

**Outcome von Krebspatienten ausländischer und  
deutscher Nationalität am Centrum für Integrierte  
Onkologie Bonn**

**Eine Matched-Pair-Analyse**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Marie Klara Budde**

aus Recklinghausen

2020

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ingo Schmidt-Wolf
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Matthias Schmid

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.09.2020

Aus der Abteilung für Integrierte Onkologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Schmidt-Wolf

Für meinen Großvater.



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	7
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	8
1.1	Hintergrund	8
1.2	Healthy-Migrant-Effekt	10
1.3	Krebserkrankungen weltweit	11
1.3.1	Krebserkrankungen in Deutschland	12
1.3.2	Krebserkrankungen in Deutschland – Entwicklungen der letzten Jahrzehnte	13
1.3.3	Krebsmortalität in Deutschland im internationalen Vergleich	13
1.4	Fragestellung	14
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	15
2.1	Datenerhebung	15
2.1.1	Patienten- und Tumordokumentationstools	17
2.1.1.1	ODSeasyNet®	17
2.1.1.2	ODSeasy®	17
2.1.1.3	ORBIS®	17
2.2	Matched-Pair-Analyse	17
2.3	Statistische Auswertung	19
2.4	Graphische Darstellung	20
2.5	Literaturrecherche	20
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	21
3.1	Charakteristika der Matching-Paare	21
3.1.1	Tumorentitäten	22
3.1.2	Tumorstadien	29
3.1.3	Geschlecht, Alter und Follow-Up-Dauer	32
3.2	Nationalitäten der ausländischen Patienten	34
3.3	Therapieansprechen	37
3.4	Überleben	40
3.4.1	Gesamtüberleben	40

3.4.2	Progressionsfreies Überleben	40
3.4.3	Zeit bis zur Progression	40
3.5	Überlebensanalyse der vier Tumorentitäten mit den größten Patientenzahlen	42
3.5.1	Überleben der Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen	42
3.5.2	Überleben der Patienten mit kolorektalen und analen Karzinomen	42
3.5.3	Überleben der Patienten mit urologischen Karzinomen	43
3.5.4	Überleben der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	43
3.5.4.1	Therapieansprechen der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	45
3.5.4.2	Ausschluss des Vorliegens eines Matching-Bias bei den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	45
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
4.1	Kopf-Hals-Tumoren – Epidemiologie und Karzinogenese	47
4.2	Outcome der ausländischen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren: Kongruenz zu anderen internationalen Studienergebnissen	48
4.3	Infektionsassoziierte Karzinome bei ausländischen Patienten	50
4.4	Zusammenhang von Follow-Up-Dauer und Therapieansprechen	52
4.5	Einfluss von sozioökonomischem Status und Sprachkenntnissen auf das Outcome von ausländischen Patienten	52
4.6	Teilnahmebereitschaft an Präventionsprogrammen und Vorsorgeuntersuchungen bei ausländischen Patienten	55
4.7	Limitationen der Studie	57
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>76</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CIO	Centrum für Integrierte Onkologie des Universitätsklinikums Bonn
CR	Complete Response
CUP	Cancer of Unknown Primary
EBERs	EBV codierende sRNAs
EBV	Epstein-Barr-Virus
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HPV	Humane Papilloma Viren
ICD-O3	International Classification of Diseases for Oncology, 3. Edition
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Edition
ISH	In-Situ-Hybridisation
ORR	Overall Remission Rate
OS	Overall Survival
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Progressive Disease
PFS	Progression-Free Survival
PR	Partial Response
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	Stable Disease
STIKO	Ständige Impfkommision der Robert Koch-Instituts
TTP	Time To Progression
UICC	Union internationale contre le cancer
VGPR	Very Good Partial Response
WHO	World Health Organization

## 1. Einleitung

### 1.1 Hintergrund

Das vergangene Jahrzehnt war geprägt von internationalen Flüchtlingsbewegungen. Ende des Jahres 2018 waren weltweit 70,8 Millionen Menschen auf der Flucht. Während 41,3 Millionen als sogenannte Binnenvertriebene innerhalb ihres Heimatlandes flüchteten, brachen 25,9 Millionen Menschen aus ihrer Heimat in andere Länder auf (UNHCR 2001-2019. The UN Refugee Agency Deutschland 2019). Als Fluchtursachen wurden in einer vom Bundesministerium für Migration und Flüchtlinge erhobenen Befragung von in Deutschland lebenden Flüchtlingen vor allem Angst vor gewaltsamen Konflikten und Kriegen (70 %), Verfolgung (44 %) und Zwangsrekrutierung (36 %) genannt. Des Weiteren spielte bei 38 % der Geflüchteten in Deutschland Erfahrung von Diskriminierungen als Fluchtursache eine entscheidende Rolle (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge 2016).

Im Jahr 2016 erreichte die Zahl der Asylsuchenden in Deutschland mit einem Wert von 745.545 den Höchststand seit 1953 (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge 2019). Insgesamt lebten im Jahr 2018 10,9 Millionen Menschen ausländischer Nationalität in Deutschland. Die häufigste Nationalität war dabei Türkisch mit 1,5 Millionen in Deutschland lebenden türkischen Menschen, gefolgt von Polnisch (860.145) und Syrisch (745.645) (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019b).

Die Zunahme der Anzahl unterschiedlicher Nationalitäten führt zu einer Veränderung der Bevölkerungsstruktur, die in vielfältigen Lebensbereichen, so auch in der Gesundheitsversorgung, berücksichtigt werden muss. Vorsorge- und Therapieprogramme sollten für ausländische und deutsche Patienten gleichermaßen erreichbar sein, um ein faires Gesundheitssystem zu etablieren und zu erhalten. Dies gilt insbesondere auch für die gesundheitliche Versorgung von Krebspatienten.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass bezüglich der Prävalenz von körperlichen Erkrankungen, darunter auch Krebserkrankungen, ein sogenannter Healthy-Migrant-Effekt vorliegt, nach dem Migranten seltener erkranken als die Bevölkerung im Zielland (Kohls 2008, McDonald, Farnworth und Liu 2017, Markides und



Rote 2019). Eine genaue Beschreibung des Effekts findet sich im nachfolgenden Textabschnitt.

Gleichzeitig wurde in verschiedenen Studien in unterschiedlichen europäischen Ländern sowie den U.S.A. festgestellt, dass das Überleben von Krebspatienten deutlich von ihrem sozioökonomischen Status abhängig ist (Lampert und Koch-Gromus 2016). Dabei ist ein niedriger sozioökonomischer Status bei zahlreichen Tumorentitäten mit einer schlechten Prognose assoziiert (Klein und von dem Knesebeck 2015, Singer, Roick, Briest, Stark, Gockel, Boehm, Papsdorf, Meixensberger, Muller, Prietzel, Schiefke, Dietel, Braunlich und Danker 2016, Singer, Bartels, Briest, Einenkel, Niederwieser, Papsdorf, Stolzenburg, Kunstler, Taubenheim und Krauss 2017).

Insgesamt stellt sich die Frage, ob ausländische Krebspatienten in Deutschland eine bessere Prognose aufweisen als eine deutsche Vergleichsgruppe im Sinne einer möglichen Auswirkung eines Healthy-Migrant-Effekts, ob keine Unterschiede vorliegen oder ob sie, möglicherweise bedingt durch sozioökonomische Benachteiligung, eine schlechtere Prognose zeigen.

Nach unserem Kenntnisstand fehlen in Deutschland bis zum heutigen Zeitpunkt jedoch Daten zum prognostischen Einflusses der Nationalität auf das Therapieansprechen und Überleben von Krebspatienten. In anderen europäischen Ländern liegen Studien vor, in denen sich insgesamt kein signifikanter Unterschied im Outcome von ausländischen Krebspatienten verglichen zur einheimischen Vergleichsgruppe zeigte (Arnold, Aarts, van der Aa, Visser und Coebergh 2013, Thogersen, Moller, Robsahm, Babigumira, Aaserud und Larsen 2018).

Sollte sich die Nationalität als unabhängiger prognostischer Marker im Therapie- und Krankheitsverlauf von Krebspatienten darstellen, so müsste dies im Sinne der im deutschen Grundgesetz verankerten Gleichheit der Menschen (Deutscher Bundestag. Ein Service des Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz sowie des Bundesamts für Justiz 2019) dringend vermehrt in die gesundheitspolitischen Diskussionen Einzug erhalten. Andernfalls drohen ein Ungleichgewicht und eine Diskriminierung in der qualitativen Versorgung von Krebspatienten.

Des Weiteren ist eine Untersuchung des Einflusses der Variable Nationalität auch aus Sicht der medizinischen Forschung interessant. Unterschiede im Überleben von Krebspatienten verschiedener Nationalitäten könnten auf biologische Faktoren bei

Tumorentstehung und –progression hinweisen (Arnold, Razum und Coebergh 2010). Dies wiederum könnte Anknüpfungspunkt für die Entwicklungen neuer Therapieformen werden.

## 1.2 Healthy-Migrant-Effekt

Der sogenannte Healthy-Migrant-Effekt (auch Salmon-Bias-Effekt genannt) beschreibt die Annahme, dass in ein anderes Land aufbrechende Personen eine selektive Gruppe darstellen, die im Vergleich zur im Herkunftsland verbleibenden Bevölkerung überdurchschnittlich gesund ist (Kohls 2008, McDonald, Farnworth und Liu 2017). Es erfolgt eine Selbstselektion der Migranten, da vor allem die Gesunden die Möglichkeit zur Migration haben. Der Healthy-Migrant-Effekt ist in sämtlichen typischen Zuwanderungsstaaten Westeuropas, Nordamerikas sowie in Australien festzustellen (Kohls 2008, Markides und Rote 2019).

Mit zunehmender Aufenthaltsdauer im Zielland wird der Healthy-Migrant-Effekt laut vieler Studien jedoch immer geringer (Kohls 2008, McDonald, Farnworth und Liu 2017, Markides und Rote 2019). Aufgrund sozioökonomischer Benachteiligung kommt es im Verlauf zu einem Rückgang des Mortalitätsvorteils (Kohls 2008). Zudem steigt das Risiko, an einem durch westliche Lebensweise hervorgerufenen Tumor zu erkranken für Migranten im Zielland sukzessive an (Crocetti, Giuliani, Ravaioli, Bucchi, Vattiato und Falcini 2017, McDonald, Farnworth und Liu 2017). Allerdings muss bei diesen Ergebnissen bedacht werden, dass kranke Migranten eher in ihre Heimatländer remigrieren als Gesunde und somit nicht in entsprechende Studien eingeschlossen werden (Razum und Rohrmann 2002).

Auch der Healthy-Migrant-Effekt selbst weist einige Limitationen auf, die berücksichtigt werden müssen:

Insgesamt lässt sich der Healthy-Migrant-Effekt vor allem auf Personen anwenden, deren Migration aus ökonomischen Motiven erfolgt (Kohls 2008). Während hierbei junge und gesunde Menschen in das Zielland aufbrechen, sind bei Migration aufgrund von Gewalt und Verfolgung die Personengruppe und dementsprechend auch ihr

Gesundheitszustand diverser. Andererseits sind jedoch meist nur die gesundheitlich robustesten Personen in der Lage, die Flucht zu überleben.

Die Relevanz der psychischen Belastung muss auch im Hinblick auf die Krankheitsentitäten beachtet werden, für die der Healthy-Migrant-Effekt gilt. Dabei ist für Migranten eine insgesamt geringere Prävalenz von körperlichen Erkrankungen, einschließlich Krebserkrankungen, festzustellen (Crocetti, Giuliani, Ravaioli, Bucchi, Vattiato und Falcini 2017), auf psychische Erkrankungen ist der Effekt jedoch nicht anzuwenden. Durch im Heimatland oder während der Migration erlebte Gewalterfahrungen sind Migranten im Zielland psychisch im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung eher belastet (Claassen und Broding 2019).

Laut Kohl et al. deutet zudem vieles darauf hin, dass Probleme bei der statistischen Erfassung vorliegen. So liegt für Migranten eine Überschätzung des Bevölkerungsbestands bei gleichzeitiger Unterschätzung der Sterbefälle vor. Dies lässt sich durch Unschärfen in der Erfassung von Remigration, also einer Rückkehr der Migranten in ihr Heimatland, durch fehlende Abmeldung ihrerseits erklären (Weitoft, Gullberg, Hjern und Rosen 1999, Kohls 2008).

### 1.3 Krebserkrankungen weltweit

Im Jahr 2012 wurden nach Schätzungen der World Health Organization (WHO) im Weltkrebsbericht von 2014 circa 14,1 Millionen Krebsfälle weltweit erstmalig diagnostiziert (World Health Organization 2014). Neuere Daten liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Dabei lag die Anzahl der Neuererkrankungen bei Männern mit 53 % der Fälle etwas höher als bei Frauen.

Die häufigste Tumorentität bei Frauen weltweit war das Mamma-Karzinom, das in einem Viertel der Krebsfälle diagnostiziert wurde und die häufigste Todesursache bei Krebspatientinnen darstellte. Kolorektale Karzinome machten 9,2 %, Lungen- und Bronchialkarzinome 8,7 % der Neuerkrankungen aus (World Health Organization 2014). Bei Männern war die am häufigsten diagnostizierte Tumorentität das Lungen- und Bronchialkarzinom mit einem Anteil von 16,7 %. Am zweit- und dritthäufigsten erfolgten im Jahr 2012 bei Männern weltweit die Diagnose eines Prostatakarzinoms (15,0 %) und

die Diagnose kolorektaler Karzinome (10,0 %). Wie bei den weiblichen Krebspatienten war auch bei den Männern die Entität mit der höchsten Inzidenz, in diesem Fall also das Lungen- und Bronchialkarzinom, diejenige Entität, die die meisten Todesfälle forderte (World Health Organization 2014)

Die WHO schätzt, dass etwa ein Drittel der Krebserkrankungen weltweit mit Lebensstilfaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum und ungesunder Ernährung zusammenhängen und ihre Entstehung somit aktiv beeinflusst werden kann. Als weitere beeinflussbare Risikofaktoren tragen chronische Infektionserkrankungen wie Infektionen mit Hepatitis-Viren, Humanen Papilloma Viren (HPV) oder Helicobacter pylori zur Entstehung vieler Krebserkrankungen bei (WHO 2018).

### 1.3.1 Krebserkrankungen in Deutschland

Im Jahr 2014 wurden nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten in Deutschland insgesamt circa 476.000 Krebserkrankungen erstmalig diagnostiziert (Zentrum für Krebsregisterdaten 2017). Neuere Daten liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. In etwa 249.000 Fällen waren dabei Männer, in etwa 227.000 Fällen Frauen betroffen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag für Männer bei 59 %, während Frauen mit 65 % ein etwas besseres 5-Jahres-Überleben aufwiesen.

Die häufigste Tumorentität bei Frauen stellte mit einem Drittel der Erkrankungsfälle das Mamma-Karzinom dar. Es folgten kolorektale Karzinome und Lungen- und Bronchialkarzinome in 12,3 % und 8,5 % der Fälle. Die höchste Letalität zeigte, wie auch im weltweiten Vergleich, das Mamma-Karzinom: 17,4 % der Krebstodesfälle von Frauen konnten auf diese Entität zurückgeführt werden (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017).

Bei Männern war die am häufigsten diagnostizierte Tumorentität das Prostatakarzinom mit einem Anteil von 23 %. Am zweit- und dritthäufigsten wurden bei Männern im Jahr 2014 Lungen- und Bronchialkarzinome und kolorektale Karzinome diagnostiziert (13,9 % und 13,3 %). Die höchste Letalität wies bei Männern mit einem Anteil von 24,4 % an allen Krebstodesfällen das Lungen- und Bronchialkarzinom auf (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017).

### 1.3.2 Krebserkrankungen in Deutschland – Entwicklungen der letzten Jahrzehnte

Die absolute Zahl der Neuerkrankungen an Krebs hat sich seit den 1970er Jahren in Deutschland in etwa verdoppelt. Dabei ist circa die Hälfte der Zunahme durch den demographischen Wandel erklärbar. Weitere entscheidende Faktoren liegen im westlichen Lebensstil und den damit verbundenen Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum sowie eine gemüse- und obstarme, fleischreiche Ernährung und Bewegungsmangel begründet (Robert Koch-Institut 2016). In westlichen Ländern wie Deutschland wird durch die vorhandenen modernen Möglichkeiten zur frühzeitigen Diagnostik und Therapie die Diagnose einer Krebserkrankung häufiger und früher gestellt. Dies wird als Erklärung dafür gesehen, dass die Anzahl der Sterbefälle seit den 1970er Jahren nur geringfügig angestiegen ist (Robert Koch-Institut 2016).

### 1.3.3 Krebsmortalität in Deutschland im internationalen Vergleich

Aus der im Januar 2018 veröffentlichten CONCORD-3-Studie geht hervor, dass Deutschland im weltweiten Vergleich der Wahrscheinlichkeit, 5-Jahre nach der Erstdiagnose einer Krebserkrankung noch zu leben, im oberen Drittel der untersuchten 71 Staaten steht. Es zeigte sich zudem eine Zunahme dieser Wahrscheinlichkeit für alle Tumorentitäten bei Erwachsenen im Verlauf der vergangenen Jahre. Dabei wiesen insbesondere Patienten mit Pankreas- und Bronchialkarzinomen deutliche Verbesserungen der Überlebensdauer auf (Ärztezeitung Online 2019). In der Studie wurden von Allemani et al. Daten aus 322 Krebsregistern in 71 Staaten ausgewertet, sodass Aussagen zum Überleben von 37,5 Millionen Krebspatienten mit 18 unterschiedlichen Tumorentitäten und Erstdiagnose zwischen 2000 und 2014 gemacht werden konnten. Die 18 in der Studie untersuchten Tumorentitäten machten etwa 75 % aller Krebserkrankungen weltweit aus. Höhere Chancen als in Deutschland, 5-Jahre nach Erstdiagnose noch zu leben, bestanden in den U.S.A, in Kanada, Australien und Neuseeland sowie den skandinavischen Ländern und Island. (Allemani, Matsuda, Di Carlo, Harewood, Matz, Niksic, Bonaventure, Valkov, Johnson, Esteve, Ogunbiyi, Azevedo, Chen, Eser, Engholm, Stiller, Monnereau, Woods, Visser, Lim, Aitken, Weir, Coleman und Group 2018).

#### 1.4 Fragestellung

Neben körperlichen Faktoren wie Alter und Geschlecht haben auch soziale Faktoren wie der sozioökonomische Status maßgeblichen Einfluss auf das Überleben von Krebspatienten (Lampert und Koch-Gromus 2016). Die prognostische Relevanz des Faktors Nationalität ist bisher nach unserem Kenntnisstand jedoch nicht näher beschrieben.

Die von uns durchgeführte Studie hatte das Ziel, die Auswirkungen des Faktors Nationalität auf das Therapieansprechen und Überleben von Krebspatienten zu untersuchen. Dazu wurde eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt, in der das Therapieansprechen und Überleben von Patienten ausländischer und deutscher Nationalität, die zwischen Januar 2010 und Juni 2016 am Centrum für Integrierte Onkologie des Universitätsklinikums Bonn behandelt wurden, verglichen wurde.

