

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Classifying and predicting surgical complications after  
laryngectomy using machine learning

Klassifikation und Vorhersage von chirurgischen Komplikationen nach  
Laryngektomie mithilfe maschinellen lernens

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lukas W. Könen

Datum der Promotion: 23. März 2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract – English .....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract – Deutsch.....</b>	<b>5</b>
<b>Manteltext .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1. Kopf- und Halskarzinome .....	8
1.2. Staging .....	9
1.3. Die Laryngektomie .....	9
1.4. Postoperative Komplikationen nach totaler Laryngektomie .....	10
1.5. Die Clavien-Dindo Klassifikation.....	11
1.6. Maschinelles Lernen in der Medizin .....	11
1.7. Maschinelles lernen in der HNO- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie.....	12
1.8. Ziele der Studie .....	13
<b>2. Patienten und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1. Die Patienten.....	14
2.2. Klinische Variablen .....	14
2.3. Perioperative Prozeduren .....	15
2.4. Klassifikation von Komorbiditäten .....	15
2.5. Statistische Analyse.....	16
2.6. Entwicklung eines Machine Learning Algorithmus .....	16
2.7. Entwicklung einer Web Applikation.....	17
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1. Demographie.....	19
3.2. Postoperative Komplikationen.....	21
3.3. Statistische Modelle: Erste Identifikation von Risikogruppen .....	22
3.4. Statistische Modelle: Analyse der zwei Hauptparameter.....	23
3.5. Vergleich der Modelle .....	24
3.6. Anwendung des AdaBoost-Algorithmus auf den vollständigen Datensatz .....	24
3.7. Web-Applikation .....	25
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>27</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>30</b>
<b>6. Literatur .....</b>	<b>32</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>38</b>
<b>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....</b>	<b>39</b>
<b>Journal Summary List.....</b>	<b>40</b>
<b>Publikation .....</b>	<b>42</b>
<b>Curriculum Vitae – Lukas Könen .....</b>	<b>49</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>50</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>51</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AI – artificial intelligence/künstliche Intelligenz

ASA – American Society for Anesthesiology

AUC – Area under curve

BMI – Body Mass index

CCCC - Charité Comprehensive Cancer Center

CDC – Clavien-Dindo Klassifikation

EPA – elektronische Patientenakte

ePA – elektronische Patientenakte

HNSCC – Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

HPV – Humanes Papillomavirus

ML – maschinelles Lernen

Odds-ratio - Chancenverhältnis

STD – Standardabweichung

TL – totale Laryngektomie

CI - Konfidenzintervall

## Abstract – English

### **Introduction**

The total laryngectomy is a highly standardized procedure in otolaryngology. A uniform approach in classification of postoperative complications is not in use. Predicting postoperative complications in clinical practice is often subject to generalized clinical scoring systems with uncertain predictive abilities for otolaryngologic surgery in the individual patient.

In our present study, we aim to evaluate whether it is possible to classify postoperative complications after total laryngectomy using the Clavien-Dindo Classification (CDC). After systematic classification, we aim to develop a custom approach, developing an algorithm that is able to predict whether patients will develop severe ( $CDC \geq 4$ ) complications requiring care on an intensive care unit.

### **Patients and methods**

We retrospectively included all patients (N=148) that underwent a total laryngectomy after diagnosis of squamous cell carcinoma at the Department of Otolaryngology at the Charité – Universitätsmedizin in Berlin, Germany between 2010 and 2018. All complications were classified according to the CDC. Significant predictors for complications were determined using logistic regression analysis. We trained four different commonly used machine-learning algorithms on the significant predictors in the dataset. The best performing model was selected to predict postoperative complications on the complete dataset.

## **Results**

In uni- and multivariate analysis, significant predictors for postoperative complications were the Charlson Comorbidity Index (CCI) and whether pharyngeal reconstruction was performed intraoperatively. Significant predictors were used to train the commonly used adaboost algorithm, which achieved the highest area under the curve (AUC) with 0.77. Subsequent analysis showed high positive and negative predictive values with 88% and 89% respectively.

## **Summary**

Our study shows that it is possible to predict whether patients will develop a severe postoperative complication. A prior systematic classification of postoperative complications according to the CDC leads to results that can be compared with operations in other surgical specialties.

## **Conclusion**

CCI and whether reconstruction was performed are useful predictors of severe postoperative complications. We provide evidence that could help identify individual patients at higher risk of complications and adjust treatment accordingly, which could ultimately lead to an individualised approach for each patient. Our study also suggests that older patients are not at higher risk of postoperative complications.

