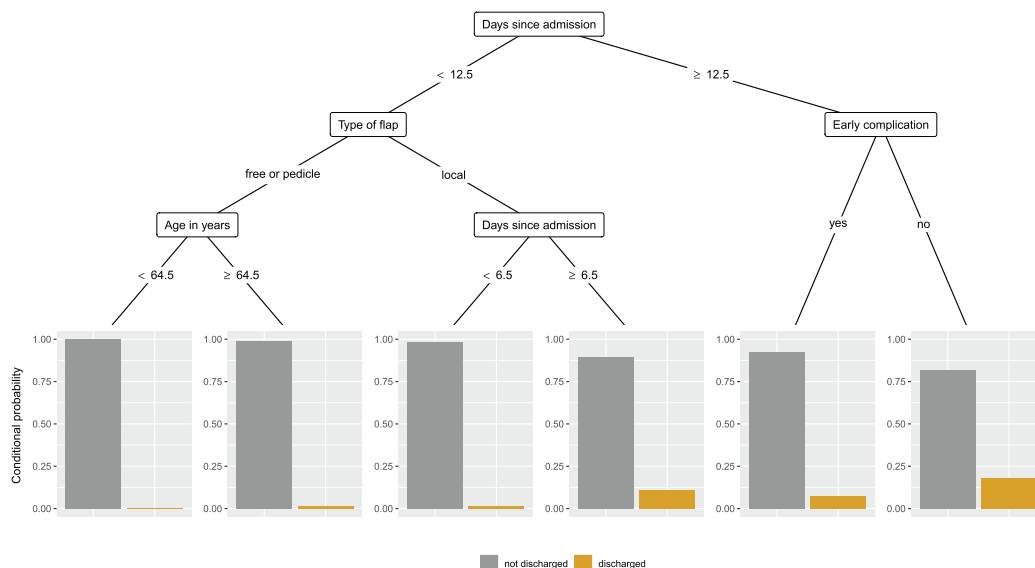


Fig. 1. Survival tree model. The panels in the leaf nodes of the tree show the conditional probabilities of discharge on day  $t$  given that the patient is still on the ward (orange bars), and conditional probabilities of not being discharged on day  $t$  (grey bars) for the identified risk groups.

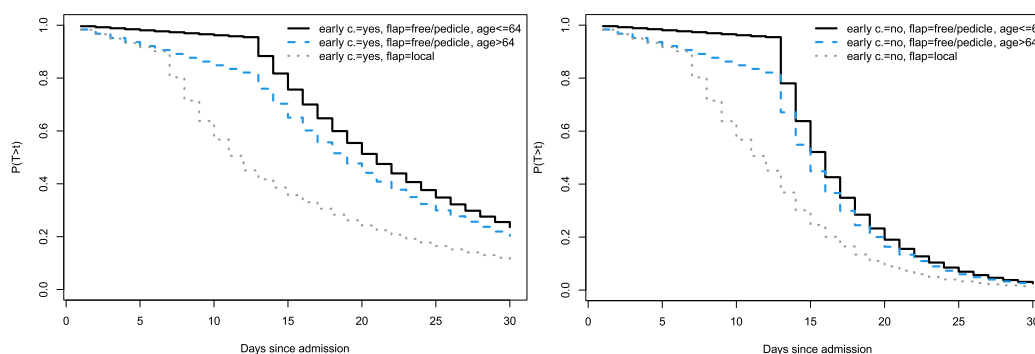


Fig. 2. Estimated survival probabilities. The survival functions  $S(t|x_i) = P(T_i > t)$  for the different risk profiles were determined based on the hazards estimated from the model. The panels show the estimated survival probabilities (the probabilities of still being on the ward at day  $t$ ) for the six identified risk profiles.

erative conditions, their concomitant diseases and constitutional type, also play a role.<sup>15</sup> Patients with a microvascular pedicle or free flap are highly unlikely to be discharged before day 12; for patients with a local flap, the probability of discharge is substantially higher, between 6 and 13 days.