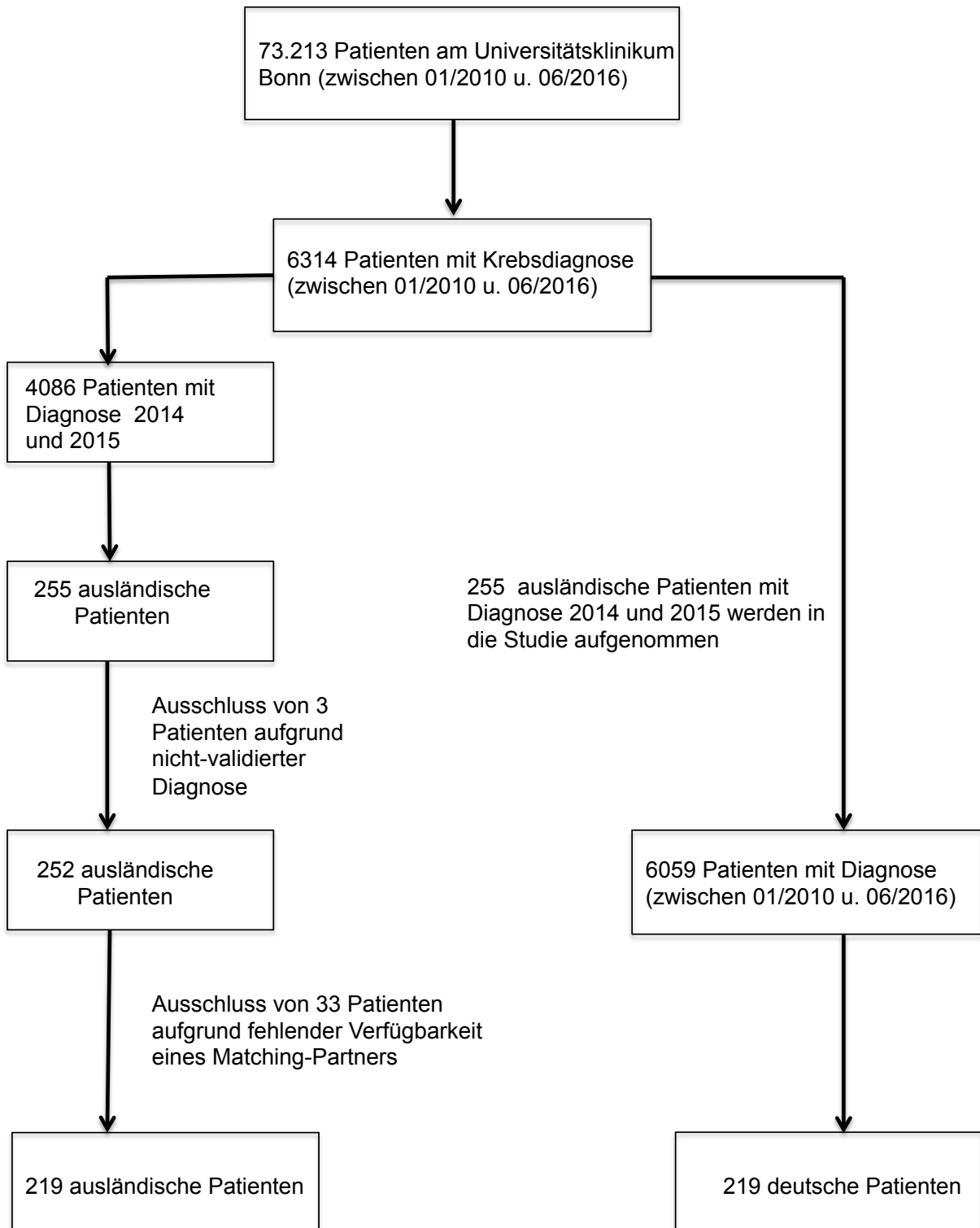
## 2. Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung

Im Zeitraum von Januar 2010 bis Juni 2016 wurden 73.213 Patienten am Universitätsklinikum Bonn behandelt. Von diesen erhielten 6.314 Patienten eine Krebsdiagnose. Diese Erkrankungsfälle wurden von Tumordokumentaren im Krebsregister des Universitätsklinikums Bonn festgehalten. Die Patientendaten wurden dazu in die Tumordokumentationstools ODSeasyNet<sup>®</sup> und ODSeasy<sup>®</sup> eingetragen. Eine genaue Beschreibung der Tools erfolgt im nächsten Textabschnitt. 4.086 der Diagnosen fielen in den Zeitraum zwischen 2014 und 2015. Zur Auswahl ausländischer Patienten wurden die 4.086 Krebspatienten, die in den Jahren 2014 und 2015 ihre Diagnose erhalten hatten, bezüglich ihrer Nationalität überprüft. Dazu wurde das Krankenhausinformationssystem ORBIS<sup>®</sup>, das am Universitätsklinikum Bonn zur Patientendokumentation eingesetzt wird, hinzugezogen.

255 der 4.086 Patienten hatten eine ausländische Nationalität und wurden somit in die Studie integriert. 3 Patienten mussten aufgrund nicht-validierter Diagnosen aus der Studie ausgeschlossen werden. Aus der Kohorte der Patienten mit Krebsdiagnose zwischen Januar 2010 und Juni 2016 wurden nun im Rahmen eines Matching-Prozesses deutsche Matching-Partner für die ausländischen Patienten ausgewählt. Für 33 ausländische Patienten war kein passender Matching-Partner verfügbar, es erfolgte der Ausschluss aus der Studie. Insgesamt konnten 219 ausländische und 219 zu ihnen gematchte deutsche Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Gesamtkohorte enthielt somit 438 Patienten.

Der Prozess der Datenerhebung ist im nachfolgenden Flussdiagramm dargestellt (Abb.1).



**Abb. 1:** Visualisierung des Matching-Prozesses.



## 2.1.1 Patienten- und Tumordokumentationstools

### 2.1.1.1 ODSeasyNet<sup>®</sup>

Das Tumordokumentationstool ODSeasyNet<sup>®</sup> ist eine Software der Asthenis GmbH und wurde zur Tumordokumentation im Rahmen der Zertifizierungen von onkologischen Zentren entwickelt. Die Software ist browserbasiert und nicht an Arbeitsplatzlizenzen gebunden. Sie beinhaltet die Dokumentation aller Tumorentitäten bis auf gynäkologische Tumore (Kühl 2013, Asthenis GmbH 2019).

### 2.1.1.2 ODSeasy<sup>®</sup>

In der von der Asthenis GmbH entwickelten Software ODSeasy<sup>®</sup> können alle gynäkologischen Tumore dokumentiert werden. Dazu gehören das Endometrium-, Mamma-, Ovar-, Vulva- und Zervixkarzinom. Auch hier sind für die Zertifizierung onkologischer Zentren relevante Auswertungen möglich (Kühl 2013).

### 2.1.1.3 ORBIS<sup>®</sup>

Das Krankenhausinformationssystem ORBIS<sup>®</sup> wurde von Agfa HealthCare entwickelt und ist eine Software zur Dokumentation von Patientendaten, für administrative Aufgaben und zur Koordination des Klinikalltags (Agfa-Gevaert Group 2018).

## 2.2 Matched-Pair-Analyse

Jedem ausländischen Patienten wurde nach vorher festgelegten Kriterien ein deutscher Patient zugeordnet. Diese werden im nachfolgenden Text als Matching-Partner bezeichnet. Wenn von zwei Matching-Partnern gesprochen wird, wird der Begriff Matching-Paar verwendet.

Die Kriterien, innerhalb derer eine Übereinstimmung bei beiden Patienten angestrebt wurde, waren in absteigender Relevanz folgende: Diagnose, Krankheitsstatus (Primärfall vs. Rezidiv), Tumorstadium, Geschlecht, Alter sowie Therapieform. Die Zuordnung der gleichen Diagnose erfolgte auf Basis der ICD-10 (International Classification of Diseases) und der ICD-O3 (International Classification of Diseases for Oncology). Bei der ICD-10-Klassifikation, die durch vierstellige Codes vor allem eine

topographische Lokalisation bösartiger Neubildungen ermöglicht (DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2018), wurde eine Übereinstimmung drei der vier Ziffern für ein Matching vorausgesetzt. Die vierte Ziffer ist durch einen Punkt von den restlichen abgetrennt und beschreibt als jeweilige Subkategorie häufig spezielle Lokalisationen des Karzinoms innerhalb des jeweiligen Organs. Ein dies inkludierendes Matching wäre aufgrund eingeschränkter Patientenzahlen nicht möglich gewesen und wurde zudem von uns als nicht maßgeblich ergebnisrelevant eingestuft. Das histologische Matching erfolgte durch die Zuordnung gleicher ICD-O3-Diagnosen. ICD-O3-Diagnosen bestehen aus fünf Ziffern, wobei die ersten vier für die histologische Bezeichnung stehen (DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2019). Falls kein Matching-Partner mit exakt gleicher ICD-O3-Diagnose verfügbar war, wurde ein Matching zu Tumoren gleicher Lokalisation akzeptiert, die eine ähnliche Histologie aufwiesen. Das Matching des gleichen Tumorstadiums erfolgte bei soliden Tumoren anhand des UICC-Status (Union internationale contre le cancer). Bei Hirntumoren wurde ein Matching anhand der WHO Klassifikation durchgeführt. Gynäkologische Karzinome wurden anhand der von der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) verwendeten FIGO-Klassifikation gematcht. Bei Lymphomen wurde der Ann Arbor Status, bei Multiplen Myelomen der Durie und Salmon Status und bei Chronisch-lymphatischen Leukämien der Binet Status verwendet. Bei Patienten mit Prostata-Karzinom wurde zudem ein übereinstimmender Gleason-Score und bei Patienten mit Malignem Melanom ein übereinstimmendes Clark-Level beider Matching-Partner angestrebt. Falls innerhalb dieser den Tumorstatus beschreibenden Kategorien kein exakt übereinstimmendes Matching möglich war, wurde ein Matching zum nächst höheren bzw. tieferen Status akzeptiert. Die Relevanz des Hormonrezeptorstatus in der Therapie und dem Überleben von Patientinnen mit Brustkrebs wurde bei der Auswahl der entsprechenden Matching-Partner berücksichtigt. Beim Matching-Parameter Alter wurde eine Spannweite von +/- 10 Jahren vorgegeben.

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch die Veränderung von Therapieformen im Laufe der Zeit zu vermeiden, wurde zunächst versucht, deutsche Matching-Partner zu finden, die ihre Diagnose, wie auch die ausländischen Patienten, innerhalb der Jahre 2014 und 2015 erhalten hatten. Falls innerhalb diesen Zeitraums kein adäquater

Matching-Partner zur Verfügung stand, wurde die Auswahl auf den Zeitraum zwischen Januar 2010 und Juni 2016 ausgeweitet.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die in den Tumordokumentationstools ODSeasyNet<sup>®</sup> und ODSeasy<sup>®</sup> vorliegenden Daten wurden als Excel-Files exportiert. Zur statistischen Auswertung wurde anschließend die Software SPSS<sup>®</sup> (Chicago, IL) für Mac in der Version 23 verwendet. Der Vergleich nominaler und ordinaler Variablen erfolgte mithilfe des Pearson's Chi Square Tests. Das Alter und die Dauer des Follow-Ups wurde mithilfe des Student's t Tests verglichen. Als p-Wert für statistische Signifikanz (alpha-Level) wurde 0,05 festgelegt.

Die Untersuchung des Überlebens wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Dabei wurde das Gesamtüberleben (Overall Survival, abgekürzt OS) als Zeitspanne zwischen dem Tag der Diagnose bis zum Todeszeitpunkt definiert. Das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, abgekürzt PFS) wurde als Zeitspanne zwischen dem Tag der Diagnose und der Krankheitsprogression oder dem Tod des Patienten definiert, unabhängig von der Todesursache. Die Zeit bis zur Progression (Time to progression, abgekürzt TTP) umfasste den Zeitraum zwischen dem Tag der Diagnose und der Krankheitsprogression oder dem krebserkrankungsbedingten Tod des Patienten.

Das Therapieansprechen wurde nach den, von der WHO entwickelten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Kriterien klassifiziert (Schwartz, Litiere, de Vries, Ford, Gwyther, Mandrekar, Shankar, Bogaerts, Chen, Dancey, Hayes, Hodi, Hoekstra, Huang, Lin, Liu, Therasse, Wolchok und Seymour 2016). Dabei wurde zwischen kompletter Remission (CR), partieller Remission (PR), stabiler Erkrankung (SD) und Progression (PD) unterschieden. Das Ansprechen von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wurde an die RECIST Kriterien angepasst. So wurde das Ansprechen "Major molekulare Response" und "Zytogenetische Response ohne major molekulare Response" bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie als komplette bzw. partielle Remission zusammengefasst. Das Ansprechen „Sehr gute

partielle Response“ (VGPR) bei Patienten mit Multiplem Myelom wurde als partielle Remission gewertet.

#### 2.4 Graphische Darstellung

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mithilfe der Software SPSS® (Chicago, IL) für Mac in der Version 23 sowie Microsoft PowerPoint® für Mac 2011.

#### 2.5 Literaturrecherche

Begleitend wurde eine Literaturrecherche in der elektronischen Datenbank Pubmed® durchgeführt. Für die Recherche besonders relevante Schlagworte waren dabei migrants, cancer, survival, inequalities und matched pair analysis.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der Matching-Paare

Insgesamt konnten 219 ausländischen Krebspatienten 219 entsprechende deutsche Patienten zugeordnet werden. Es mussten 33 ausländische Patienten aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit eines deutschen Matching-Partners ausgeschlossen werden.

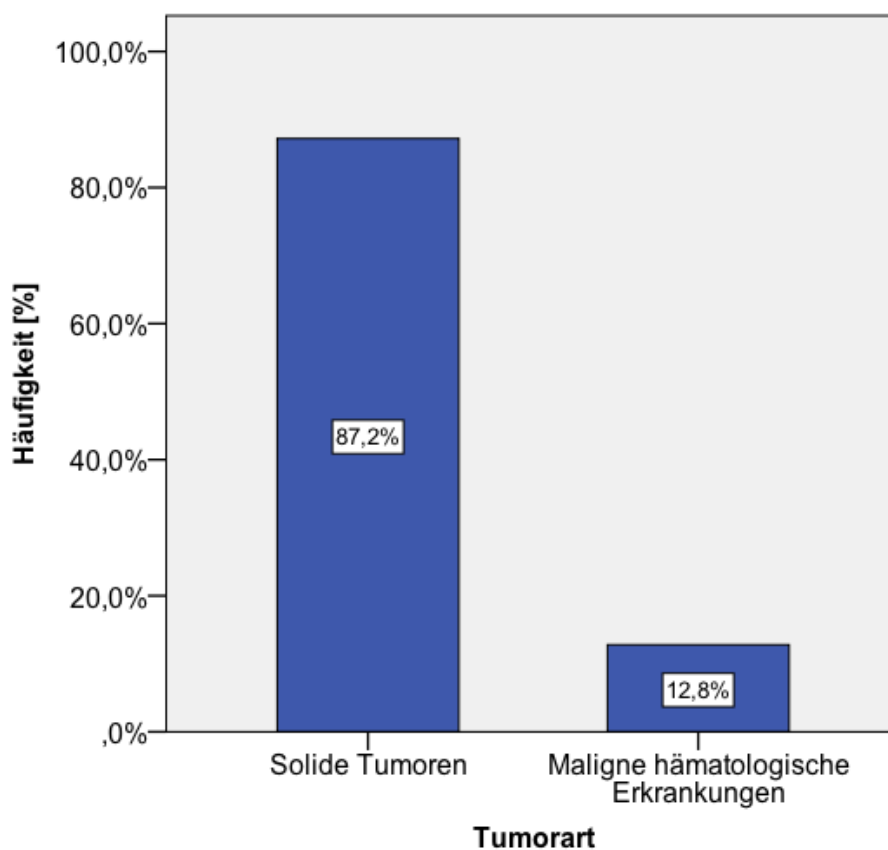
Nach Abschluss des Matching-Prozesses zeigten sich die Merkmale der beiden Kohorten nach Überprüfung mittels Pearson's Chi Square Test und Student's t Test ausgeglichen, innerhalb der Variable Alter zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede. Des Weiteren konnten nur für 138 ausländische Patienten (63,0 %) Matching-Partner mit exakter Übereinstimmung der durchgeführten Therapie gefunden werden. In den restlichen Fällen waren Unterschiede in einzelnen Therapieformen vorhanden, die wie folgt zusammengefasst werden können: das Fehlen einer Bestrahlung oder adjuvanten Chemotherapie nach primärer Operation, das Fehlen einer Operation zur Tumorreduktion in Palliativsituationen, das Fehlen einer Stammzelltransplantation und das Fehlen einer Immun-/Hormontherapie. Weitere Unterschiede lagen im Bereich der verwendeten Immun-, Chemo- und Hormontherapeutika und supplementären Therapeutika vor.

Da jedoch in der Mehrzahl der Fälle eine Übereinstimmung der Therapieformen gewährleistet werden konnte und sich innerhalb der, von uns primär als relevanter eingestuft, Matching-Parameter Diagnose und Tumorstadium keine signifikanten Unterschiede zeigten, akzeptierten wir die Therapieunterschiede in unseren weiteren Analysen. Die Verteilung der Matching-Parameter innerhalb der beiden Patientengruppen wird im Folgenden genau dargestellt. Die inhaltliche Reihenfolge orientiert sich dabei an der initialen Ordnung der Matching-Parameter nach Relevanz. Eine Übersicht über die Merkmale der ausländischen und deutschen Patientenkohorte findet sich in den Tabellen 1-4.

### 3.1.1 Tumorentitäten

209 der 219 Matching-Paare waren an einem Primärfall erkrankt (95,4 %), bei 10 der Matching-Paare bestand ein Rezidiv (4,6 %). Insgesamt wurden deutlich mehr Patienten mit soliden Tumoren als mit malignen hämatologischen Erkrankungen untersucht:

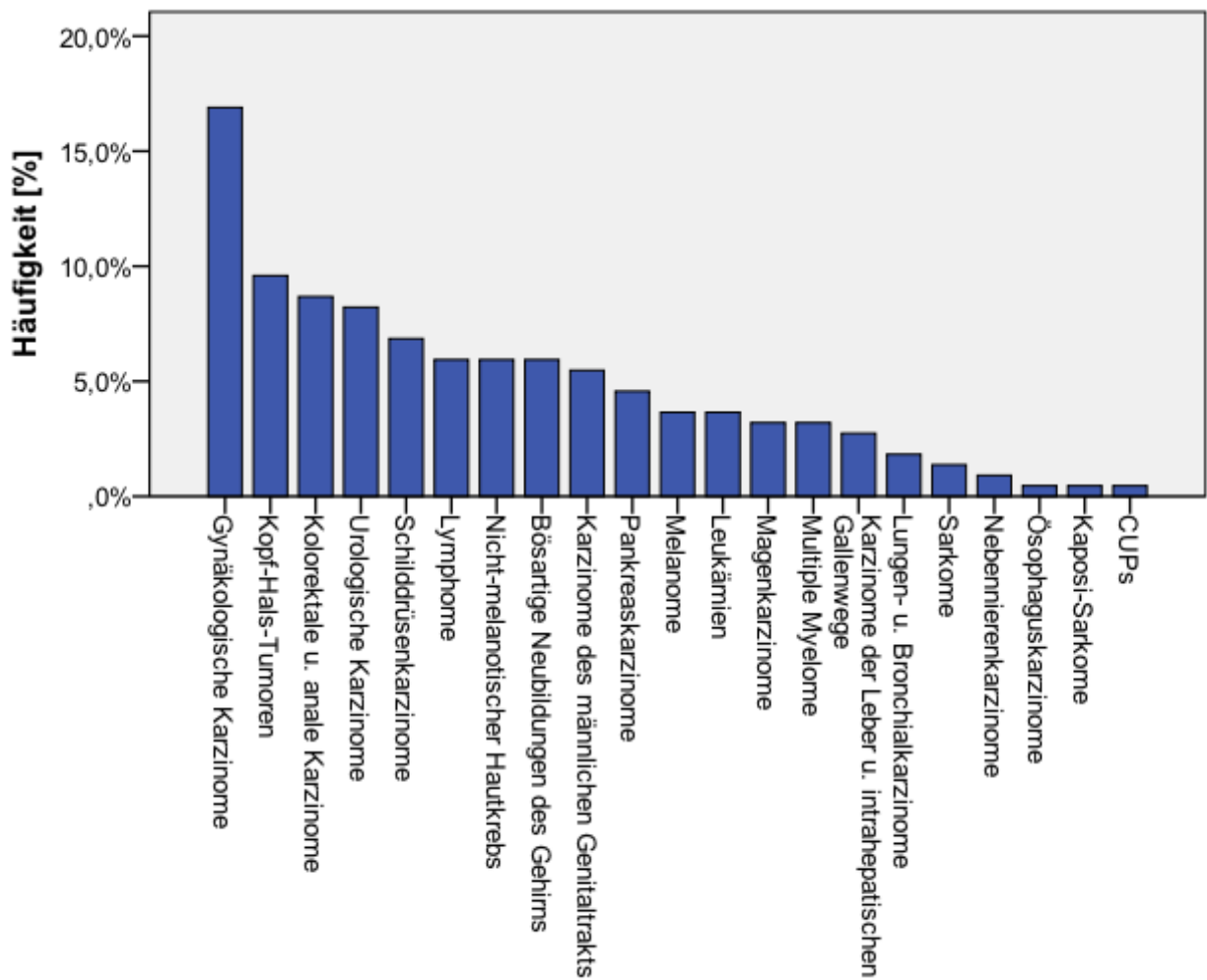
Bei 191 der Matching-Paaren (87,2%) bestand ein solider Tumor, bei 28 (12,8 %) lag eine maligne hämatologische Erkrankung vor (Abb. 2).