## Abstract – Deutsch

### **Einleitung**

Die totale Laryngektomie ist ein stark standardisiertes Verfahren in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Ein einheitlicher Ansatz zur Klassifizierung von postoperativen Komplikationen ist nicht in Gebrauch. Die Vorhersage postoperativer Komplikationen in der klinischen Praxis unterliegt häufig verallgemeinerten klinischen Scoring-Systemen mit unsicheren Vorhersagefähigkeiten für die HNO-Chirurgie beim einzelnen Patienten. In der vorliegenden Studie wollen wir mit der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) einen einheitlichen Ansatz zur Klassifizierung postoperativer Komplikationen nach totaler Laryngektomie verwenden. Nach der erfolgten systematischen Klassifizierung soll ein individueller Ansatz entwickelt werden, mit dem sich vorhersagen lässt, ob Patienten schwerwiegende Komplikationen (CDC  $\geq$  4) entwickeln werden, die eine Betreuung auf einer Intensivstation erfordern.

### **Patienten und Methoden**

Retrospektiv wurden alle Patienten (N=148) mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Larynx eingeschlossen, bei denen zwischen 2010 und 2018 eine totale Laryngektomie an den Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt wurde. Alle Komplikationen wurden nach der CDC klassifiziert. Signifikante Prädiktoren für Komplikationen wurden mittels logistischer Regressionsanalyse ermittelt. Vier verschiedene gängige Algorithmen für maschinelles Lernen wurden basierend auf den signifikanten Prädiktoren im Datensatz trainiert. Das Modell mit der besten Leistung wurde für die Vorhersage postoperativer Komplikationen auf dem gesamten Datensatz ausgewählt.

## **Ergebnisse**

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) und ob intraoperativ eine Rekonstruktion des Pharynx durchgeführt wurde waren signifikante Prädiktoren für postoperative Komplikationen in der uni- und multivariaten Analyse. Die genannten Prädiktoren wurden zum trainieren von vier verschiedenen Algorithmen verwendet. Der häufig verwendete Adaboost-Algorithmus erreichte mit 0,77 die höchste Fläche unter der Kurve (AUC). Die anschließende Analyse ergab hohe positive und negative Vorhersagewerte von 88 % bzw. 89 %.

## **Zusammenfassung**

Unsere Studie zeigt, dass es möglich ist, vorherzusagen, ob Patienten eine schwere postoperative Komplikation entwickeln werden. Eine vorherige systematische Klassifizierung der postoperativen Komplikationen nach dem CDC führt zu Ergebnissen, die sich mit Operationen in anderen chirurgischen Fachgebieten vergleichen lassen.

## **Schlussfolgerung**

Der CCI und die Tatsache, ob eine Rekonstruktion durchgeführt wurde, sind nützliche Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen. Wir liefern Erkenntnisse, die dazu beitragen könnten, einzelne Patienten mit einem erhöhten Komplikationsrisiko zu identifizieren und die Behandlung entsprechend anzupassen, was letztendlich zu einem individuellen Ansatz für jeden Patienten führen könnte. Unsere Studie legt auch nahe, dass ältere Patienten kein höheres Risiko für postoperative Komplikationen haben.

## Manteltext

### 1. Einleitung

Die moderne Chirurgie eröffnet für Patienten und Ärzte die Möglichkeit weitgehende Behandlungsansätze, die vor vielen Jahren noch unbekannt waren. Während moderne Medizin von der Vergleichbarkeit von Resultaten lebt, gibt es in der Chirurgie eine Vielzahl von Methoden und Praktiken, die eine objektive Vergleichbarkeit erschweren. Um eine Evaluation chirurgischer Praktiken zu ermöglichen müssen objektive Kriterien bestimmt werden auf deren Basis ein Vergleich hergestellt werden kann. Dies kann als Basis für eine Evidenzbasierte Medizin genutzt werden in der objektive Messpunkte miteinander verglichen werden. Dies soll letztendlich dazu führen die besten Therapien für eine Erkrankung zu identifizieren und die Morbidität eines chirurgischen Eingriffes zu reduzieren u.a. durch eine adäquate Patientenselektion. Während es in der Chirurgie viele Ansätze zu Behandlung eines Problems gibt können einzelne Parameter zum Vergleich dieser Ansätze herangezogen werden. Wenn sich objektive Kriterien bestimmen lassen können diese als Ansatzpunkt für technische Evaluationen dienen. Die HNO-Heilkunde bedient sich traditionell einer Vielzahl von chirurgischer Techniken, eine objektive Evaluation gestaltet sich oft schwierig und muss in den verschiedenen Disziplinen dieses Fachgebietes separat durchgeführt werden. Chirurgie bei Kopf- und Halskarzinome ist oftmals, durch ihre hohe Invasivität, für einen Großteil der postoperativ intensivpflichtigen Patienten in der HNO-Heilkunde verantwortlich.