Local flap techniques are suitable for the reconstruction of small surgical defects due to local anatomical limitations. Larger defects are usually covered by pedicle or free flaps.<sup>16</sup> Since resection and reconstruction are more extensive, the operating time is statistically longer.<sup>17</sup> A prolonged operating time has been shown to significantly increase the likeli-

hood of complications, with the risk approximately doubling when the time exceeds two hours. The risk of complications also increases progressively as operating time increases.<sup>18</sup> In addition, the setting of several wound surfaces and the associated longer healing and mobilisation time prolong the LOS.

The average age at diagnosis in this study was 64.8 years. Advanced age is not an exclusion criterion for any surgery, but comorbidities increase the risk of complications during and after surgery, and have an impact on morbidity and mortality.<sup>19,20</sup> Several studies on head and neck cancer have

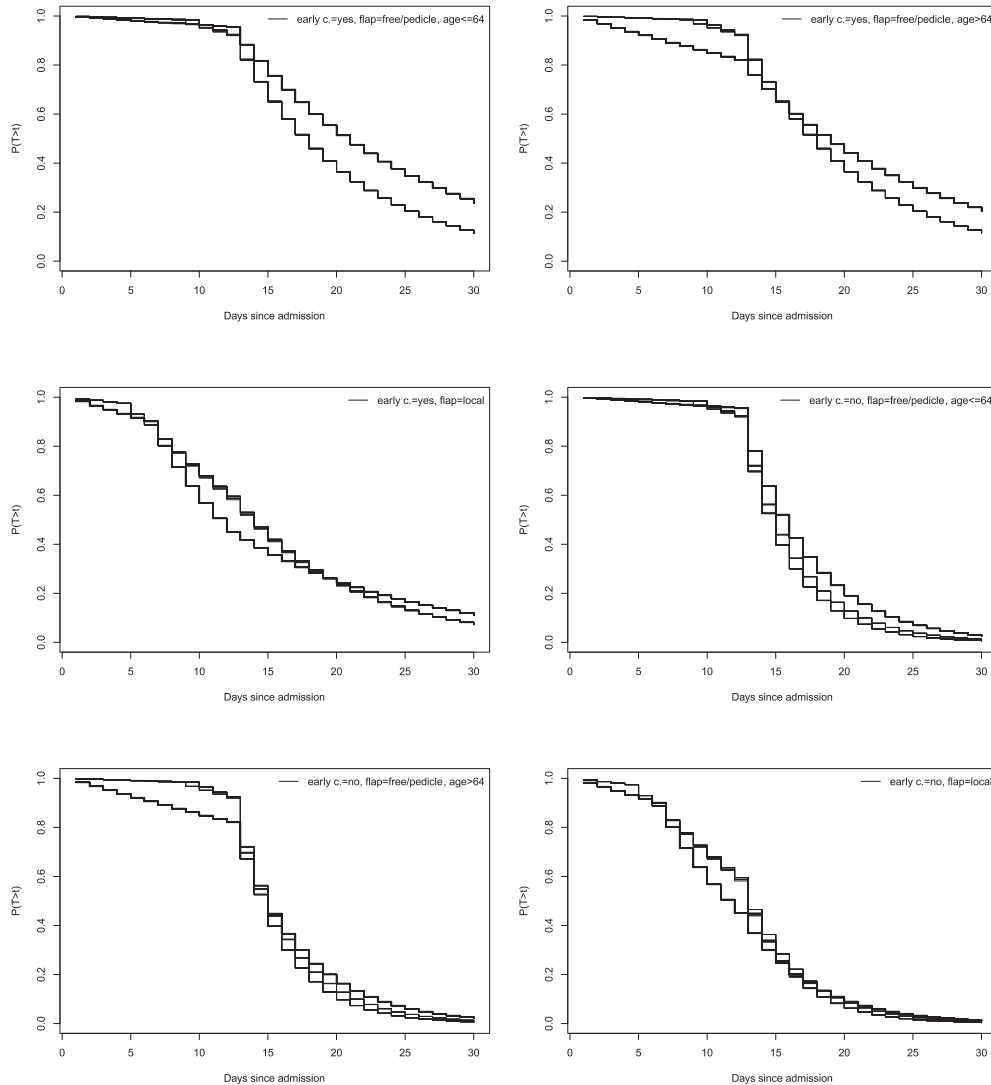


Fig. 3. Sensitivity analysis. The figures show the estimated survival probabilities for the risk groups identified by the main model determined by the 100 models fitted for sensitivity analysis. To calculate the survival probabilities for the models, where variables different from the main model were selected for splitting, categorical variables (except early complication and flap type) were set to their mode value, and the mean was used for continuous variables (except age).