**Abb. 2:** Häufigkeiten von soliden Tumoren und malignen hämatologischen Erkrankungen in der Gesamtkohorte (n=438).

Die soliden Tumoren konnten in 18 übergeordneten Gruppen zusammengefasst werden: Gynäkologische Karzinome, Kopf-Hals-Tumoren, kolorektale und anale Karzinome, urologische Karzinome, Schilddrüsenkarzinome, nicht-melanotischer Hautkrebs, bösartige Neubildungen des Gehirns, Pankreaskarzinome, Melanome, Magenkarzinome, Lungen- und Bronchialkarzinome, Sarkome, Nebennierenkarzinome, Ösophaguskarzinome, Kaposi-Sarkome sowie Karzinome mit unklarem Primarius (Cancer of unknown primary – CUP). Dabei wurde die größte Gruppe von den gynäkologischen Karzinomen gebildet, diese machten mit 37 Matching-Paaren einen Anteil von 16,9 % der vorhandenen Tumorentitäten aus. Die zweithäufigste Gruppe stellten mit 21 Matching-Paaren (9,6 %) die Karzinome im Kopf-Hals-Bereich dar, gefolgt von den kolorektalen und analen Karzinomen, die bei 19 Matching-Paaren vorlagen (8,7 %).

Die malignen hämatologischen Erkrankungen konnten unter den drei Gruppen Leukämien, Lymphome und Multiple Myelome zusammengefasst werden (Abb. 3). Die zahlenmäßig größte Gruppe wurde dabei mit einer Anzahl von 13 Matching-Paaren durch Lymphome dargestellt (5,9 %).



**Abb. 3:** Häufigkeiten der Tumorentitäten nach Zusammenfassung in 21 verschiedene übergeordnete Gruppen.

Die 21 übergeordneten Gruppen umfassten insgesamt 51 verschiedene Tumorentitäten. Eine genaue Auflistung der Verteilung der unterschiedlichen Tumorentitäten anhand der Unterscheidung nach ICD-10 und ICD-O-3 findet sich in Tabelle 1.

Innerhalb der Patientengruppe mit soliden Tumoren konnte bei allen Patienten ein Matching nach übereinstimmenden, durch ICD-O3-codierten Histologien durchgeführt werden. Diese wird deswegen in Tabelle 1 nicht zusätzlich aufgeführt.

Beim nicht-melanotischen Hautkrebs wird in der Tabelle die ICD-O3 Klassifikation zusätzlich aufgeführt, um eine Differenzierung zwischen dem semimaligenen



Basalzellkarzinom und den übrigen nicht-melanotischen Hautkrebserkrankungen zu ermöglichen. Aufgrund der prognostischen Unterschiede in der Diagnose einer, in der ICD-10-Klassifikation durch C71.- beschriebenen, bösartigen Neubildung des Gehirns je nach Histologie, wird diese in der tabellarischen Darstellung durch die ICD-O3-Klassifikation ergänzt. Ebenso verhält es sich mit Lymphomen und Leukämien, auch hier erfolgt eine ergänzende Darstellung mittels dem entsprechenden ICD-O3-Code.

Innerhalb der am stärksten vertretenen Gruppe der gynäkologischen Karzinome machten Mamma-Karzinome mit 22 betroffenen Matching-Paaren (10,0 % der Gesamtkohorte) den größten Anteil aus. Die anderen gynäkologischen Entitäten waren deutlich geringer vertreten. Bei den Kopf-Hals-Tumoren, die mit 21 Matching-Paaren die zweithäufigste übergeordnete Gruppe darstellten, stellte der Larynx mit 8 betroffenen Matching-Paaren (3,7 % der Gesamtkohorte) die häufigste Karzinomlokalisierung dar. Von den kolorektalen und analen Karzinomen machten Kolonkarzinome mit 16 Matching-Paaren (7,3 % der Gesamtkohorte) den überwiegenden Anteil aus. Bei den urologischen Karzinomen waren Nierenzellkarzinome und Blasenkarzinome mit einem Anteil von 4,1 % und 3,7 % an der Gesamtkohorte in etwa gleich häufig vertreten. Beim nicht-melanotischen Hautkrebs dominierte mit 10 betroffenen Matching-Paaren das Basalzellkarzinom (4,6 % der Gesamtkohorte). Der überwiegende Anteil der Lymphome wurde durch Non-Hodgkin-Lymphome dargestellt. Diese lagen in 10 Matching-Paaren vor (4,6 % der Gesamtkohorte), wobei der überwiegende Anteil diffus-großzellige Lymphome waren. Die von bösartigen Neubildungen des Gehirns betroffenen Matching-Paare waren größtenteils an einem Glioblastom erkrankt (4,6 % der Gesamtkohorte). Bei den Leukämien dominierten myeloische Leukämien mit 5 akuten und einem chronischen myeloischen Leukämiefall. Das Auftreten von Melanomen, Magenkarzinomen, Multiplen Myelomen, Karzinomen der Leber und intrahepatischen Gallenwege sowie Lungen- und Bronchialkarzinomen lag im unteren einstelligen Prozentbereich. Sarkome, Nebennierenkarzinome, Ösophaguskarzinome, Cancer of Unknown Primary und Kaposi-Sarkome waren nur in unter 1 % der Fälle zu finden (Tab.1).

**Tab. 1:** Verteilung der Tumorentitäten der ausländischen und deutschen Patienten nach erfolgtem Matching.

Entitäten		A.P. (n=219)		D.P. (n=219)	
Lokalisation nach ICD-10	Histologie nach ICD-O3	n	%	n	%
<b>Gynäkologische Karzinome</b>		37	16,9	37	16,9
Mamma (C50.-)		22	10,0	22	10,0
Zervix (C53.-)		5	2,3	5	2,3
Ovar (C56)		5	2,3	5	2,3
DCIS Mamma (D05.-)		3	1,4	3	1,4
Korpus Uteri (C54.-)		2	0,9	2	0,9
<b>Kopf-Hals-Tumoren</b>		21	9,6	21	9,6
Larynx (C32.-)		8	3,7	8	3,7
Oropharynx (C10.-)		3	1,4	3	1,4
Gaumen (C05.-)		2	0,9	2	0,9
Hypopharynx (C13.-)		2	0,9	2	0,9
Parotis (C07)		2	0,9	2	0,9
Sonstige u. ungenau bezeichnete Lokalisation der Lippe, Mundhöhle u. des Pharynx (C14.-)		1	0,5	1	0,5
Nasopharynx (C11.-)		1	0,5	1	0,5
Mundboden (C04.-)		1	0,5	1	0,5
Nasennebenhöhlen (C31.-)		1	0,5	1	0,5

Entitäten		A.P. (n=219)		D.P. (n=219)	
Lokalisation nach ICD-10	Histologie nach ICD-O3	n	%	n	%
<b>Kolorektale und anale Karzinome</b>		19	8,7	19	8,7
Kolon (C18.-)		16	7,3	16	7,3
Rektum (C20)		2	0,9	2	0,9
Anus u. Analkanal (C21.-)		1	0,5	1	0,5
<b>Urologische Karzinome</b>		18	8,2	18	8,2
Niere, ausgenommen Nierenbecken (C64)		9	4,1	9	4,1
Blase (C67.-)		8	3,7	8	3,7
Nierenbecken (C65)		1	0,9	1	0,9
<b>Schilddrüsenkarzinome (C73)</b>		15	6,8	15	6,8
<b>Nicht-Melanotischer Hautkrebs (C44.-)</b>		13	5,9	13	5,9
	Basalzellkarzinom (8090/3)	10	4,6	10	4,6
	Plattenepithelkarzinom (8070/3)	2	0,9	2	0,9
	Morbus Bowen (8081/2)	1	0,5	1	0,5
<b>Lymphome</b>		13	5,9	13	5,9
Nicht-follikuläres Lymphom (C83.-)		10	4,6	10	4,6
	Diffus-großzelliges Lymphom (9680/3)	7	3,2	7	3,2
	Mantelzelllymphom (9673/3)	1	0,5	1	0,5

Entitäten		A.P. (n=219)		D.P. (n=219)	
Lokalisation nach ICD-10	Histologie nach ICD-O3	n	%	n	%
	Burkitt-Lymphom (9687/3)	1	0,5	1	0,5
	Malignes Non-Hodgkin-Lymphom o.n.A. (9591/3)	1	0,5	1	0,5
Hodgkin-Lymphome (C81.-)	Hodgkin-Lymphom (9650/3)	2	0,9	2	0,9
Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome (C86.-)	Kutanes T-Zell-Karzinom (9709/3)	1	0,5	1	0,5
<b>Bösartige Neubildung des Gehirns (C71.-)</b>					
	Glioblastom (9440/3)	10	4,6	10	4,6
	Oligoastrozytom (9382/3)	1	0,5	1	0,5
	Oligodendrogliom (9450/3)	1	0,5	1	0,5
	Ependymom (9391/3)	1	0,5	1	0,5
<b>Karzinome des männlichen Genitaltrakts</b>					
Prostata (C61)		10	4,6	10	4,6
Hoden (C62.-)		2	0,9	2	0,9
<b>Pankreaskarzinome (C25.-)</b>					
		10	4,6	10	4,6
<b>Leukämien</b>					
Myeloische Leukämien (C92.-)	Akute myeloische Leukämie o.n.A. (9861/3)	3	1,4	3	1,4
	Akute myelomonozytäre Leukämie (9867/3)	1	0,5	1	0,5
	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie (9871/3)	1	0,5	1	0,5
	CML (9875/3)	1	0,5	1	0,5
Lymphatische Leukämien (C91.-)	CLL (9823/3)	2	0,9	2	0,9

Entitäten		A.P. (n=219)		D.P. (n=219)	
Lokalisation nach ICD-10	Histologie nach ICD-O3	n	%	n	%
<b>Melanome (C43.-)</b>		8	3,7	8	3,7
<b>Magenkarzinome (C16.-)</b>		7	3,2	7	3,2
<b>Multiple Myelome (C90.-)</b>		7	3,2	7	3,2
<b>Karzinome der Leber und der intrahepatischen Gallenwege (C22.-)</b>		6	2,7	6	2,7
<b>Lungen- und Bronchialkarzinome (C34.-)</b>		4	1,8	4	1,8
<b>Sarkome (C41.-)</b>		3	1,4	3	1,4
<b>Nebennierenkarzinome (C74.-)</b>		2	0,9	2	0,9
<b>Ösophaguskarzinome (C15.-)</b>		1	0,5	1	0,5
<b>CUPs (C80.-)</b>		1	0,5	1	0,5
<b>Kaposi-Sarkome (C46.-)</b>		1	0,5	1	0,5
Total		219	100,0	219	100,0

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, %: prozentualer Anteil an der Gruppe der ausländischen bzw. deutschen Patienten, A.P.: Ausländische Patienten, D.P.: Deutsche Patienten. DCIS: Duktales Carcinoma in situ, CLL: Chronisch lymphatische Leukämie, CML: Chronisch myeloische Leukämie.

### 3.1.2 Tumorstadien

Innerhalb der Tumorstadien nach UICC, WHO und FIGO lagen nach durchgeführtem Matching keine signifikanten Unterschiede zwischen der ausländischen und der deutschen Patientengruppe vor. Auch die zusätzlich hinzugezogenen Scores nach Gleason und Clark zeigten eine Übereinstimmung zwischen den beiden Gruppen (Tab. 2). Ebenso verhielt es sich mit den Stadien der malignen hämatologischen Erkrankungen (Tab. 3).

Tab. 2: Tumorstadien der Patienten mit soliden Tumoren.

Patienten mit soliden Tumoren (n=382)						
		A.P. (n=141)		D.P. (n=141)		
Tumorstadien		n	%	n	%	chi <sup>2</sup>
<b>UICC</b>						
	0	2	1,4	2	1,4	0,979
	I	28	19,9	25	17,7	
	II	12	8,5	13	9,2	
	III	16	11,3	20	14,2	
	IV	36	25,5	37	26,2	
	X	47	33,3	44	31,2	
		A.P. (n=13)		D.P. (n=13)		
<b>WHO Hirntumor</b>		n	%	n	%	
	I	0	0,0	0	0,0	1,000
	II	1	7,7	1	7,7	
	III	2	15,4	2	15,4	
	IV	10	76,9	10	76,9	
		A.P. (n=37)		D.P. (n=37)		
<b>FIGO</b>		n	%	n	%	
	DCIS	3	8,1	3	8,1	0,998
	I	7	18,9	8	21,6	
	II	6	16,2	4	10,8	
	III	3	8,1	3	8,1	
	IV	4	10,8	4	10,8	
	X	14	37,8	15	40,5	

2.a. zusätzliche Scores						
		A.P. (n=10)		D.P. (n=10)		
		n	%	n	%	
<b>Gleason Score</b>						
	6	1	10,0	1	10,0	0,878
	7	3	30,0	3	30,0	
	8	3	30,0	2	20,0	
	9	3	30,0	3	30,0	
	X	0	0,0	1	10,0	

2.a. zusätzliche Scores						
		A.P. (n=8)		D.P. (n=8)		
		n	%	n	%	chi <sup>2</sup>
<b>Clark Level</b>						
	I	0	0,0	0	0,0	0,315
	II	0	0,0	0	0,0	
	III	2	25,0	3	37,5	
	IV	4	50,0	5	62,5	
	X	2	25,0	0	0,0	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, %: prozentualer Anteil des Stadiums am jeweiligen Score, A.P.: Ausländische Patienten, D.P.: Deutsche Patienten, DCIS: Duktales Carcinoma in situ.

**Tab. 3:** Tumorstadien der Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen.

Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen (n= 56)						
		A.P. (n=28)		D.P. (n=28)		
		n	%	n	%	chi <sup>2</sup>
<b>Lymphome</b>		13	46,4	13	46,4	1,000
<b>Leukämien</b>		8	28,6	8	28,6	
<b>Multiple Myelome</b>		7	25,0	7	25,0	
		A.P. (n=13)		D.P. (n=13)		
		n	%	n	%	
<b>Ann Arbor Status</b>						
<b>Lymphome</b>	I	1	7,7	2	15,4	0,829
	II	1	7,7	2	15,4	
	III	0	0,0	0	0,0	
	IV	7	53,8	6	46,2	
	X	4	30,8	3	23,1	

		A.P. (n=7)		D.P. (n=7)		
		n	%	n	%	
<b>Durie und Salmon Status</b>						
<b>Multiple Myelome</b>	I	0	0,0	0	0,0	0,135
	II	1	14,3	1	14,3	
	III	3	42,9	6	85,7	
	X	3	42,9	0	0,0	

		A.P. (n=2)		D.P. (n=2)		
Binet Score		n	%	n	%	chi <sup>2</sup>
CLL	A	2	100,0	2	100,0	1,000
	B	0	0,0	0	0,0	
	C	0	0,0	0	0,0	
	X	0	0,0	0	0,0	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, %: prozentualer Anteil des Stadiums am jeweiligen Score, A.P.: Ausländische Patienten, D.P.: Deutsche Patienten, CLL: Chronisch lymphatische Leukämie

### 3.1.3 Geschlecht, Alter und Follow-Up-Dauer

Auch innerhalb der Matching-Parameter Geschlecht und Alter konnte ein größtenteils übereinstimmendes Matching durchgeführt werden. Allerdings zeigte sich innerhalb der Variable Alter im Student's t Test ein p-Wert von unter 0,05 und somit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Wir unterteilten daraufhin die Kohorte in Patienten <60 und  $\geq 60$  Jahre. In dieser Unterteilung bestand kein signifikanter Unterschied mehr, sodass wir das Matching für unsere weiteren Untersuchungen als ausreichend übereinstimmend bewerteten.

Das Durchschnittsalter der Kohorte der ausländischen Patienten betrug 55,1 Jahre mit einer Spannweite von 20 bis 93 Jahren. Dabei war die Gruppe der Patienten unter 60 Jahren mit 127 Patienten (58 %) etwas größer als diejenige, die älter als 60 Jahre waren (92 Patienten, 42 %). 123 (56,2 %) der ausländischen Patienten waren männlich und 96 (43,8 %) weiblich. Follow-up-Daten konnten in 217 Fällen (99,1 %) zur Verfügung gestellt werden. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer betrug 14,5 Monate mit einer Spannweite von 0,1 bis 34,5 Monaten.

Das Durchschnittsalter der Kohorte der deutschen Patienten betrug 58,6 Jahre mit einer Spannweite von 24 bis 94 Jahren. Dabei war die Gruppe der Patienten unter 60 Jahren mit 114 Patienten (52,1 %) wie auch in der Kohorte der ausländischen Patienten etwas größer als diejenige, die älter als 60 Jahre waren (105 Patienten, 47,9 %). 124 (56,6 %) der deutschen Patienten waren männlich und 95 (43,3 %) weiblich.



Follow-up-Daten konnten in allen Fällen zur Verfügung gestellt werden. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer betrug 17,9 Monate mit einer Spannweite von 0,3 bis 73,8 Monaten.

Eine Übersicht über die Merkmale „Alter“, „Geschlecht“ und „Follow-Up-Dauer“ der ausländischen und deutschen Patienten sowie die Ergebnisse der Signifikanztests finden sich in nachfolgender Tabelle (Tab. 4).