## 1.1. Kopf- und Halskarzinome

Der Kopf- und Halsbereich umfasst eine große Bandbreite an anatomischen Strukturen. Dieser anatomischen Region sind die Mundhöhle, der Pharynx, der Larynx, die Nase inklusive der Nasennebenhöhlen und die Speicheldrüsen zugeordnet. Die verschiedenen betroffenen anatomischen Strukturen sind verantwortlich für eine große Heterogenität, die Behandlungen besonders herausfordernd gestaltet[1].

Global gesehen sind Kopf- und Halskarzinome (HNSCC) die am siebtmeisten vorkommenden Karzinome[2]. In den letzten Jahren wurde eine deutliche Zunahme der Inzidenzen von HNSCC beobachtet[3]. Dies ist bedingt durch bekannte Risikofaktoren wie Alkohol- und Nikotinkonsum[4]. Weiterhin wird jedoch auch eine deutliche Zunahme an humanen Papillomavirus (HPV) positiven Karzinomen beobachtet, die zumindest teilweise für eine Zunahme verantwortlich sind[5].

Die große Mehrheit der Karzinome im Kopf- und Halsbereich umfasst Plattenepithelkarzinome, die sich meist aus prämaligen Läsionen, wie Leukoplakien oder Erythroplakien entwickeln[6]. Sie sind die Folge sequentieller Mutationen mit klonaler Vervielfältigung bis zum invasiven Karzinom. Bekannte beteiligte proto-oncogene beziehungsweise tumor-suppressorgene sind p16, p53 und cyclin D1. Bei HPV negativen Tumoren hat oft eine Mutation im tumor suppressorgen p53 stattgefunden[7]. In HPV positiven Tumoren liegt dies jedoch vielfach im Wildtyp vor und ist vermutlich mitverantwortlich für die bessere Prognose in dieser Patientenkohorte[8].

Larynxkarzinome sind die am zweitmeist vorkommenden Karzinome im Kopf- und Halsbereich. Während die klassischen Risikofaktoren als Ursache für die Entwicklung in ein Karzinom des Larynx bekannt sind, ist unklar ob eine Infektion mit HPV ebenfalls eine Rolle spielt[2]. In vielen Studien im europäischen und nordamerikanischen Raum wird eine Infektion mit HPV im einstelligen

Prozentbereich bei Patienten mit Larynxkarzinomen gefunden[9].

## 1.2. Staging

Das aktuelle Staging von Karzinomen des Larynx wird vom American Joint Committee on Cancer in der aktuellsten 8. Version herausgegeben[10]. Hierin wird der Tumor in ein TNM Stadium eingeteilt, wobei das T die Größe des primären Tumors bis zu einer Größe von T4b angibt. Ab einer Größe von T4a wird der Tumor als moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung bezeichnet, während eine Größe von T4b als sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung bezeichnet wird. Die Lymphonodale Ausbreitung wird unter dem Punkt N zusammengefasst. Und das Vorliegen von Fernmetastasen unter dem Punkt M[10].

## 1.3. Die Laryngektomie

Der Larynx lässt sich anatomisch in drei verschiedenen Unterstrukturen gliedern. Dies sind der supraglottische Larynx, die Glottis oder Stimmbandebende und der subglottische Raum[11]. Die jeweiligen Grenzen der Untereinheiten sind die Taschenfalten (plicae vestibulares) und Stimmfalten (plicae vocales)[12].

Die totale Laryngektomie ist eine chirurgische Technik zur vollständigen Entfernung des Larynx. Sie wurde am 31. Dezember 1873 zuerst in Wien durch den Chirurgen Theodor Billroth durchgeführt[13]. Nach anfänglichen Schwierigkeiten ist sie mittlerweile eine hochstandardisierte Operation, die von erfahrenen Kopf-Hals-Chirurgen durchgeführt wird[14].