reported that the American Society of Anesthesiologists status (ASA), not age, is the determining factor for the occurrence of postoperative complications.<sup>19,21</sup>

A correlation between duration of surgery and the presence of complications, especially in older patients, has been mentioned in several studies.<sup>22,23</sup> This may be attributed to the fact that older patients are often more sensitive to the

effects of prolonged anaesthesia and are less able to compensate for fluid shifts and major blood loss.<sup>24</sup>

In our study the overall complication rate was 30.1%, with multiple complications occurring in 21 of these cases (13.7%), which is similar to other studies.<sup>25</sup> As mentioned above, increases in operating time and comorbidities have an impact on the development of complications.

During data collection, complications were divided into early complications ( $\leq 21$  days after surgery) and late complications ( $> 21$  days). This information must be taken into account because the actual day on which the complication occurred was not recorded. Availability of this information would have refined the estimates obtained in our study.

The median LOS in this study was 15 days, which is in the middle range of comparable studies reporting a median LOS of 10–24 days.<sup>26–29</sup>

Similar to our study, the occurrence of complications and type of flap were among the factors responsible for a prolonged hospital stay. Additionally, initial high T status (T3–4) and lymph node stage (N2–3), tracheotomy, ASA score of 3–4, prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) of more than 2, transfusion, and prior radiation therapy, were highlighted as factors for a prolonged hospital stay.

The applied survival tree model identified different risk groups that each comprised patients with a certain combination of factors. A classic parametric modelling approach for the discrete hazard yields separate effect estimates for each of the included variables, which may be advantageous in many situations. Here, however, a tree-based approach was deemed favourable due to the large number of considered variables, and its ability intrinsically to select relevant variables and detect interactions.

To avoid loss of statistical power due to incomplete data, missing values were imputed, which may affect the results of the fitted model. The survival tree was fitted on 100 different versions of imputed data to investigate the dependence of the results on the imputations. This sensitivity analysis showed that the effect of the imputations on the results of the statistical analysis was strongly limited.

Because of the possible absence of other confounding variables that cannot be captured in the patient record or in this study, the study is limited by its retrospective design. In future studies, it would be worthwhile examining additional variables such as duration of surgery, necessity for tracheostomy, and classification of complication according to severity. These factors could provide further insights into their potential impact on patient outcomes and LOS.

The sample size of this study was relatively small and included patients from one institution only. A future goal should be to test the mathematical approach in cohorts with a wider, more diverse study population, which may help to confirm these findings and examine its usefulness in a broader context.

Research on LOS is critical for effective resource management and patient care. By predicting LOS based on determining factors, hospitals can more accurately predict the number of inpatient days, optimise resource allocation, and develop effective clinical pathways. For example, this knowledge can help develop personalised methods to stratify risk in patients, develop improved recovery programmes, meet patient expectations, and improve overall healthcare outcomes.

## Conclusion

The LOS among patients with OSCC continues to pose a major challenge to patients' health and public healthcare resources. Using our statistical model, the probability of discharge based on the decisive criteria can be predicted, which may improve the management and resource utilisation of the healthcare system among inpatients.

## Conflict of interest

We have no conflicts of interest.

## Ethics statement/confirmation of patient permission

Not applicable.