**Tab. 4:** Merkmale „Alter“, „Geschlecht“ und „Follow-Up-Dauer“ der ausländischen und deutschen Patienten (n=438).

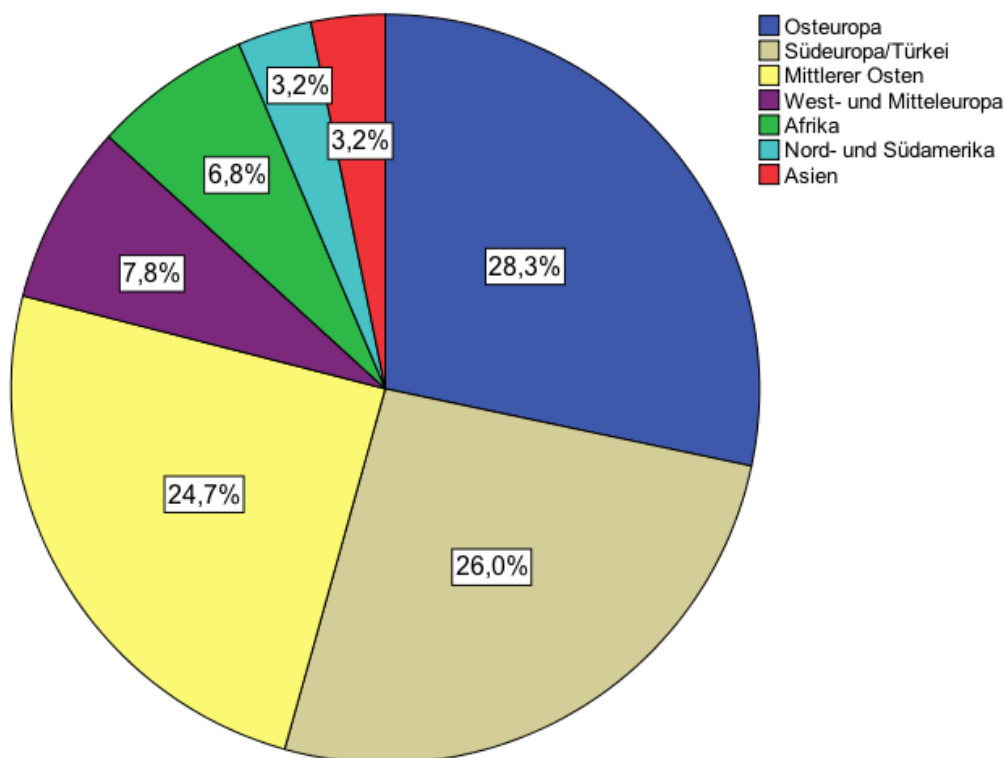
<b>Gesamtkohorte (n=438)</b>							
<b>Merkmale</b>		<b>A.P. (n=219)</b>		<b>D.P. (n=219)</b>		<b>p-Wert</b>	<b>chi<sup>2</sup></b>
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Alter (in Jahren)</b>							
	< 60	127	58,0	114	52,1		
	≥ 60	92	42,0	105	47,9		0,211
	Median	55,1		58,6		0,01	
	Spannweite	Min.= 20 Max.=93		Min.= 24 Max.= 94			
<b>Geschlecht</b>							
	Männlich	123	56,2	124	56,6		
	Weiblich	96	43,8	95	43,4		0,923
<b>Follow-Up (in Monaten)</b>							
	Median	14,5		17,9		0,001	
	Spannweite	Min.= 0,1 Max.= 34,5		Min.= 0,3 Max.=73,8			

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, %: prozentualer Anteil der Patienten innerhalb der deutschen bzw. ausländischen Patientengruppe, A.P.: Ausländische Patienten, D.P.: Deutsche Patienten, Min.: Minimum, Max.: Maximum.

### 3.2 Nationalitäten der ausländischen Patienten

Die in die Studie aufgenommenen ausländischen Patienten wiesen 52 verschiedene Nationalitäten auf.

Dabei war die häufigste Nationalität Türkisch (29 Patienten, 13,2 %), gefolgt von Russisch (18 Patienten, 8,2 %) und Italienisch (14 Patienten, 6,4 %). Bei 12 Patienten (5,5 %) war im Krankenhausinformationssystem ORBIS® als Nationalität „Arabisch“ eingetragen worden. Eine genaue Differenzierung der Herkunft war in diesen Fällen nicht möglich, die Patienten wurden einer eigenen Gruppe zugeordnet. Die Nationalitäten der ausländischen Patienten wurden folgenden, einzelne Länder zu übergeordneten Herkunftsregionen zusammenfassenden, Kategorien zugeordnet: Afrika, Osteuropa, Mittlerer Osten, West- und Mitteleuropa, Nord- und Südamerika, Südeuropa/Türkei. Die Zuordnung der meisten ausländischen Patienten erfolgte in die Kategorie Osteuropa (62 Patienten, 28,1 %). Am zweithäufigsten konnten Patienten der Kategorie Südeuropa/Türkei zugeordnet werden (57 Patienten, 26,0 %).



**Abb. 4:** Herkunft der ausländischen Patienten nach übergeordneter Region.

Eine genaue Darstellung der Verteilung der Nationalitäten findet sich in nachfolgender Tabelle (Tab. 5).

**Tab. 5:** Nationalitäten der ausländischen Patienten.

<b>Osteuropa</b>			
<b>Nationalität</b>	<b>n</b>	<b>% Sub.</b>	<b>% Gesamt</b>
Russisch	18	29,0	8,2
Polnisch	9	14,5	4,1
Rumänisch	6	9,7	2,7
Kroatisch	5	8,1	2,3
Ukrainisch	5	8,1	2,3
Serbisch	4	6,5	1,8
Bulgarisch	3	4,8	1,4
Bosnisch	2	3,2	0,9
Tschechisch	2	3,2	0,9
Lettisch	2	3,2	0,9
Jugoslawisch	1	1,6	0,5
Albanisch	1	1,6	0,5
Ungarisch	1	1,6	0,5
Mazedonisch	1	1,6	0,5
Moldawisch	1	1,6	0,5
Kazachisch	1	1,6	0,5
<b>Total</b>	62	100,0	28,3
<b>Südeuropa/Türkei</b>			
<b>Nationalität</b>	<b>n</b>	<b>% Sub.</b>	<b>% Gesamt</b>
Türkisch	29	50,9	13,2
Italienisch	14	24,6	6,4
Griechisch	7	12,3	3,2
Spanisch	5	8,8	2,3
Portugiesisch	2	3,5	0,9
<b>Total</b>	57	100,0	26,0
<b>Mittlerer Osten</b>			
<b>Nationalität</b>	<b>n</b>	<b>% Sub.</b>	<b>% Gesamt</b>
Vereinigte Arabische Emirate	12	22,2	5,5
Arabisch	12	22,2	5,5
Syrisch	9	16,7	4,1

Saudi-Arabisch	6	11,1	2,7
Qatarisch	4	7,4	1,8
Afghanisch	3	5,6	1,4
Iranisch	2	3,7	0,9
Kuwaitisch	2	3,7	0,9
Irakisch	1	1,9	0,5
Israelisch	1	1,9	0,5
Aserbaidshanisch	1	1,9	0,5
Libanesisch	1	1,9	0,5
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>	<b>24,7</b>
<b>West- und Mitteleuropa</b>			
<b>Nationalität</b>	<b>n</b>	<b>% Sub.</b>	<b>% Gesamt</b>
Französisch	5	29,4	2,3
Niederländisch	4	23,5	1,8
Schweizerisch	4	23,5	1,8
Britisch	3	17,6	1,4
Belgisch	1	5,9	0,5
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>	<b>7,8</b>
<b>Afrika</b>			
<b>Nationalität</b>	<b>n</b>	<b>% Sub.</b>	<b>% Gesamt</b>
Lybisch	7	46,7	3,2
Marrokanisch	2	13,3	0,9
Sudanesisch	2	13,3	0,9
Ägyptisch	1	6,7	0,5
Angolanisch	1	6,7	0,5
Eritreisch	1	6,7	0,5
Kongolisch	1	6,7	0,5
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>	<b>6,8</b>
<b>Asien</b>			
<b>Nationalität</b>	<b>n</b>	<b>% Sub.</b>	<b>% Gesamt</b>
Thai	2	28,6	0,9
Vietnamesisch	2	28,6	0,9
Philippinisch	1	14,3	0,5
Indonesisch	1	14,3	0,5
Japanisch	1	14,3	0,5
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>3,2</b>
<b>Nord- und Südamerika</b>			
<b>Nationalität</b>	<b>n</b>	<b>% Sub.</b>	<b>% Gesamt</b>

Amerikanisch	6	85,7	2,7
Brasilianisch	1	14,3	0,5
<b>Total</b>	7	100,0	3,2

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, % Sub.: prozentualer Anteil der einzelnen Nationalitäten an der jeweiligen übergeordneten Herkunftsregion, % Gesamt: Prozentualer Anteil der einzelnen Nationalitäten und übergeordneten Herkunftsregionen an der gesamten Gruppe ausländischer Patienten.

### 3.3 Therapieansprechen

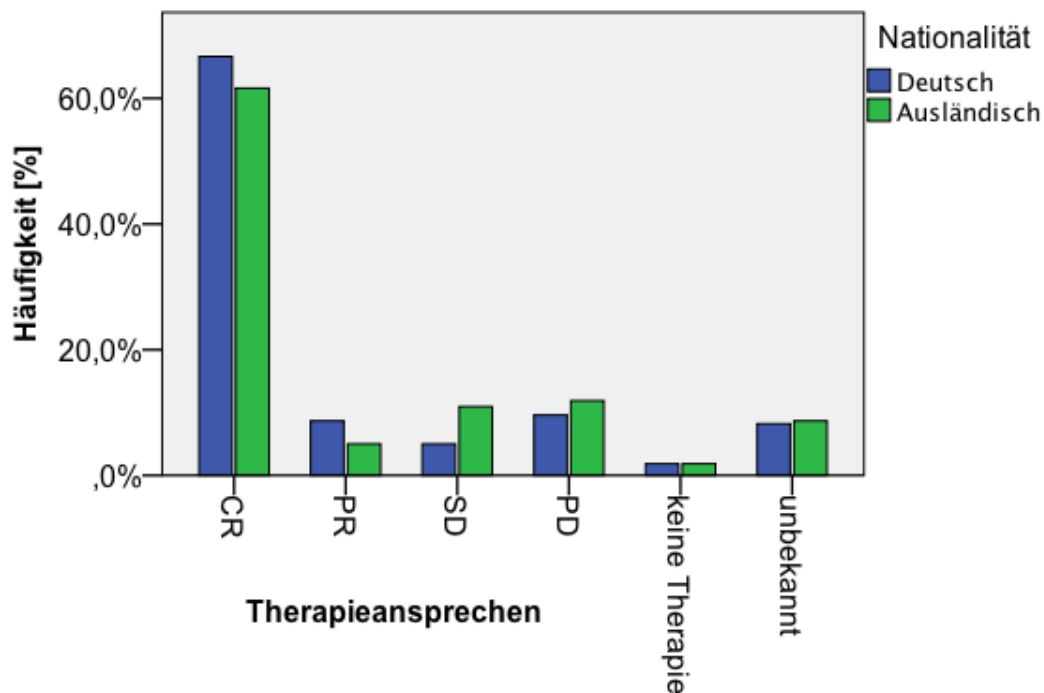
Der Vergleich des Therapieansprechens der ausländischen und deutschen Kohorte zeigte folgende Ergebnisse (Tab. 6, Abb. 5):

Etwa zwei Drittel der Patienten beider Gruppen erreichten als initiales Therapieansprechen eine komplette Remission (CR). Dabei lag der Anteil der deutschen Patienten, die eine solche erreichten mit 146 Patienten (66,7 %) etwas höher als bei den ausländischen Patienten mit 135 Patienten (61,1 %). Während in der Kohorte der ausländischen Patienten der Anteil der Patienten mit partieller Remission (PR) 11 (5,0 %) betrug, wurde dies von 19 deutschen Patienten (8,7 %) erreicht. Eine stabile Erkrankung (SD) nach Ersttherapie lag bei 24 ausländischen (11,0 %) und 11 deutschen Patienten (5,0 %) vor. Der Anteil der ausländischen Patienten mit SD war dabei signifikant höher als der entsprechende Anteil deutscher Patienten (chi square,  $P = 0,022$ ). Zu einer Progression der Erkrankung während der Therapie kam es bei etwa einem Zehntel beider Patientengruppen, wobei die Anzahl der Patienten mit PD in der ausländischen Gruppe etwas höher lag (11,9 %). Bei 19 ausländischen (8,7 %) und 18 deutschen (8,2 %) Patienten konnte das Therapieansprechen nicht evaluiert werden. Zudem erhielten 4 Matching-Paare keinerlei Therapie.

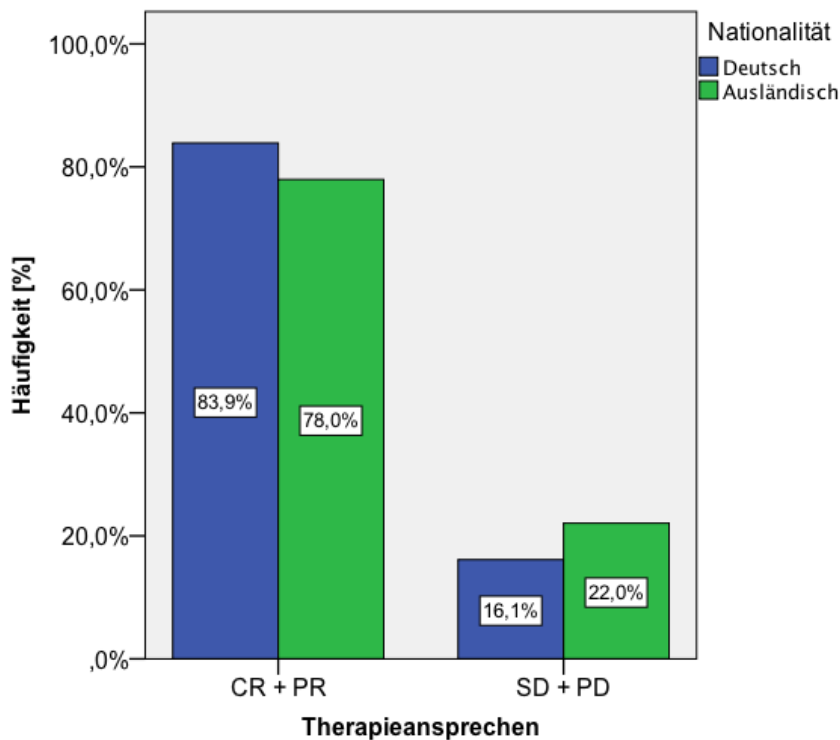
**Tab. 6:** Ansprechen der ausländischen und deutschen Patienten (n=438).

		A.P. (n=219)		D.P. (n=219)		Gesamt (n=438)		chi <sup>2</sup>
Ansprechen		n	%	n	%	n	%	
	CR	135	61,1	146	66,7	281	64,2	0,273
	PR	11	5,0	19	8,7	30	6,8	0,130
	SD	24	11,0	11	5,0	35	8,0	0,022
	PD	26	11,9	21	9,6	47	10,7	0,440
	Unbekannt	19	8,7	18	8,2	37	8,4	0,864
	Keine Therapie erhalten	4	1,8	4	1,8	8	1,8	1,000
	Total	219	100,0	219	100,0	438	10,0	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, %: prozentualer Anteil des jeweiligen Ansprechens an der Gruppe ausländischer bzw. deutscher Patienten, A.P.: Ausländische Patienten, D.P.: Deutsche Patienten, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease.

**Abb. 5:** Therapieansprechen der ausländischen und deutschen Patienten (n=438).

Um jegliche Form eines Ansprechens mit dem Fehlen eines solchen zu vergleichen wurde die Overall Remission Rate (ORR) ermittelt. Dazu wurden alle Fälle, bei denen ein CR und PR vorlag, in einer Gruppe zusammengefasst und mit einer Gruppe aller Patienten mit SD und PD verglichen. Patienten mit einem unbekanntem Ansprechen oder ohne jegliche Therapie sowie der jeweilige Matching-Partner wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Es konnten folgende Ergebnisse festgehalten werden (Abb. 6): 145 ausländische (78,0 %) und 156 deutsche (83,9 %) Patienten zeigten im Therapieansprechen ein CR oder PR. Bei 41 ausländischen (22,0 %) und 30 deutschen (16,1 %) Patienten lag ein SD oder PD im Therapieansprechen vor (chi-square,  $P = 0,147$ ). Signifikante Unterschiede lagen nicht vor.



**Abb. 6:** ORR der ausländischen und deutschen Patienten (n=372).

Ingesamt zeigte sich ein leichter Trend eines schlechteren Therapieansprechens in der ausländischen Kohorte. Dabei konnte in einer Subgruppen-Analyse mit 162 Matching-Paaren ein Signifikanzniveau von unter 0,05 und somit ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die Subgruppenanalyse umfasste alle Patienten mit kolorektalen, urologischen, gynäkologischen Karzinomen sowie solche mit Magenkarzinomen, Lungen- und Bronchialkarzinomen, Ösophaguskarzinomen, Leber- und intrahepatischen Gallengangskarzinomen, Karzinomen der Schilddrüse, des Kopf-Hals-Bereichs, des männlichen Genitaltrakts, Melanomen, Sarkomen, Leukämien, Lymphomen und Multiplen Myelomen. Allerdings lag bei 65 Matching-Paaren eine nur inkomplette Übereinstimmung der Therapien vor. Nach Ausschluss der entsprechenden Patienten lag das Signifikanzniveau wieder über 0,05.

### 3.4 Überleben

#### 3.4.1 Gesamtüberleben

Das mittlere Überleben in der Kohorte der ausländischen Patienten betrug 29,8 Monate. In der Kohorte der deutschen Patienten lag dies bei 52,8 Monaten (Abb. 7A; log rank,  $P = 0,477$ ). Während der Studie starben insgesamt 28 ausländische und 41 deutsche Patienten.