Die Laryngektomie ist die Technik der Wahl bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen, bei denen sich mit einer anderen chirurgischen Technik keine R0 Situation erreichen lässt[15]. Organerhaltende Techniken wie z.B. die Radiochemotherapie sind verfügbar, jedoch der Laryngektomie unterlegen[16].

Die Laryngektomie wird zumeist über eine U-förmige Hautinzision durchgeführt und wird meist begleitet von einer selektiven Neck Dissection beidseits.

Unsere Klinik bevorzugt eine Absetzung des Larynx von kaudal nach kranial.

Zunächst wird das Hyoid freigelegt und entfernt und hieraufhin der Larynx skeletiert. Hieraufhin werden die Seitenhörner abgetrennt und der Hypopharynx präpariert. Der Schilddrüsenisthmus wird dargestellt und durchtrennt und hieraufhin die Tracheovorderwand dargestellt und horizontal zwischen dem ersten und zweiten Trachelring inzidiert. Der Larynx wird hieraufhin von unten abgesetzt. Nach erfolgter Umintubation wird ein epithelialisiertes Tracheostoma angelegt.

Eine Stimmprothese wird über ein Punktionsset in die ösophagotracheale Fistel eingeführt. Der Pharynxschlauch wird zweischichtig, bei Erhalt der infrahyoidalen Muskulatur dreischichtig verschlossen[14]. In Einzelfällen kann es nötig sein einen Verschluss mittels eines lokalen oder Fernlappens durchzuführen. Der Entschluss eine Lappenplastik durchzuführen liegt beim Operateur. Die primären Gründe für das Durchführen einer lappenplastischen Rekonstruktion ist die Rekonstruktion der Schluckstraße zwischen Ösophagus und Oropharynx, die Reduktion des Risikos auf eine postoperative pharyngokutane Fistel und Optimierung der Anatomie für Sprechen und Schlucken[17]. Oft ist dies der Fall bei einer salvage Operation nach durchgeführter Strahlentherapie[18]. Es gibt die Möglichkeit auf eine Vielzahl von möglichen Lappenplastiken zurückzugreifen. Oft verwendet werden aufgrund der Lokalisation der pectoralis major Lappen[17] oder der supraklavikuläre Insellappen[19].

#### 1.4. Postoperative Komplikationen nach totaler Laryngektomie

Postoperative Komplikationen sind verantwortlich für einen Großteil der postoperativen Morbidität bei Patienten und haben einen großen Einfluss auf die Länge des Aufenthalts und die verursachten Kosten im Gesundheitswesen[20]. Es ist bekannt das Patienten, die eine Salvage - Laryngektomie erhalten, d.h. eine Laryngektomie als letzte kurative Therapiemöglichkeit in der Rezidivsituation nach durchgeführter Radio-(Chemo-) therapie , ein erhöhtes Risiko auf postoperative

Komplikationen haben[21]. Die meistvorkommenden frühen Komplikationen, die in der Regel innerhalb von zwei Wochen nach dem Eingriff entstehen, sind pharyngokutane Fisteln und Atemwegswegskomplikationen, wie Pneumonien und/oder Tracheitis. Schluckbeschwerden, die meist durch eine Stenose im Neopharynx entstehen, treten nach einigen Monaten auf. Sie bedürfen oft einer chirurgischen Dilatation im Verlauf der Behandlung[20].

#### 1.5. Die Clavien-Dindo Klassifikation

Mittels der Clavien- Dindo Klassifikation (CDC) lassen sich systematisch und strukturiert postoperative Komplikationen klassifizieren. Hierzu wird ein einheitliches System verwendet, das in verschiedensten chirurgischen Disziplinen und Subdisziplinen angewendet werden kann. Es zeichnet sich durch eine einfache und deutliche Strukturierung aus[22].

Postoperative Komplikationen werden in fünf verschiedene Kategorien eingeordnet von Grad I (niedrigste Stufe) bis Grad V (höchste Stufe, Tod des Patienten). In der ersten Stufe werden alle Patienten zusammengefasst bei denen eine geringe Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf stattgefunden hat. Hierzu zählt eine wenig invasive Pharmakotherapie, wie z.B. das Verabreichen von Elektrolyten. In der zweiten Stufe finden sich Patienten, die einer weitergehenden Pharmakotherapie bedürfen oder Bluttransfusionen benötigen. In der dritten Gruppe finden sich Patienten, die eine chirurgische Therapie benötigen zur Behandlung der Komplikation. Dies kann in lokaler Anästhesie stattfinden (IIIa) oder Vollnarkose (IIIb). Unter grad IV finden sich lebensbedrohliche Komplikationen, die auf der Intensivstation behandelt werden müssen. Sollte ein Organ betroffen sein, handelt es sich um eine Grad IVa Komplikation, ansonsten Grad IVb. Falls ein Patient verstirbt geht man von einer Grad V Komplikation aus[22].