## References

- De Paz D, Kao HK, Huang Y, et al. Prognostic stratification of patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2017;19:65.
- Ghantous Y, Yaffi V, Abu-Elnaaj I. Oral cavity cancer: epidemiology and early diagnosis. *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993) 2015;32:55–63, 71. In Hebrew.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–249.
- Marsh D, Suchak K, Moutasim KA, et al. Stromal features are predictive of disease mortality in oral cancer patients. *J Pathol* 2011;223:470–481.
- Mehrotra R, Yadav S. Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian J Cancer* 2006;43:60–66.
- Pirson M, Dehane F, Van den Bulcke J, et al. Evaluation of cost and length of stay, linked to complications associated with major surgical procedures. *Acta Clin Belg* 2018;73:40–49.
- Wachter RM, Goldman L. The hospitalist movement 5 years later. *JAMA* 2002;287:487–494.
- Lee MK, Nalliah RP, Kim MK, et al. Prevalence and impact of complications on outcomes in patients hospitalized for oral and oropharyngeal cancer treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:581–591.
- Schmid M, Küchenhoff H, Hoerauf A, et al. A survival tree method for the analysis of discrete event times in clinical and epidemiological studies. *Stat Med* 2016;35:734–751.
- Tutz G, Schmid M. *Modeling discrete time-to-event data*. (Springer series in statistics). Springer; 2016.
- Berger M, Schmid M. Semiparametric regression for discrete time-to-event data. *Statistical Modelling* 2018;18:322–345.
- Breiman L, Friedman J, Olshen RA, et al. *Classification and regression trees*. Routledge; 1984.
- Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *The Annals of Statistics* 1978;6:461–464.
- Zhao L, Tian L, Uno H, et al. Utilizing the integrated difference of two survival functions to quantify the treatment contrast for designing, monitoring, and analyzing a comparative clinical study. *Clin Trials* 2012;9:570–577.
- Vishnoi JR, Misra S. Loco regional flaps a boon for surgeons in head and neck reconstruction even in the era of microvascular flaps. *Indian J Surg Oncol* 2019;10:575–576.
- Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer—surgery. *Oral Oncol* 2009;45:394–401.

17. McCrory AL, Magnuson JS. Free tissue transfer versus pedicled flap in head and neck reconstruction. *Laryngoscope* 2002;**112**:2161–2165.
18. Cheng H, Clymer JW, Po-Han Chen B, et al. Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2018;**229**:134–144.
19. Ferrari S, Copelli C, Bianchi B, et al. Free flaps in elderly patients: outcomes and complications in head and neck reconstruction after oncological resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;**41**:167–171.
20. Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth* 2001;**87**:608–624.
21. Coskunfirat OK, Chen HC, Spanio S, et al. The safety of microvascular free tissue transfer in the elderly population. *Plast Reconstr Surg* 2005;**115**:771–775.
22. Chick LR, Walton RL, Reus W, et al. Free flaps in the elderly. *Plast Reconstr Surg* 1992;**90**:87–94.
23. Serletti JM, Higgins JP, Moran S, et al. Factors affecting outcome in free-tissue transfer in the elderly. *Plast Reconstr Surg* 2000;**106**:66–70.
24. Mahieu R, Colletti G, Bonomo P, et al. Head and neck reconstruction with pedicled flaps in the free flap era. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2016;**36**:459–468.
25. Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, et al. Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plast Reconstr Surg* 1999;**103**:403–411.
26. Yang J, Wan SQ, Huang L, et al. Analysis of hospitalization costs and length of stay for oral cancer patients undergoing surgery: evidence from Hunan, China. *Oral Oncol* 2021;**119**:105363.
27. Lindeborg MM, Sethi RK, Puram SV, et al. Predicting length of stay in head and neck patients who undergo free flap reconstruction. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020;**5**:461–467.
28. Choi JE, Kim H, Choi SY, et al. Clinical outcomes of a 14-day in-hospital stay program in patients undergoing head and neck cancer surgery with free flap reconstruction under the National Health Insurance system. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2019;**12**:308–316.
29. Girod A, Brancati A, Mosseri V, et al. Study of the length of hospital stay for free flap reconstruction of oral and pharyngeal cancer in the context of the new French casemix-based funding. *Oral Oncol* 2010;**46**:190–194.

### **3. Danksagung**

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Nils Heim für die hervorragende Betreuung während jeder Phase der Dissertation. Er gewährte mir mit seiner motivierenden Art eine wertvolle und kompetente Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Dissertation und stand mir jederzeit mit professionellem und freundschaftlichem Rat zur Seite.

Weiterer Dank gebührt Herrn PD Dr. rer. nat. Moritz Berger und Nikolai Spuck aus dem Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn für die erstklassige Zusammenarbeit beim Verfassen des Manuskriptes und den statistischen Analysen sowie für die kompetente Beantwortung meiner Fragen.

Herrn Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Bonn anfertigen zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für Ihre Zuversicht und Liebe in all den Jahren.