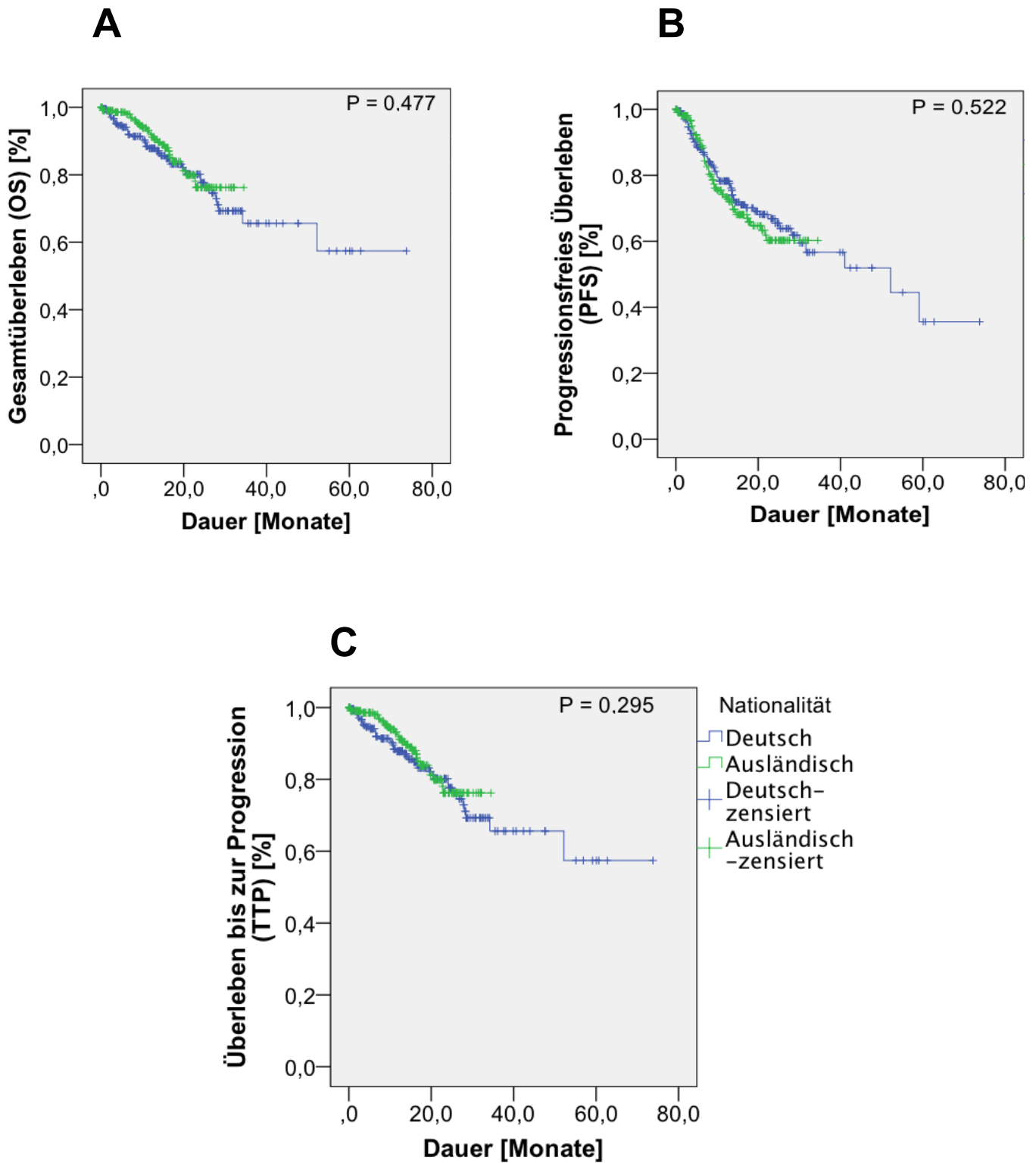
#### 3.4.2 Progressionsfreies Überleben

Das mittlere progressionsfreie Überleben lag in der Kohorte der ausländischen Patienten bei 24,8 Monaten, in der deutschen Kohorte betrug dies 43,3 Monate (Abb. 7B; log rank,  $P = 0,522$ ). Eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv nach CR wurde bei 54 ausländischen (24,9 %) und 44 deutschen (20,3 %) Patienten festgestellt. 6 ausländische und 19 deutsche Patienten verstarben malignomunabhängig ohne bekannte vorherige Krankheitsprogression.

#### 3.4.3 Zeit bis zur Progression

Die mittlere Zeit bis zur Progression betrug in der Kohorte der ausländischen Patienten 26,4 Monate. In der Kohorte der deutschen Patienten lag dieser Wert bei 49,5 Monaten (Abb. 7C; log rank  $P = 0,295$ ).





**Abb. 7:** Vergleich des Überlebens der ausländischen und deutschen Patienten (n=438).

### 3.5 Überlebensanalyse der vier Tumorentitäten mit den größten Patientenzahlen

Zur weiteren Subgruppenanalyse wurden die vier Tumorentitäten mit den größten Patientenzahlen bestimmt. Dazu gehörten in absteigender Reihenfolge die Gruppe der gynäkologischen Karzinome, Kopf-Hals-Tumoren, kolorektalen und analen sowie urologischen Karzinome.

#### 3.5.1 Überleben der Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen

Das mittlere Überleben lag in der Kohorte der ausländischen Patientinnen (n=37) bei 29,6 Monaten. In der Kohorte der deutschen Patientinnen betrug der entsprechende Wert 59,8 Monate (log rank,  $P = 0,945$ ). Während das mittlere progressionsfreie Überleben der ausländischen Patientinnen 28,2 Monate betrug, lag dies bei den deutschen Patientinnen bei 53,7 Monaten (log rank,  $P = 0,968$ ). Als Zeit bis zur Progression wurde bei den deutschen Patientinnen ein Wert von 58,5 Monaten und bei den ausländischen Patientinnen ein Wert von 28,8 Monaten ermittelt (log rank,  $P = 0,857$ ).

Die Werte bezogen sich auf eine mittlere Follow-Up-Dauer von 15,4 Monaten in der ausländischen und 28,1 Monaten in der deutschen Kohorte.

#### 3.5.2 Überleben der Patienten mit kolorektalen und analen Karzinomen

Das mittlere Überleben lag in der Kohorte der ausländischen Patienten (n=19) bei 26,0 Monaten. In der Kohorte der deutschen Patientinnen betrug der entsprechende Wert 21,7 Monate (log rank,  $P = 0,239$ ). Das mittlere progressionsfreie Überleben der ausländischen Patienten betrug 14,0 Monate, während dieses bei den deutschen Patienten bei 17,3 Monaten lag (log rank,  $P = 0,335$ ). Als Zeit bis zur Progression wurde bei den ausländischen Patienten ein Wert von 14,2 Monaten und bei den deutschen Patienten ein Wert von 17,3 Monaten ermittelt (log rank,  $P = 0,400$ ).

Die Werte bezogen sich auf eine mittlere Follow-Up-Dauer von 13,2 Monaten in der ausländischen und 12,6 Monaten in der deutschen Kohorte.

### 3.5.3 Überleben der Patienten mit urologischen Karzinomen

Das mittlere Überleben lag in der Kohorte der ausländischen Patienten (n=18) bei 31,0 Monaten. In der Kohorte der deutschen Patienten betrug der entsprechende Wert 26,2 Monate (log rank,  $P = 0,619$ ). Während das mittlere progressionsfreie Überleben der ausländischen Patienten 25,6 Monate betrug, lag dies bei den deutschen Patienten bei 24,5 Monaten (log rank,  $P = 0,841$ ). Als Zeit bis zur Progression wurde bei den deutschen Patienten ein Wert von 28,1 Monaten und bei den ausländischen Patientinnen ein Wert von 27,0 Monaten erfasst (log rank,  $P = 0,688$ ).

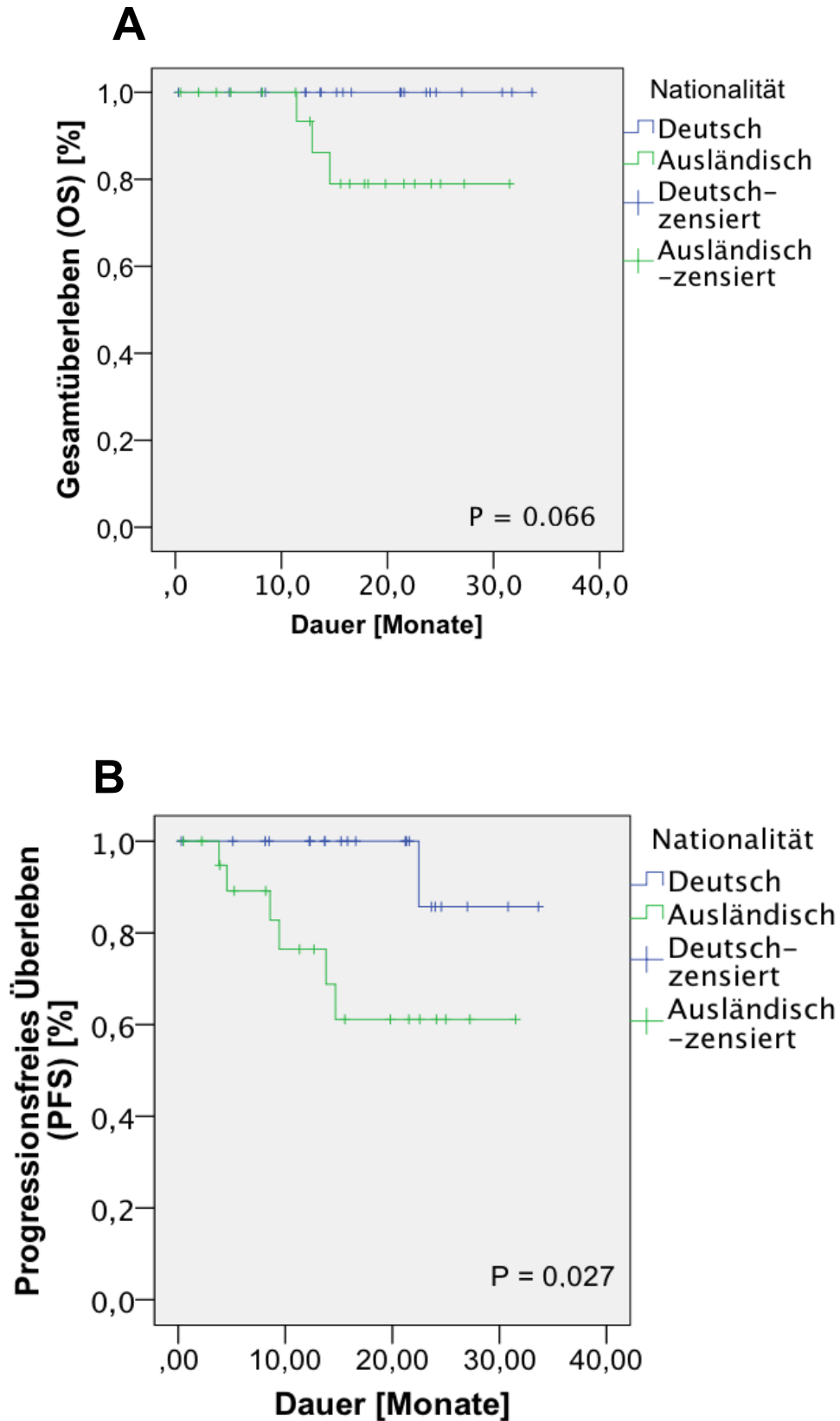
Die Werte bezogen sich auf eine mittlere Follow-Up-Dauer von 15,6 Monaten in der ausländischen und 15,2 Monaten in der deutschen Kohorte.

### 3.5.4 Überleben der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Das Gesamtüberleben in der Subgruppenanalyse der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren stellte sich wie folgt dar:

Während des Zeitraums des Follow-Ups verstarben 3 ausländische Patienten, wohingegen alle deutschen Patienten überlebten (log rank,  $P = 0,066$ ). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 8A dargestellt. Das progressionsfreie Überleben der ausländischen Patienten war signifikant kürzer als das der deutschen Patienten (log rank,  $P = 0,027$ ). Dabei betrug die Dauer des progressionsfreien Überlebens in der deutschen Kohorte 32 Monate, in der ausländischen Kohorte lag dieses mit 23 Monaten in einem deutlich kürzeren Bereich (Abb. 8B). Da alle verstorbenen Patienten vor ihrem Tod eine Krankheitsprogression erfuhren, war die Zeit bis zur Progression identisch mit dem progressionsfreien Überleben und wird nicht in einer separaten Abbildung dargestellt.

Die mittlere Follow-up-Dauer lag bei 15,4 Monaten für die ausländische und 18,1 Monaten für die deutsche Patientenkohorte.



**Abb. 8:** Vergleich des Überlebens der ausländischen und deutschen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (n=42).

#### 3.5.4.1 Therapieansprechen der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Das Therapieansprechen innerhalb der ausländischen und der deutschen Patientengruppe zeigte folgende Verteilung: 18 ausländische (85,7 %) und 19 deutsche (90,5 %) Patienten erreichten initial eine CR. Jeweils ein deutscher (4,8 %) und ein ausländischer Patient (4,8 %) wiesen eine PR auf. In 2 Fällen lag in der ausländischen Kohorte als Therapieansprechen ein PD vor (9,5 %). In der deutschen Kohorte trat dies in keinem Fall auf. Bei einem deutschen Patienten (4,8 %) war das Therapieansprechen nicht bekannt. Die Untersuchung der ORR ergab folgende Ergebnisse: CR oder PR wurde von 19 ausländischen (95,0 %) und 20 deutschen (100,0 %) Patienten erreicht. SD oder PD konnte bei einem ausländischem (5,0%) und keinem deutschen Patienten festgestellt werden (chi-square,  $P = 0,311$ ). Ein ausländischer Patient sowie sein entsprechender deutscher Matching-Partner musste aufgrund fehlender Kenntnis des Therapieansprechens zur Untersuchung der ORR ausgeschlossen werden.

#### 3.5.4.2 Ausschluss des Vorliegens eines Matching-Bias bei den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Bei Vorhandensein eines signifikanten Unterschieds im progressionsfreien Überleben wurde zum Ausschluss eines Matching-Bias die Übereinstimmung der Matching-Parameter Tumorstadium, Geschlecht und Alter auch in der Subgruppe der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anhand von Pearson's Chi Square Tests und Student's t test überprüft. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Tab. 7).

Des Weiteren erfolgte eine Überprüfung der Therapiegleichheit der Matching-Partner. Dabei konnten in 5 von 21 Fällen Unterschiede in den Therapieformen gefunden werden. In einem Fall erhielt der deutsche Patient eine adjuvante Chemotherapie nach Operation und Bestrahlung, der ausländische Patient jedoch nicht. Den umgekehrten Fall, dass also der ausländische Patient adjuvant chemotherapiert wurde, der deutsche jedoch nicht, konnte bei einem anderen Matching-Paar gefunden werden. Ebenso verhielt es sich in zwei anderen Fällen, bei denen jeweils ein Patient des Matching-Paares eine postoperative Bestrahlung erhielt, der andere Patient jedoch nicht. Auch hier konnte innerhalb der Nationalitäten der jeweils umgekehrte Fall nachgewiesen werden. Da also vorhandene Unterschiede jeweils einmal zugunsten der ausländischen

und einmal zugunsten der deutschen Patientenkohorte vorlagen, akzeptierten wir diese für unsere weiteren Überlegungen.

Innerhalb eines Matching-Paares wurden geringgradige Unterschiede im verabreichten Chemotherapeutikum gefunden. Der deutsche Patient erhielt Carboplatin aufgrund einer vorbekannten Niereninsuffizienz, wohingegen der ausländische Patient Cisplatin erhielt. Da beide Patienten jedoch ein Platinderivat erhielten, wurde dies als für unsere weiteren Untersuchungen akzeptabler Unterschied eingestuft.

**Tab. 7:** Merkmale „Tumorstadium“, „Geschlecht“ und „Alter“ der ausländischen und deutschen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (n=42).

Merkmale	A.P. HNO (n=21)		D.P. HNO (n=21)		p- Wert	chi <sup>2</sup>
	n	%	n	%		
<b>UICC</b>						
	<b>I</b>	7	33,3	6	28,6	0,952
	<b>II</b>	1	4,8	2	9,5	
	<b>III</b>	3	14,3	4	19,0	
	<b>IV</b>	6	28,6	6	28,6	
	<b>X</b>	4	19,0	3	14,3	
<b>Geschlecht</b>						
	<b>Männlich</b>	16	76,2	18	85,7	0,432
	<b>Weiblich</b>	5	23,8	3	14,3	
<b>Alter (in Jahren)</b>						
	<b>&lt; 60</b>	9	42,9	5	23,8	
	<b>≥ 60</b>	12	57,1	16	76,2	0,190
	<b>Median</b>	63,8		66,3		0,127
	<b>Spannweite</b>	Min.= 42 Max.=89		Min.= 49 Max.= 89		

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, %: prozentualer Anteil an der ausländischen bzw. deutschen Patientengruppe mit Kopf-Hals-Tumoren, A.P. HNO: Ausländische Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, D.P. HNO: Deutsche Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Min.: Minimum, Max.: Maximum.

## 4. Diskussion

Das Ziel der von uns durchgeführten Matched-Pair-Analyse war es, potenzielle Unterschiede im Outcome von ausländischen und deutschen Krebspatienten, die am Centrum für Integrierte Onkologie des Universitätsklinikums Bonn behandelt wurden, zu detektieren. Insgesamt konnten bei Betrachtung der gesamten Kohorte (n=438) keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben festgestellt werden. Auch die Analysen der Parameter progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur Progression (TTP) ergaben keinen signifikanten Unterschied. Jedoch wurde in einer Subgruppenanalyse von 21 Patientenpaaren mit Kopf-Hals-Tumoren ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben der ausländischen Patienten festgestellt (log rank,  $P = 0,027$ ).

### 4.1 Kopf-Hals-Tumoren – Epidemiologie und Karzinogenese

Als Kopf-Hals-Tumoren werden Karzinome bezeichnet, die in den meisten Fällen vom Plattenepithel der Kopf-Halsregion ausgehen. Dazu gehören maligne Neubildungen im Bereich der Mundhöhle, im Pharynx, im Larynx, in den paranasalen Sinus und in der Nasenhöhle sowie im Bereich der Speicheldrüsen. Da im Bereich der Speicheldrüsen neben Plattenepithel auch weitere Zellformen vorhanden sind, ist hier eine vielfältigere histologische Differenzierung möglich (National Cancer Institute 2019). Insgesamt erkrankten im Jahr 2014 in Deutschland etwa 4.560 Frauen und 12.660 Männer an einem Kopf-Hals-Tumor (Wienecke und Kraywinkel 2019). Als wichtigste Risikofaktoren für die Karzinogenese sind Tabak- und Alkoholkonsum zu nennen (Blot, McLaughlin, Winn, Austin, Greenberg, Preston-Martin, Bernstein, Schoenberg, Stemhagen und Fraumeni 1988, Tuyns, Esteve, Raymond, Berrino, Benhamou, Blanchet, Boffetta, Crosignani, del Moral, Lehmann und et al. 1988, National Cancer Institute 2019). Mindestens 75 % der Kopf-Hals-Tumoren sind auf langjährigen Tabak- oder Alkoholkonsum zurückzuführen (Blot, McLaughlin, Winn, Austin, Greenberg, Preston-Martin, Bernstein, Schoenberg, Stemhagen und Fraumeni 1988). Des Weiteren sind virale Infektionen insbesondere mit Humanen Papilloma Viren (HPV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) an der Karzinogenese beteiligt (Niedobitek 1998, Hafkamp, Manni, Haesevoets, Voogd, Schepers, Bot, Hopman, Ramaekers und Speel 2008, Psyrri,

Gouveris und Vermorken 2009, Lajer und von Buchwald 2010, Mechl, Neuwirthova und Brancikova 2011, Psyrrri, Boutati und Karageorgopoulou 2011, Mehra, Ang und Burtness 2012, Pezzuto, Buonaguro, Caponigro, Ionna, Starita, Annunziata, Buonaguro und Tornesello 2015, Tsang und Tsao 2015, Young, Xiao, Murphy, Moore, Fakhry und Day 2015, Shaw und Beasley 2016, Tsao, Tsang und Lo 2017, Turunen, Rautava, Grenman, Syrjanen und Syrjanen 2017, Napolitano, Gualdieri, Santagati und Angelillo 2018). Auch Ernährungsgewohnheiten scheinen für die Karzinogenese eine Rolle zu spielen. So erhöhen konservierte und stark gesalzene Speisen insbesondere für nasopharyngeale Karzinome das Erkrankungsrisiko (Yu und Yuan 2002).

Die prognostische Relevanz des Infektionsstatus mit HPV und EBV auf das Outcome wird kontrovers diskutiert: In vielen Studien wird das Vorliegen von HPV-Positivität mit einer besseren Prognose assoziiert (Psyrrri, Gouveris und Vermorken 2009, Ang, Harris, Wheeler, Weber, Rosenthal, Nguyen-Tan, Westra, Chung, Jordan, Lu, Kim, Axelrod, Silverman, Redmond und Gillison 2010, Lajer und von Buchwald 2010, Psyrrri, Boutati und Karageorgopoulou 2011, Mehra, Ang und Burtness 2012). In anderen Studien konnte jedoch kein längeres sowie teilweise sogar ein kürzeres Überleben der Patienten mit HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren festgestellt werden (Morshed, Polz-Dacewicz, Szymanski und Polz 2008, Simonato, Garcia, Sundefeld, Mattar, Veronese und Miyahara 2008, Stenmark, McHugh, Schipper, Walline, Komarck, Feng, Worden, Wolf, Chepeha, Prince, Bradford, Mukherji, Eisbruch und Carey 2014). Auch für die prognostische Relevanz des Infektionsstatus mit EBV gibt es kontroverse Ergebnisse (Turunen, Rautava, Grenman, Syrjanen und Syrjanen 2017).

#### 4.2 Outcome der ausländischen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren: Kongruenz zu anderen internationalen Studienergebnissen

Innerhalb Deutschlands gibt es nach unserem Kenntnisstand keine Studien, die das Outcome von Krebspatienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Abhängigkeit von ihrer Nationalität untersuchen. Andere, internationale Studien ergaben jedoch Ergebnisse, die den unseren ähnlich sind:



So konnten Settle et al. in einer von ihnen durchgeführten Matched-Pair-Analyse ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben von afroamerikanischen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren verglichen zu einer Gruppe von Patienten kaukasischer Herkunft, die beide an einer Klinik in den U.S.A. behandelt wurden, feststellen. Der zuvor durchgeführte Matching-Prozess enthielt wichtige prognostische Parameter wie Übereinstimmung von Alter, Geschlecht, Tumorstadium und Therapieregime (Settle, Taylor, Wolf, Kwok, Cullen, Carter, Ord, Zimrin, Strome und Suntharalingam 2009). Auch Chen et al. beobachteten eine höhere Inzidenz aggressiverer oropharyngealer Karzinome in einer Gruppe von Afroamerikanern als in der Vergleichsgruppe, der nicht-hispanische, weiße Amerikaner zugeordnet waren (Chen, Li, Reitzel, Pytynia, Zafereo, Wei und Sturgis 2009). Wie bei Settle et al. lebten beide Gruppen in den U.S.A. und erhielten dort eine übereinstimmende Therapie. Auch Chen et al. führten ein Matching anhand von für das oropharyngeale Karzinom wichtigen prognostischen Parametern durch, sodass das Risiko für das Vorliegen eines Matching-Bias reduziert wurde. Im Gegensatz zu Settle et al. lag bei ihnen auch eine Kongruenz bezüglich des Alkohol- und Tabakkonsums der Patienten vor. Das dennoch schlechtere Outcome der afroamerikanischen Gruppe könnte auf einen biologischen Faktor hindeuten, der am verstärkten Auftreten aggressiverer oropharyngealer Karzinome mitwirkt.

Leider war es uns aufgrund der Retrospektivität unserer Analyse nicht möglich, ausreichende Informationen über Alkohol- und Tabakkonsum unserer Patientenkohorte zu erhalten. Das Fehlen dieser Daten kann als mögliche Erklärung der in einigen Studien veröffentlichten ethnienassoziierten Unterschiede im Überleben von Krebspatienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich gesehen werden (Chen, Li, Reitzel, Pytynia, Zafereo, Wei und Sturgis 2009). Zukünftige Untersuchungen sollten somit das Suchtmittelverhalten der Patienten inkludieren, um eine genaue Differenzierung der Unterschiede im Überleben zu ermöglichen. Auch Daten zum Infektionsstatus mit HPV und EBV sowie zu Ernährungsgewohnheiten der Patienten wären wünschenswert.

### 4.3. Infektionsassoziierte Karzinome bei ausländischen Patienten

Patienten mit Migrationshintergrund haben ein erhöhtes Risiko, an Karzinomen zu erkranken, deren Auftreten mit stattgehabten Infektionskrankheiten assoziiert ist (Arnold, Razum und Coebergh 2010, Endeshaw, Hallowell, Razzaghi, Senkomago, McKenna und Saraiya 2019, Hallowell, Endeshaw, McKenna, Senkomago, Razzaghi und Saraiya 2019a, Hallowell, Endeshaw, Senkomago, Razzaghi, McKenna und Saraiya 2019). Dazu gehören neben durch HPV und EBV induzierten Kopf-Hals-Tumoren auch mit *Helicobacter pylori* assoziierte Karzinome des Magens sowie durch virale Hepatitiden induzierte Leberzellkarzinome (Hallowell, Endeshaw, Senkomago, Razzaghi, McKenna und Saraiya 2019). Auch mit HPV assoziierte Zervix-Karzinome konnten signifikant häufiger bei Patientinnen mit Migrationshintergrund in einer Studie aus Italien nachgewiesen werden (Crocetti, Giuliani, Ravaioli, Bucchi, Vattiato und Falcini 2017). Mit zunehmender Aufenthaltsdauer im Zielland der Migration steigt anschließend das Risiko für das Auftreten eines mit dem westlichen Lebensstils assoziierten Karzinoms, wie zum Beispiel dem Mamma-Karzinom oder kolorektalen Karzinomen (Zeeb, Razum, Blettner und Stegmaier 2002).

Eine Studie aus Schweden, die sich explizit mit dem Risiko für Migranten, an einem Kopf-Hals-Tumor zu erkranken, befasste, konnte ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung feststellen. Als ein wichtiger Umweltfaktor wurde dabei EBV detektiert (Mousavi, Sundquist und Hemminki 2010).

Es stellt sich nun die Frage, ob die Karzinogenese der ausländischen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine andere war als die der deutschen Kohorte und ob dies relevanten Einfluss auf die Dauer des progressionsfreien Überlebens hatte. Leider standen für unsere Analyse keine ausreichenden Daten über den HPV- und EBV-Infektionsstatus der Patienten zur Verfügung. Es ergibt jedoch Sinn, folgende Überlegungen zu tätigen und in zukünftige Studien einzubeziehen:

Wie bereits erwähnt, werden die Einflüsse von HPV und EBV auf das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kontrovers diskutiert. Viele Autoren sprechen von einer besseren Prognose bei HPV-Positivität (Psyrrri, Gouveris und Vermorken 2009,

Lajer und von Buchwald 2010, Psyrris, Boutati und Karageorgopoulou 2011, Mehra, Ang und Burtness 2012, Young, Xiao, Murphy, Moore, Fakhry und Day 2015), während andere zu gegenteiligen Ergebnissen kommen (Morshed, Polz-Dacewicz, Szymanski und Polz 2008, Simonato, Garcia, Sundefeld, Mattar, Veronese und Miyahara 2008). Lajer et al. weist daraufhin, dass es keinen Konsens darüber gibt, wie durch HPV-induzierte Kopf-Hals-Tumoren zu identifizieren seien. Je nach verwendeter Labormethode unterscheidet sich die Rate der HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren immens (Lajer und von Buchwald 2010). Studien mit übereinstimmenden Labormethoden wären wünschenswert, um eine fundierte Aussage bezüglich der Auswirkungen einer HPV-Positivität tätigen zu können.

Ähnlich verhält es sich mit dem Einfluss einer EBV-Infektion auf das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Auch hier sind die Studienergebnisse von Kontroversität geprägt: Während Nasher et al. keine Auswirkungen von EBV auf die Prognose von Kopf-Hals-Tumoren nachweisen konnten (Nasher, Al-Hebshi, Al-Moayad und Suleiman 2014), bestand in einer 2017 von Turunen et al. durchgeführten Studie ein deutlich schlechteres Outcome bei Patienten mit EBV-infizierten Krebszellen (Turunen, Rautava, Grenman, Syrjanen und Syrjanen 2017). Laut Turunen et al. sind die kontroversen Ergebnisse bezüglich des Einflusses von EBV größtenteils durch den Einsatz inadäquater Labormethoden zur Detektion des EBV-Status eines Karzinoms zu erklären. Turunen et al. beobachteten, dass eine hoch-sensitive In-Situ-Hybridisation (ISH) von EBV codierenden sRNAs (EBERs) das EB-Virus in Krebszellen detektierte. Die Verwendung einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) hingegen stellte vor allem EBV positive Lymphozyten dar. Das EB-Virus persistiert bekanntlich nach Erstinfektion jahrzehntelang in einem nicht-pathologischen Stadium in B-Lymphozyten (Thorley-Lawson 2015). Während nun das Vorliegen von Lymphozyten in einem Karzinom mit einer Immunantwort und somit einer besseren Prognose assoziiert ist (Andersen, Koldjaer Solling, Ovesen und Rusan 2014), sind EBV-positive Krebszellen jedoch mit einer schlechten Prognose assoziiert. Diese werden vor allem durch den Einsatz von ISH detektiert, der dementsprechend von Turunen et al. empfohlen wird. Eine PCR zur Klärung einer potenziellen EBV-Positivität von Krebszellen ist ihrer Meinung nach

inadäquat. Eine Koinfektion von HPV und EBV ist nach ihren Ergebnissen mit einer noch schlechteren Prognose assoziiert.

Bezogen auf unsere Ergebnisse könnte man somit vermuten, dass das kürzere progressionsfreie Überleben der ausländischen Patienten durch Unterschiede in der Karzinogenese begründet ist. Dies geht mit der Aussage Arnold et al. einher, dass Migranten ein höheres Risiko aufweisen, an Karzinomen zu erkranken, die mit früheren Infektionen assoziiert sind (Arnold, Razum und Coebergh 2010). In Zukunft durchgeführte Studien sollten diese beiden Aspekte berücksichtigen. Dabei sei noch einmal auf die Relevanz der adäquat eingesetzten Labormethoden hingewiesen. Des Weiteren sollte, um nicht nur das progressionsfreie, sondern auch das Gesamtüberleben betrachten zu können, eine Ausweitung der Follow-Up-Dauer durchgeführt werden.

#### 4.4 Zusammenhang von Follow-Up-Dauer und Therapieansprechen

In unserer Studie wurde nicht nur das Überleben, sondern auch das Therapieansprechen der ausländischen und deutschen Krebspatienten verglichen. Dabei wurde ein signifikant höheres Auftreten des Status SD in der Kohorte der ausländischen Patienten festgestellt (chi-square,  $P = 0.022$ ). Dies liegt am ehesten darin begründet, dass die ausländischen Patienten eine signifikant geringere mittlere Follow-Up-Dauer vorwiesen. Nach kompletter Resektion eines Karzinoms wird im Rahmen der Tumordokumentation am Centrum für Integrierte Onkologie Bonn erst von einer CR gesprochen, wenn die Follow-Up-Dauer einen Monat überschreitet. Falls diese kürzer als ein Monat beträgt, wird stattdessen von einer stabilen Erkrankung und somit SD gesprochen. Da bei 6,4% der ausländischen und nur 3,7% der deutschen Patienten eine Follow-Up-Dauer von unter einem Monat vorlag, erklärt dies den vermeintlichen Unterschied im Therapieansprechen der beiden Kohorten.

#### 4.5 Einfluss von sozioökonomischem Status und Sprachkenntnissen auf das Outcome von ausländischen Patienten

Der Vergleich des Therapieansprechens ergab ein schlechteres Ansprechen der ausländischen Patientenkohorte in einer Subgruppenanalyse, die 162 Matching-Paare

mit 15 verschiedenen Entitätengruppen beinhaltete (chi square,  $P = 0.044$ ). Jedoch bestand bei 65 der Matching-Paaren eine nur unvollständige Übereinstimmung der durchgeführten Therapien. Nach Ausschluss der entsprechenden Fälle zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr, sodass man von einem durch unzureichende Übereinstimmung der Matching-Partner hervorgerufenem Ergebnis ausgehen kann. Hier stellt sich nun die Frage, warum Patienten mit übereinstimmender Tumorentität und gleichem Tumorstadium dennoch eine unterschiedliche Therapie erhielten. Dies muss in weiteren Studien geklärt werden. Interessant ist hierbei vor allem die Frage, ob die ausländischen Patienten bei Therapieentscheidungen benachteiligt wurden und ob es spezielle Risikofaktoren gibt, die dies möglicherweise begünstigen. Dabei sollte insbesondere geklärt werden, ob Sprach- und Verständnisprobleme Auswirkungen auf Auswahl und Durchführung von leitliniengerechten Therapien hatten. Bei 27,7 % der ausländischen Patienten, mit denen die oben beschriebene Subgruppenanalyse bezüglich ihres Therapieansprechens durchgeführt wurde, war im Krankenhausinformationssystem OBRIS<sup>®</sup> ein Vermerk bezüglich der Notwendigkeit eines Dolmetschers vorhanden. Es ist angemessen zu vermuten, dass die Anzahl der Patienten, die Schwierigkeiten im Verständnis des medizinischen Fachpersonals hatten, noch höher lag, da ein flüssiger Sprachgebrauch im Alltag nicht mit der Fähigkeit des Verständnis medizinischer Termini gleichgesetzt werden kann (Lee, Chen, Ma und Fang 2012).

So beobachteten Lee et al., dass ein niedriges Englisch-Sprachniveau eine enorme Einschränkung für asiatische Frauen darstellte, die in den U.S.A. wegen eines Mamma-Karzinoms behandelt wurden. Es fiel ihnen schwer, medizinische Informationen zu verstehen und somit Therapieentscheidungen im Sinne eines Shared-decision-Makings, bei dem Arzt und Patient gleichermaßen an der Therapieentscheidung beteiligt sind, zu treffen (Lee, Chen, Ma und Fang 2012). Auch in Australien konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden: So berichten Hyatt et al. von einer erhöhten Morbidität, einer insgesamt erhöhten Mortalität und einer erhöhten psychologischen Belastung bei Krebspatienten mit Migrationshintergrund verglichen zu Krebspatienten aus der einheimischen australischen Bevölkerung. Auch sie sehen Sprach- und Kommunikationsprobleme als eine der wichtigsten Ursachen für ihre Beobachtungen

(Hyatt, Lipson-Smith, Schofield, Gough, Sze, Aldridge, Goldstein, Jefford, Bell und Butow 2017). Des Weiteren nennen sie kulturabhängige Unterschiede im Verständnis von Gesundheit und Krankheit sowie Schwierigkeiten im Verständnis eines anderen Gesundheitssystems als relevante Gründe für die schlechteren Ergebnisse der Krebspatienten mit Migrationshintergrund in ihrer Studie.

Es lässt sich somit vermuten, dass auch in unserer Kohorte Therapieentscheidungen durch das Vorhandensein von Sprachverständnisproblemen beeinflusst wurden.

Sprachbarrieren haben nicht nur Auswirkungen auf den Verlauf von Erkrankungen, sie scheinen möglicherweise schon Einfluss auf die Krankheitsentstehung bei Patienten mit Migrationshintergrund zu besitzen. Zwar haben diese zunächst im Sinne eines Healthy-Migrant-Effekts kein erhöhtes Risiko, Krankheiten zu entwickeln (Kohls 2008, McDonald, Farnworth und Liu 2017). Das Fehlen von ausreichenden Kenntnissen der Sprache im Zielland wirkt sich jedoch negativ auf die dortige Integration aus und führt zu einer sozioökonomischen Deprivation (Razum und Wenner 2016). Ein geringerer Grad der Integration im Zielland geht mit einem schlechteren Gesundheitsstatus der Migranten einher (Giannoni, Franzini und Masiero 2016). Sprachkenntnisse ermöglichen nicht nur den Zugang zu gesundheitlichen Versorgungseinrichtungen des jeweiligen Landes, sie sind auch wichtig in der Aneignung von positivem Gesundheitsverhalten (Akresh und Frank 2008). So wurde in einer von Liu et al. in Kanada durchgeführten Studie festgestellt, dass Migranten aus nicht-westlichen Ländern Rauchen und Alkohol als weniger gesundheitsgefährdend wahrnahmen als die einheimischen Studienteilnehmer (Liu, Lu, Pringle, Mahler, Niu, Charow, Tiessen, Lam, Halytsky, Naik, Hon, Irwin, Pat, Gonos, Chan, Villeneuve, Shani, Chaudhry, Brown, Selby, Howell, Xu, Alibhai, Jones, Liu und Eng 2019). Diesbezügliche Aufklärungskampagnen sind jedoch an ein ausreichendes Sprachverständnis gebunden. Alternativ müsste über Kampagnen in den Sprachen der häufigsten ausländischen Nationalitäten nachgedacht werden. Dies wäre in Deutschland zum Beispiel Türkisch.

#### 4.6 Teilnahmebereitschaft an Präventionsprogrammen und Vorsorgeuntersuchungen bei ausländischen Patienten

Auch die Teilnahmebereitschaft an Präventions- und Früherkennungsprogrammen sowie die Patient compliance bei Follow-Up-Untersuchungen ist für die Beurteilung einer möglichen Benachteiligung ausländischer Krebspatienten relevant. Insgesamt ist eine geringere Teilnahmebereitschaft an Präventions- und Früherkennungsprogramm der ausländischen im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung bekannt (Spallek, Zeeb und Razum 2010, WHO Regional Office for Europe 2010, Brand, Kleer, Samkange-Zeeb und Zeeb 2015, Brzoska und Abdul-Rida 2016, Klein und von dem Knesebeck 2018, Hallowell, Endeshaw, McKenna, Senkomago, Razzaghi und Saraiya 2019b). Der Zugang zu medizinischer Versorgung ist insbesondere für Asylsuchende eingeschränkt (Bozorgmehr und Razum 2015). Neben Deutschland ist ein solcher Trend auch in vielen anderen europäischen Ländern mit einem vergleichbaren, vermeintlich leicht zugänglichen Gesundheitssystem wie Belgien, Italien und Spanien, vorhanden. Dies führt zu einem späteren Diagnosezeitpunkt, dem Verpassen von Follow-Up-Untersuchungen und einem insgesamt geringeren Bewusstsein für Krebserkrankungen und ihren Folgen (Rosano, Dauvrin, Buttigieg, Ronda, Tafforeau und Dias 2017).

Das Risiko, an Kopf-Hals-Tumoren zu erkranken, wird deutlich durch das Vorliegen einer HPV-Infektion erhöht (Niedobitek 1998, Hafkamp, Manni, Haesevoets, Voogd, Schepers, Bot, Hopman, Ramaekers und Speel 2008, Psyrrri, Gouveris und Vermorken 2009, Lajer und von Buchwald 2010, Mechl, Neuwirthova und Brancikova 2011, Psyrrri, Boutati und Karageorgopoulou 2011, Mehra, Ang und Burtness 2012, Pezzuto, Buonaguro, Caponigro, Ionna, Starita, Annunziata, Buonaguro und Tornesello 2015, Tsang und Tsao 2015, Young, Xiao, Murphy, Moore, Fakhry und Day 2015, Shaw und Beasley 2016, Tsao, Tsang und Lo 2017, Turunen, Rautava, Grenman, Syrjanen und Syrjanen 2017, Napolitano, Gualdieri, Santagati und Angelillo 2018). Dieses Risiko kann durch Erhalt einer Impfung gegen HPV vor dem ersten sexuellen Kontakt stark reduziert werden (Young, Xiao, Murphy, Moore, Fakhry und Day 2015), sodass die Ständige Impfkommission (STIKO) die initial nur an Mädchen gerichtete Impfeempfehlung mit dem ehemaligen Ziel der Reduktion von Zervix-Karzinomen im vergangenen Jahr 2018 auch auf Jungen ausgeweitet hat (Robert Koch-Institut 2019). Inwieweit diese STIKO-

Empfehlung von der Bevölkerung angenommen wird und was für Auswirkungen dies auf das Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren hat, wird sich in den kommenden Jahrzehnten zeigen. Zur Annahme der Impfeempfehlung sind Kenntnisse über die Existenz von HPV und die Bedrohlichkeit der durch HPV hervorgerufenen Erkrankungen notwendig. In einer von Napolitano et al. durchgeführten Studie zeigte sich jedoch bei Migranten in Italien diesbezüglich ein deutliches Informationsleck (Napolitano, Gualdieri, Santagati und Angelillo 2018). Nur 15,9 % der Befragten war generell die Existenz von HPV bekannt, von diesen konnten nur 13,2 % die Bedeutung in der Karzinogenese von Kopf-Hals-Tumoren benennen. Weniger als 1 % der Studienteilnehmer hatten eine Impfung gegen HPV erhalten. Jedoch standen mehr als die Hälfte der Befragten in der Altersgruppe von 12 bis 26 Jahren und mehr als die Hälfte derjenigen, die ein Kind in dieser Altersgruppe hatten, nach erfolgter Aufklärung einer Impfung positiv gegenüber.

Dieses Beispiel, bei dem nach erfolgter Aufklärung eine anschließende Impfbereitschaft von Migranten in einem westlichen Land bestand, verdeutlicht die Notwendigkeit und den Nutzen von Konzepten in Präventions- und Früherkennungsprogrammen, die Migranten inkludieren. Angebote, die sich ausschließlich an Patienten mit Migrationshintergrund richten, sind laut Brand et al. nach Auswertung der Datenbank „Gesundheitliche Chancengleichheit“ in Deutschland kaum vorhanden (Brand, Kleer, Samkange-Zeeb und Zeeb 2015). Allerdings sind einige Gesundheitswissenschaftler der Ansicht, dass in Deutschland keine spezifischen Programme notwendig sind, sondern dass vielmehr eine Verbesserung der Erreichbarkeit schon bestehender Programme angemessen ist (Bundeszentrale für politische Bildung 2009). Dies kann zum Beispiel durch die sprachliche Übersetzung von Informationsmaterial, die ggf. auch eine Berücksichtigung kultureller Unterschiede miteinschließt, erfolgen. Jedoch sollte die Notwendigkeit spezifischer Programme in Anbetracht der immensen Zunahme der in Deutschland lebenden ausländischen Menschen im Rahmen des Flüchtlingsstroms 2015 reevaluiert werden.

Eine Verbesserung der Erreichbarkeit schon bestehender Programme ist nur dann ausreichend, wenn die Krankheitslast der ausländischen Bevölkerung auch der Krankheitslast der Mehrheitsbevölkerung entspricht. Studien, die das Auftreten von Erkrankungen bei Ausländern im Vergleich zur einheimischen Bevölkerung untersuchen,



wie sie zum Beispiel in den skandinavischen Ländern intensiv publiziert worden sind, sind in Deutschland rar. Eine unzureichende Datenlage lässt keine befriedigenden Aussagen zu den Sterberisiken dieser Gruppe zu (Kohls 2015). Studien, die sich mit dieser Thematik befassen, sind somit dringend notwendig.

#### 4.7 Limitationen der Studie

Unsere Studie weist einige Einschränkungen auf, die im Folgenden genauer beschrieben werden:

Als Erstes ist die Retrospektivität der Studie aufzuführen. Da die Patientendaten aus dem Krankenhausinformationssystem ORBIS<sup>®</sup> in die Tumordokumentationstools ODSeasyNET<sup>®</sup> und ODSeasy<sup>®</sup> und anschließend in Excel- und SPSS<sup>®</sup>-Dateien übernommen wurden, sind zudem Übertragungsfehler möglich.

Als zweiter limitierender Faktor ist aufzuführen, dass Komorbiditäten der Patienten nicht in die Analyse mit einfließen, obwohl sie maßgeblich Einfluss auf das Gesamtüberleben haben können. So stehen in Deutschland Krebserkrankungen nur an zweiter Stelle in der Todesursachenstatistik. Häufigste Todesursache 2017 war, wie schon in den Vorjahren, eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems: 37 % aller Todesfälle waren auf eine solche zurückzuführen. Ein Viertel aller Todesfälle lagen in einer Krebserkrankung begründet (Statistisches Bundesamt (DeStatis) 2019c). Des Weiteren werden Therapieentscheidungen in großem Maße von Komorbiditäten beeinflusst. So ist bei ausgeprägter Komorbidität beispielweise ggf. eine Reduktion der Chemotherapie-Dosis notwendig. Edwards et al. beobachteten in einem Vergleich von Patientinnen mit frühen Stadien eines Mamma-Karzinoms, dass diejenigen mit Komorbiditäten eine qualitativ geringere Chemotherapie erhielten, vermehrt Nebenwirkungen entwickelten und insgesamt ein schlechteres Outcome aufwiesen als diejenigen Patientinnen ohne Komorbiditäten (Edwards, Campbell, Lawrenson und Kuper-Hommel 2017). In zukünftigen Studien sollten die Komorbiditäten der Patienten somit möglichst aufgenommen werden.

Zudem umfasst die Patientenkohorte eine breite Zeitspanne bezüglich Diagnosedatum und Therapiebeginn, da andernfalls ein zufriedenstellendes Matching nicht möglich

gewesen wäre. Dies birgt jedoch das Risiko, dass sich innerhalb des Studienzeitraums neue Therapien etablieren und führt zu der möglichen Konstellation, dass ein Matching-Partner eine Therapie der vergangenen Leitlinie erhielt, während der andere Matching-Partner möglicherweise von einer Behandlung nach neuestem Forschungsstand profitierte.

Ein weiterer limitierender Faktor unserer Studie ist folgender: Leider war es uns nicht möglich, Patienten mit potenziellem Migrationshintergrund über die Kategorie Nationalität hinaus zu definieren. Generell wird Migration als Prozess bezeichnet, bei dem eine Person den Mittelpunkt seines Lebens über eine sozial bedeutungsvolle und internationale Entfernung verlagert (Spallek, Zeeb und Razum 2010). Das statistische Bundesamt spricht in diesem Zusammenhang von einer Person mit Migrationshintergrund, wenn sie selbst oder mindestens ein Elternteil nicht mit deutscher Staatsbürgerschaft geboren wurde. Dies beinhaltet somit sowohl zugewanderte und nicht zugewanderte Ausländer, also Personen nicht-deutscher Nationalität, als auch zugewanderte und nicht zugewanderte Eingebürgerte und jeweils deren Nachkommen. Auch (Spät-)Aussiedler und deren Nachkommen werden zu der Gruppe der Personen mit Migrationshintergrund gezählt (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019a). Aufgrund der Retrospektivität unserer Studie konnten wir jedoch lediglich das Innehaben einer anderen Nationalität als Deutsch als Aufnahmekriterium in unsere Studie festlegen. Somit können zum Beispiel Patienten, die einen Migrationshintergrund aufweisen, durch Einbürgerung jedoch eine deutsche Nationalität haben, der Studie entgangen sein. Diese Heterogenität sollte in zukünftigen Studien vermehrt berücksichtigt werden. Hierbei sei auf Brzoska et al. verwiesen, die in ihrer Studie zwischen Migranten mit beidseitigem Migrationshintergrund (zu denen sie Personen nicht-deutscher Nationalität sowie Personen mit zwei im Ausland geborenen Elternteilen zählten) und Migranten mit einseitigem Migrationshintergrund (die nur ein im Ausland geborenes Elternteil hatten) unterschieden (Brzoska und Abdul-Rida 2016).

Als weiterer Punkt ist aufzuführen, dass auch innerhalb der Festlegung auf eine Einteilung der ausländischen Patienten nach Nationalität Unschärfen existierten. So war bei 12 Patienten (5,5%) im Krankenhausinformationssystem ORBIS<sup>®</sup> als Nationalität „Arabisch“ eingetragen worden. „Arabisch“ ist jedoch keine Nationalität, sondern eine

Sprache. Es ließ sich nicht zurückverfolgen, ob die entsprechenden Patienten bspw. aus den Vereinigten Arabischen Emiraten oder Saudi-Arabien stammten, was eine Verwechslung aufgrund phonetischer Ähnlichkeit erklären könnte, oder ob sie lediglich „Arabisch“ sprachen. „Arabisch“ ist jedoch in 26 verschiedenen Ländern, die sich über den Nahen Osten und einem großen Gebiet in Nordafrika erstrecken, Amtssprache (Falk Translations 2018). Diese Unschärfe in der Dokumentation sollte in zukünftigen Studien vermieden werden.

Wie bereits erwähnt war es uns leider nicht möglich, bedingt durch die Retrospektivität unserer Studie, ausreichend Daten zum HPV- und EBV-Status der von Kopf-Hals-Tumoren betroffenen Patienten zu erhalten. Dies ist jedoch ein wichtiger, das Outcome beeinflussender Faktor, der gerade unter Berücksichtigung verschiedener Ethnien weiter untersucht werden sollte. Sowohl die Pathogenese als auch daraus ableitbare Therapiemöglichkeiten sollten Bestandteil weiterer Forschung sein, um das Outcome der betroffenen Patienten zu verbessern. Eine größere Kohorte und eine längere Follow-Up-Dauer wären zudem wünschenswert.

Ein weiterer, unsere Studie limitierender Faktor ist das Fehlen von Daten zum sozioökonomischen Status der Patienten. Laut Jansen et al. zeigen Krebspatienten aus sozioökonomisch benachteiligten Regionen ein schlechteres Überleben als solche, die in sozioökonomisch privilegierten Gebieten leben (Jansen, Eberle, Emrich, Gondos, Holleczek, Kajuter, Maier, Nennecke, Pritzkeleit, Brenner und Group 2014). Sozioökonomische Benachteiligung ist bei einer Vielzahl von Tumorentitäten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium bei Erstdiagnose und einem schlechteren Überleben assoziiert (Clegg, Reichman, Miller, Hankey, Singh, Lin, Goodman, Lynch, Schwartz, Chen, Bernstein, Gomez, Graff, Lin, Johnson und Edwards 2009, Jansen, Eberle, Emrich, Gondos, Holleczek, Kajuter, Maier, Nennecke, Pritzkeleit, Brenner und Group 2014, Singer, Roick, Briest, Stark, Gockel, Boehm, Papsdorf, Meixensberger, Muller, Prietzel, Schiefke, Dietel, Braunlich und Danker 2016, Singer, Bartels, Briest, Eienkel, Niederwieser, Papsdorf, Stolzenburg, Kunstler, Taubenheim und Krauss 2017, Singh und Jemal 2017). Es ist anzunehmen, dass die bei einem Teil der ausländischen Patienten unserer Studie vorhandenen Sprachbarrieren nicht nur im medizinischen Kontext, sondern auch bei der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben eine nicht zu

vernachlässigende Einschränkung darstellen, die möglicherweise mit einem geringeren sozioökonomischen Status einhergeht. Studien, die diesen Aspekt berücksichtigen, sind somit zur Bereitstellung von adäquater medizinischer Versorgung auch für ausländische Patienten dringend notwendig. Für die Klassifikation des Grads der sozioökonomischen Benachteiligung bietet sich dabei eine Orientierung am vom Helmholtz Zentrum München entwickelten German Index of Multiple Deprivation an, der sozioökonomisch relevante Aspekte wie Einkommen, Bildungsgrad und Beruf enthält (Maier 2017). Dieser hat sich als effektiver Marker in der Beurteilung von sozioökonomischer Deprivation bewährt (Hofmeister, Maier, Mielck, Stahl, Breckenkamp und Razum 2016).

Auch Untersuchungen zu Auswirkungen des Integrationsgrads auf das Outcome der ausländischen Krebspatienten wären wünschenswert, da sich das Fehlen von Integrationsstrategien bekannterweise negativ auf den Gesundheitsstatus von Migranten auswirkt. Eine Konversion des Healthy-Migrant-Effekts hin zu einer Deprivation der Patienten mit Migrationshintergrund ist die Folge (Giannoni, Franzini und Masiero 2016). Dies ist besonders interessant, da laut Klein et al. die geringere Nutzung des Gesundheitssystems durch Migranten im Vergleich zur deutschen Bevölkerung nicht vollständig auf Unterschiede im sozioökonomischen Status zurückzuführen ist (Klein und von dem Knesebeck 2018). Ob, und inwieweit der Erfolg von Integrationsprozessen in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, sollte näher untersucht werden. Diesbezüglich sei auf das Integrationsmonitoring der Länder in Deutschland verwiesen, das ein Versuch darstellt, Integrationsprozesse anhand von validen Indikatoren messbar zu machen (Integrationsministerkonferenz 2019).

## 5. Zusammenfassung

Die medizinische Versorgung von Patienten mit Migrationshintergrund wird in Deutschland nicht erst seit der starken Zunahme an Asylsuchenden innerhalb der vergangenen Jahre immer relevanter. Der Zugang zu den Institutionen des Gesundheitssystems sollte möglichst barrierefrei sein, um die einheimische Bevölkerung und Patienten mit Migrationshintergrund gleichermaßen adäquat versorgen zu können. Gerade maligne Erkrankungen, die eine intensive Therapie und ein langjähriges Follow-Up bedürfen, stellen dabei eine besondere Herausforderung dar.

Ziel unserer Studie war es deshalb, zu untersuchen, ob Unterschiede im Therapieansprechen und Überleben von Krebspatienten ausländischer und deutscher Nationalität, die zwischen Januar 2010 und Juni 2016 am Centrum für Integrierte Onkologie des Universitätsklinikums Bonn behandelt wurden, bestehen. Dazu wurde eine Matched-Pair-Analyse erstellt, bei der Krebspatienten ausländischer Nationalität, die ihre Diagnose in den Jahren 2014 und 2015 erhalten hatten, nach den Parametern Diagnose, Krankheitsstatus, Tumorstadium, Geschlecht, Alter (mit einer Variabilität von +/- 10 Jahren) sowie Therapieform zu entsprechenden deutschen Patienten gematcht wurden. Insgesamt konnten so 219 Matching-Paare erstellt werden. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der Daten mit der Software SPSS® (Chicago, IL) für Mac in der Version 23. Dabei zeigten sich innerhalb der gesamten Patientenkohorte keine signifikanten Unterschiede im Überleben. Eine erhöhte Rate von SD als Therapieansprechen in der Gruppe der ausländischen Patienten konnte auf eine insgesamt kürzere Follow-Up-Dauer dieser Gruppe zurückgeführt werden.

Eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ergab ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben der ausländischen Kohorte. Dies steht in Übereinstimmung mit anderen Studien, in denen ethnienassoziierte Unterschiede im Outcome von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nachgewiesen wurden. Als potenzielle Ursachen werden Unterschiede im HPV- und EBV-Status der Tumoren diskutiert, die jedoch aufgrund diesbezüglich unzureichender Daten von uns nicht überprüft werden konnten. Weitere Studien, die diese Daten inkludieren, sind wünschenswert, um ein

besseres Verständnis der Karzinogenese zu schaffen und individuelle Therapien zu entwickeln.

Da in einer weiteren Subgruppenanalyse mit 162 Patientenpaaren unterschiedlicher Tumorentitäten Unterschiede im Therapieansprechen auffielen, die nach Ausschluss von 31 Matching-Paaren mit nicht vollständig übereinstimmenden Therapien verschwanden, stellte sich die Frage, inwieweit Therapieentscheidungen möglicherweise von der Variable Nationalität beeinflusst wurden. Bei 27,7 % der entsprechenden ausländischen Patienten war im Krankenhausinformationssystem ORBIS® die Notwendigkeit eines Dolmetschers vermerkt. Insuffiziente Sprachkenntnisse und damit assoziierte Schwierigkeiten im Verständnis medizinischer Informationen und die Unfähigkeit zum Shared-decision-Making wurden in anderen Studien bereits als Ursachen für eine erhöhte Mortalität von Krebspatienten mit Migrationshintergrund diskutiert. Weitere Studien sollten den sozioökonomischen Status und den Grad der Integration beinhalten, um deren Auswirkungen auf das Outcome von ausländischen Krebspatienten zu bewerten. Ungleichheiten in der medizinischen Versorgung könnten so frühzeitig detektiert und bekämpft werden.

Ingesamt sind wir zuversichtlich, dass unsere Ergebnisse zu weiteren Forschungsvorhaben führen werden, die den Einfluss von Nationalität und Migrationshintergrund auf das Outcome von Krebspatienten in Deutschland untersuchen. Dabei sollten sowohl Unterschiede in der Karzinogenese, als auch sozioökonomische Aspekte, individuelles Verhalten und Umweltfaktoren berücksichtigt werden, um die bestmögliche medizinische Versorgung für alle Patienten, unabhängig von ihrem kulturellen oder sozialen Hintergrund, zu ermöglichen.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Visualisierung des Matching-Prozesses.	16
<b>Abb. 2:</b> Häufigkeiten von soliden Tumoren und malignen hämatologischen Erkrankungen in der Gesamtkohorte (n=438).	22
<b>Abb. 3:</b> Häufigkeiten der Tumorentitäten nach Zusammenfassung in 21 verschiedene übergeordnete Gruppen.	24
<b>Abb. 4:</b> Herkunft der ausländischen Patienten nach übergeordneter Region.	34
<b>Abb. 5:</b> Therapieansprechen der ausländischen und deutschen Patienten (n=438).	38
<b>Abb. 6:</b> ORR der ausländischen und deutschen Patienten (n=372).	39
<b>Abb. 7:</b> Vergleich des Überlebens der ausländischen und deutschen Patienten (n=438).	41
<b>Abb. 8:</b> Vergleich des Überlebens der ausländischen und deutschen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (n=42).	44

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Verteilung der Tumorentitäten der ausländischen und deutschen Patienten nach erfolgtem Matching.	26
<b>Tab. 2:</b> Tumorstadien der Patienten mit soliden Tumoren.	30
<b>Tab. 3:</b> Tumorstadien der Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen.	31
<b>Tab. 4:</b> Merkmale „Alter“, „Geschlecht“ und „Follow-Up-Dauer“ der ausländischen und deutschen Patienten (n=438).	33
<b>Tab. 5:</b> Nationalitäten der ausländischen Patienten.	35
<b>Tab. 6:</b> Ansprechen der ausländischen und deutschen Patienten (n=438).	38
<b>Tab. 7:</b> Merkmale „Tumorstadium“, „Geschlecht“ und „Alter“ der ausländischen und deutschen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (n=42).	46



## 8. Literaturverzeichnis

Agfa-Gevaert Group, 2018: ORBIS – Ganzheitliche Steuerung von Klinikprozessen.  
<https://global.agfahealthcare.com/dach/krankenhaus-informationssystem/>  
 (Zugriffsdatum: 23.08.2019)

Akresh, I. R. und Frank, R. (2008). Health selection among new immigrants. *Am J Public Health* 98: 2058-2064

Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Niksic, M., Bonaventure, A., Valkov, M., Johnson, C. J., Esteve, J., Ogunbiyi, O. J., Azevedo, E. S. G., Chen, W. Q., Eser, S., Engholm, G., Stiller, C. A., Monnereau, A., Woods, R. R., Visser, O., Lim, G. H., Aitken, J., Weir, H. K., Coleman, M. P. und Group, C. W. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 391: 1023-1075

Andersen, A. S., Koldjaer Solling, A. S., Ovesen, T. und Rusan, M. (2014). The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 134: 2755-2763

Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tan, P. F., Westra, W. H., Chung, C. H., Jordan, R. C., Lu, C., Kim, H., Axelrod, R., Silverman, C. C., Redmond, K. P. und Gillison, M. L. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24-35

Arnold, M., Aarts, M. J., van der Aa, M., Visser, O. und Coebergh, J. W. (2013). Investigating cervical, oesophageal and colon cancer risk and survival among migrants in The Netherlands. *Eur J Public Health* 23: 867-873

Arnold, M., Razum, O. und Coebergh, J. W. (2010). Cancer risk diversity in non-western migrants to Europe: An overview of the literature. *Eur J Cancer* 46: 2647-2659

Ärztezeitung Online, 2019: Überleben bei Krebs steigt - auch in Deutschland. <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/article/956570/weltweite-daten-ueberleben-krebs-steigt-deutschland.html>. (Zugriffsdatum: 29.08.2019)

Asthenis GmbH, 2019: Überblick ODSeasyNet. <https://www.asthenis.de/astjoomla3/odseasynet/odseasynetueberblick> (Zugriffsdatum: 23.08.2019)

Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J. B., Stemhagen, A. und Fraumeni, J. F., Jr. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48: 3282-3287

Bozorgmehr, K. und Razum, O. (2015). Effect of Restricting Access to Health Care on Health Expenditures among Asylum-Seekers and Refugees: A Quasi-Experimental Study in Germany, 1994-2013. *PLoS One* 10: e0131483

Brand, T., Klee, D., Samkange-Zeeb, F. und Zeeb, H. (2015). Prävention bei Menschen mit Migrationshintergrund. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 58: 584-592

Brzoska, P. und Abdul-Rida, C. (2016). Participation in cancer screening among female migrants and non-migrants in Germany: A cross-sectional study on the role of demographic and socioeconomic factors. *Medicine (Baltimore)* 95: e4242

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2016: IAB-BAMF-SOEP-Befragung von Geflüchteten: Überblick und erste Ergebnisse. Forschungsbericht 29. [http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Publikationen/Forschungsberichte/fb29-iab-bamf-soep-befragung-gefluechtete.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Publikationen/Forschungsberichte/fb29-iab-bamf-soep-befragung-gefluechtete.pdf?__blob=publicationFile). (Zugriffsdatum: 24.08.2019)

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2019: Aktuelle Zahlen zu Asyl – Juli 2019: Diagramme, Erläuterungen. [http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Downloads/Infothek/Statistik/Asyl/aktuelle-zahlen-zu-asyl-juli-2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Downloads/Infothek/Statistik/Asyl/aktuelle-zahlen-zu-asyl-juli-2019.pdf?__blob=publicationFile). (Zugriffsdatum: 27.08.2019)

Bundeszentrale für politische Bildung, 2009: Zugangsbarrieren zur gesundheitlichen Versorgung. <http://www.bpb.de/gesellschaft/migration/kurzdosiers/57307/barrierenpraevention>. (Zugriffsdatum: 24.08.2019)

Chen, L. M., Li, G., Reitzel, L. R., Pytynia, K. B., Zafereo, M. E., Wei, Q. und Sturgis, E. M. (2009). Matched-pair analysis of race or ethnicity in outcomes of head and neck cancer patients receiving similar multidisciplinary care. *Cancer Prev Res (Phila)* 2: 782-791

Claassen, K. und Broding, H. C. (2019). Mental Strain of Immigrants in the Working Context. *Int J Environ Res Public Health* 16

Clegg, L. X., Reichman, M. E., Miller, B. A., Hankey, B. F., Singh, G. K., Lin, Y. D., Goodman, M. T., Lynch, C. F., Schwartz, S. M., Chen, V. W., Bernstein, L., Gomez, S. L., Graff, J. J., Lin, C. C., Johnson, N. J. und Edwards, B. K. (2009). Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* 20: 417-435

Crocetti, E., Giuliani, O., Ravaioli, A., Bucchi, L., Vattiato, R. und Falcini, F. (2017). Immigrants and cancer in Italy: a literature review. *Ann Ist Super Sanita* 53: 238-245

Deutscher Bundestag. Ein Service des Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz sowie des Bundesamts für Justiz, 2019: Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland. <http://www.gesetze-im-internet.de/gg/GG.pdf> (Zugriffsdatum: 23.08.2019)

DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2018: ICD-10-GM Version 2019: Morphologie der Neubildungen. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/zusatz-05-morphologie-neubildungen.htm>. (Zugriffsdatum: 03.09.2019)

DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2019: Klassifikationen: ICD-O3. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-o-3/>. (Zugriffsdatum: 03.09.2019)

Edwards, M. J., Campbell, I. D., Lawrenson, R. A. und Kuper-Hommel, M. J. (2017). Influence of comorbidity on chemotherapy use for early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 165: 17-39

Endeshaw, M., Hallowell, B. D., Razzaghi, H., Senkomago, V., McKenna, M. T. und Saraiya, M. (2019). Trends in liver cancer mortality in the United States: Dual burden among foreign- and US-born persons. *Cancer* 125: 726-734

Falk Translations, 2018: Wo wird Arabisch gesprochen?. <https://www.falk-translations.com/blog/wo-wird-arabisch-gesprochen/>. (Zugriffsdatum: 29.08.2019)

Giannoni, M., Franzini, L. und Masiero, G. (2016). Migrant integration policies and health inequalities in Europe. *BMC Public Health* 16: 463

Hafkamp, H. C., Manni, J. J., Haesevoets, A., Voogd, A. C., Schepers, M., Bot, F. J., Hopman, A. H., Ramaekers, F. C. und Speel, E. J. (2008). Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 122: 2656-2664

Hallowell, B. D., Endeshaw, M., McKenna, M. T., Senkomago, V., Razzaghi, H. und Saraiya, M. (2019a). Cancer mortality rates among US and foreign-born individuals: United States 2005-2014. *Prev Med* 126: 105755

Hallowell, B. D., Endeshaw, M., McKenna, M. T., Senkomago, V., Razzaghi, H. und Saraiya, M. (2019b). Cervical Cancer Death Rates Among U.S.- and Foreign-Born Women: U.S., 2005-2014. *Am J Prev Med* 56: 869-874

Hallowell, B. D., Endeshaw, M., Senkomago, V., Razzaghi, H., McKenna, M. T. und Saraiya, M. (2019). Gastric cancer mortality rates among US and foreign-born persons: United States 2005-2014. *Gastric Cancer* 22: 1081-1085

Hofmeister, C., Maier, W., Mielck, A., Stahl, L., Breckenkamp, J. und Razum, O. (2016). Regional Deprivation in Germany: Nation-wide Analysis of its Association with Mortality Using the German Index of Multiple Deprivation (GIMD). *Gesundheitswesen* 78: 42-48

Hyatt, A., Lipson-Smith, R., Schofield, P., Gough, K., Sze, M., Aldridge, L., Goldstein, D., Jefford, M., Bell, M. L. und Butow, P. (2017). Communication challenges experienced by migrants with cancer: A comparison of migrant and English-speaking Australian-born cancer patients. *Health Expect* 20: 886-895

Integrationsministerkonferenz, 2019: Konzeption und Zielsetzung des Integrationsmonitorings der Länder. [http://www.integrationsmonitoring-laender.de/konzeption\\_zielsetzung](http://www.integrationsmonitoring-laender.de/konzeption_zielsetzung). (Zugriffsdatum: 28.08.2019)

Jansen, L., Eberle, A., Emrich, K., Gondos, A., Holleczeck, B., Kajuter, H., Maier, W., Nennecke, A., Pritzkeleit, R., Brenner, H. und Group, G. C. S. W. (2014). Socioeconomic deprivation and cancer survival in Germany: an ecological analysis in 200 districts in Germany. *Int J Cancer* 134: 2951-2960

Klein, J. und von dem Knesebeck, O. (2015). Socioeconomic inequalities in prostate cancer survival: A review of the evidence and explanatory factors. *Soc Sci Med* 142: 9-18

Klein, J. und von dem Knesebeck, O. (2018). Inequalities in health care utilization among migrants and non-migrants in Germany: a systematic review. *Int J Equity Health* 17: 160

Kohls, M., 2008: Healthy-Migrant-Effect, Erfassungsfehler und andere Schwierigkeiten bei der Analyse der Mortalität von Migranten. Eine Bestandsaufnahme. [http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Publikationen/WorkingPapers/wp15-healthy-migrant-effekt.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Publikationen/WorkingPapers/wp15-healthy-migrant-effekt.pdf?__blob=publicationFile). (Zugriffsdatum: 03.09.2019)

Kohls, M. (2015). Sterberisiken von Migranten - Analysen zum Healthy-Migrant-Effekt nach dem Zensus 2011. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 58: 519-526

Kühl, F. Tumordokumentation aus Klinik-sicht. Aktueller Stand und Empfehlungen zum Informationsmanagement. München: AVM – Akademische Verlagsgemeinschaft München, 2013

Lajer, C. B. und von Buchwald, C. (2010). The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS* 118: 510-519

Lampert, T. und Koch-Gromus, U. (2016). Soziale Ungleichheit und Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 59: 151-152

Lee, S., Chen, L., Ma, G. X. und Fang, C. Y. (2012). What Is Lacking in Patient-Physician Communication: Perspectives from Asian American Breast Cancer Patients and Oncologists. *J Behav Health* 1

Liu, S. Y., Lu, L., Pringle, D., Mahler, M., Niu, C., Charow, R., Tiessen, K., Lam, C., Halytsky, O., Naik, H., Hon, H., Irwin, M., Pat, V., Gonos, C., Chan, C. W. T., Villeneuve, J., Shani, R. M., Chaudhry, M., Brown, M. C., Selby, P., Howell, D., Xu, W., Alibhai, S. M. H., Jones, J. M., Liu, G. und Eng, L. (2019). Impact of immigration status on health behaviors and perceptions in cancer survivors. *Cancer Med* 8: 2623-2635

Maier, W. (2017). Indices of Multiple Deprivation for the analysis of regional health disparities in Germany : Experiences from epidemiology and healthcare research. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60: 1403-1412

Markides, K. S. und Rote, S. (2019). The Healthy Immigrant Effect and Aging in the United States and Other Western Countries. *Gerontologist* 59: 205-214

McDonald, J. T., Farnworth, M. und Liu, Z. (2017). Cancer and the healthy immigrant effect: a statistical analysis of cancer diagnosis using a linked Census-cancer registry administrative database. *BMC Public Health* 17: 296

Mechl, Z., Neuwirthova, J. und Brancikova, D. (2011). [A growing problem--human papillomavirus and head and neck cancers]. *Vnitr Lek* 57: 288-292

Mehra, R., Ang, K. K. und Burtness, B. (2012). Management of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 22: 194-197

Morshed, K., Polz-Dacewicz, M., Szymanski, M. und Polz, D. (2008). Short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of human papillomaviruses in laryngeal squamous cell carcinoma and normal mucosa: clinico-pathological evaluation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265 Suppl 1: S89-96

Mousavi, S. M., Sundquist, J. und Hemminki, K. (2010). Nasopharyngeal and hypopharyngeal carcinoma risk among immigrants in Sweden. *Int J Cancer* 127: 2888-2892

Napolitano, F., Gualdieri, L., Santagati, G. und Angelillo, I. F. (2018). Knowledge and attitudes toward HPV infection and vaccination among immigrants and refugees in Italy. *Vaccine* 36: 7536-7541

Nasher, A. T., Al-Hebshi, N. N., Al-Moayad, E. E. und Suleiman, A. M. (2014). Viral infection and oral habits as risk factors for oral squamous cell carcinoma in Yemen: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 118: 566-572 e561

National Cancer Institute, 2019: Head and neck tumors. <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>. (Zugriffsdatum: 25.08.2019)

Niedobitek, G. (1998). Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Pathologe* 19: 337-344

Pezzuto, F., Buonaguro, L., Caponigro, F., Ionna, F., Starita, N., Annunziata, C., Buonaguro, F. M. und Tornesello, M. L. (2015). Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology* 89: 125-136

Psyrrri, A., Boutati, E. und Karageorgopoulou, S. (2011). Human papillomavirus in head and neck cancers: biology, prognosis, hope of treatment, and vaccines. *Anticancer Drugs* 22: 586-590

Psyrrri, A., Gouveris, P. und Vermorken, J. B. (2009). Human papillomavirus-related head and neck tumors: clinical and research implication. *Curr Opin Oncol* 21: 201-205

Razum, O. und Rohrmann, S. (2002). The healthy migrant effect: role of selection and late entry bias. *Gesundheitswesen* 64: 82-88

Razum, O. und Wenner, J. (2016). Social and health epidemiology of immigrants in Germany: past, present and future. *Public Health Rev* 37: 4

Robert Koch-Institut, 2016: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile). (Zugriffsdatum: 25.08.2019)

Robert Koch-Institut, 2019: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zu Erreger und Impfung. [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HPV/FAQ-Liste\\_HPV\\_Impfen.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HPV/FAQ-Liste_HPV_Impfen.html). (Zugriffsdatum: 26.08.2019)

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2017: Krebs in Deutschland für 2013/2014. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile). (Zugriffsdatum: 03.09.2019)

Rosano, A., Dauvrin, M., Buttigieg, S. C., Ronda, E., Tafforeau, J. und Dias, S. (2017). Migrant's access to preventive health services in five EU countries. *BMC Health Serv Res* 17: 588

Schwartz, L. H., Litiere, S., de Vries, E., Ford, R., Gwyther, S., Mandrekar, S., Shankar, L., Bogaerts, J., Chen, A., Dancey, J., Hayes, W., Hodi, F. S., Hoekstra, O. S., Huang, E. P., Lin, N., Liu, Y., Therasse, P., Wolchok, J. D. und Seymour, L. (2016). RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 62: 132-137



Settle, K., Taylor, R., Wolf, J., Kwok, Y., Cullen, K., Carter, K., Ord, R., Zimrin, A., Strome, S. und Suntharalingam, M. (2009). Race impacts outcome in stage III/IV squamous cell carcinomas of the head and neck after concurrent chemoradiation therapy. *Cancer* 115: 1744-1752

Shaw, R. und Beasley, N. (2016). Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 130: S9-S12

Simonato, L. E., Garcia, J. F., Sundefeld, M. L., Mattar, N. J., Veronese, L. A. und Miyahara, G. I. (2008). Detection of HPV in mouth floor squamous cell carcinoma and its correlation with clinicopathologic variables, risk factors and survival. *J Oral Pathol Med* 37: 593-598

Singer, S., Bartels, M., Briest, S., Einenkel, J., Niederwieser, D., Papsdorf, K., Stolzenburg, J. U., Kunstler, S., Taubenheim, S. und Krauss, O. (2017). Socio-economic disparities in long-term cancer survival-10 year follow-up with individual patient data. *Support Care Cancer* 25: 1391-1399

Singer, S., Roick, J., Briest, S., Stark, S., Gockel, I., Boehm, A., Papsdorf, K., Meixensberger, J., Muller, T., Prietzel, T., Schiefke, F., Dietel, A., Braunlich, J. und Danker, H. (2016). Impact of socio-economic position on cancer stage at presentation: Findings from a large hospital-based study in Germany. *Int J Cancer* 139: 1696-1702

Singh, G. K. und Jemal, A. (2017). Socioeconomic and Racial/Ethnic Disparities in Cancer Mortality, Incidence, and Survival in the United States, 1950-2014: Over Six Decades of Changing Patterns and Widening Inequalities. *J Environ Public Health* 2017: 2819372

Spallek, J., Zeeb, H. und Razum, O. (2010). Prevention among immigrants: the example of Germany. *BMC Public Health* 10: 92

Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019a: Migration und Integration – Migrationshintergrund. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Glossar/migrationshintergrund.html>  
(Zugriffsdatum: 28.08.2019)

Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019b: Migration und Integration: Ausländische Bevölkerung nach ausgewählten Staatsangehörigkeiten. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Tabellen/auslaendische-bevoelkerung-staatsangehoerigkeit-jahre.html> (Zugriffsdatum: 23.08.2019)

Statistisches Bundesamt (DeStatis), 2019c: Todesursachen – Zahl der Todesfälle im Jahr 2017 um 2,3% gestiegen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html>. (Zugriffsdatum: 28.08.2019)

Stenmark, M. H., McHugh, J. B., Schipper, M., Walline, H. M., Komarck, C., Feng, F. Y., Worden, F. P., Wolf, G. T., Chepeha, D. B., Prince, M. E., Bradford, C. R., Mukherji, S. K., Eisbruch, A. und Carey, T. E. (2014). Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88: 580-588

Thogersen, H., Moller, B., Robsahm, T. E., Babigumira, R., Aaserud, S. und Larsen, I. K. (2018). Differences in cancer survival between immigrants in Norway and the host population. *Int J Cancer* 143: 3097-3105

Thorley-Lawson, D. A. (2015). EBV Persistence--Introducing the Virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 390: 151-209

Tsang, C. M. und Tsao, S. W. (2015). The role of Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Viol Sin* 30(2): 107-121.

Tsao, S. W., Tsang, C. M. und Lo, K. W. (2017). Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 372

Turunen, A., Rautava, J., Grenman, R., Syrjanen, K. und Syrjanen, S. (2017). Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNAs (EBERs) associated with poor prognosis of head and neck carcinomas. *Oncotarget* 8: 27328-27338

Tuyns, A. J., Esteve, J., Raymond, L., Berrino, F., Benhamou, E., Blanchet, F., Boffetta, P., Crosignani, P., del Moral, A., Lehmann, W. und et al. (1988). Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin

and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 41: 483-491

UNHCR 2001-2019. The UN Refugee Agency Deutschland, 2019: Statistiken. <https://www.unhcr.org/dach/de/services/statistiken>. (Zugriffsdatum: 24.08.2019)

Weitoft, G. R., Gullberg, A., Hjern, A. und Rosen, M. (1999). Mortality statistics in immigrant research: method for adjusting underestimation of mortality. *Int J Epidemiol* 28: 756-763

WHO, 2018: Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (Zugriffsdatum: 25.08.2019)

WHO Regional Office for Europe. How health systems can address health inequities linked to migration and ethnicity. Kopenhagen: WHO, 2010

Wienecke, A. und Kraywinkel, K. (2019). Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Der Onkologe* 25: 190-200

World Health Organization. World Cancer Report 2014. Lyon: WHO, 2014

Young, D., Xiao, C. C., Murphy, B., Moore, M., Fakhry, C. und Day, T. A. (2015). Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol* 51: 727-730

Yu, M. C. und Yuan, J. M. (2002). Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 12: 421-429

Zeeb, H., Razum, O., Blettner, M. und Stegmaier, C. (2002). Transition in cancer patterns among Turks residing in Germany. *Eur J Cancer* 38: 705-711

Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017: Krebsarten: Krebs gesamt. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html). (Zugriffsdatum: 03.09.2019)

## 9. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Schmidt-Wolf, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung dieser Arbeit. Für die freundliche Unterstützung bin ich sehr dankbar!

Des Weiteren danke ich Herrn Funke für die Bereitsstellung von Fallzahlen aus dem Centrum für Integrierte Onkologie und dem Universitätsklinikum Bonn. Ebenso gilt mein Dank den Tumordokumentaren des Centrums für Integrierte Onkologie Bonn, die mir eine Einführung in die Tumordokumentationstools ermöglichten und mir bei diesbezüglichen Fragen jederzeit zur Seite standen.

Außerdem möchte ich David Stahl danken. Ohne seine Geduld, sein Verständnis, sein Wissen und seine motivierenden, warmherzigen Worte hätte ich diese Arbeit nie fertig gestellt.

Zuletzt danke ich meiner Familie für die bedingungslose Unterstützung und Liebe, die sie mir schenkt.