#### 1.6. Maschinelles Lernen in der Medizin

Die Vorhersage von postoperativen Komplikationen basiert heutzutage vor allem auf etablierten klinischen Vorhersagetools und Expertenmeinungen. Diese sind oft

hochgeneralisiert um eine schnelle Vorhersage für eine große Bandbreite an chirurgischen Fächern zu ermöglichen. Diese kann zu einer verminderten Vorhersagekraft für einzelne Fachrichtungen wie die HNO führen, da sich die Techniken, als auch die Patientenpopulationen deutlich unterscheiden können. Der Fortschritt im maschinellen Lernen (ML) der letzten Jahre ermöglicht das Testen verschiedener Parameter und die Erstellung von Modellen für Vorhersagen auf Krankenhaus bzw. Klinikniveau[23].

Maschinelles Lernen ist ein Unterbereich der künstlichen Intelligenz, die es Maschinen ermöglicht Entscheidungen zu treffen basierend auf Parametern, die vorher festgelegt wurden. Hierzu werden verschiedene Algorithmen trainiert und feinjustiert oder „getuned“ um eine bestmögliche Vorhersage zu ermöglichen ohne sich zu sehr an die Trainingspopulation anzupassen. Wenn ML angewendet wird auf Parameter, bei denen ein Resultat (z.B. ob eine Komplikation eingetreten ist) bekannt ist, handelt es sich um supervidiertes Lernen (aus dem Englischen „supervised learning“)[24].

Verschiedene Fachgebiete beschäftigen sich mittlerweile mit ML in der Diagnose bis zur Therapie von karzinomatösen Erkrankungen. Oft zeigt sich das klassische Algorithmen bereits eine hohe Vorhersagekraft entwickeln können und oft hervorragend geeignet sind um Vorhersagen zur machen aufgrund des relativ ressourcenschonenden Einsatzes[25–27].

### 1.7. Maschinelles lernen in der HNO- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Auch in der HNO werden verschiedene Ansätze des ML aufgegriffen. Die Ansätze, die gewählt werden um ML anzuwenden sind abhängig von den unterschiedlichen Subspezialisierungen der HNO. Im Bereich der Kopf- und Halschirurgie werden beispielsweise zunehmend künstliche neuronale Netzwerke eingesetzt um Bilddaten zu analysieren. Dies betrifft bspw. endoskopische Bilder vom Larynx[28]. Vielversprechend sind auch Auswertungen von radiologischen Bildern, die in großer Anzahl bei Patienten mit HNSCC bestehen[29], sowie Ansätze in der Neurootologie,

bei denen versucht wird einen endolymphatischen Hydrops beim M. Meniere in optischer Kohärenztomographie zu diagnostizieren[30].

#### 1.8. Ziele der Studie

Das Ziel dieser Studie ist eine einheitliche Klassifikation und Einordnung postoperative Komplikationen, sowie die Identifikation von Hochrisikopatienten. Die Klassifikation soll als Basis für die Entwicklung eines leicht zugänglichen, in der Klinik anwendbaren, Algorithmus dienen mit dem eine Vorhersage über Komplikationen gemacht werden kann.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Die Patienten

Alle Patienten der HNO-Kliniken der Charité – Universitätsmedizin Berlin, die eine totale Laryngektomie, aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms erhielten, wurden retrospektiv in unsere Studie eingeschlossen. Die Daten wurden mit Einverständnis des Charité Comprehensive Cancer Center (CCC) zur Verfügung gestellt. Vor Beginn der Datenerhebung wurde eine Zustimmung der lokalen Ethikkommission eingeholt (Bearbeitungsnummer: EA1/9/19). Als Startpunkt für die Studie wurde der 1. Januar 2010 ausgewählt, da ab diesem Zeitpunkt eine möglichst vollständige Dokumentation in der elektronische Patientenakte (ePA) zu erwarten war, die vorab eingeführt wurde. Die Charité ist als Maximalversorger eines der größten Universitätskliniken Europas, dementsprechend wird eine vergleichsweise große Anzahl von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Larynxkarzinom behandelt. Prinzipiell wurden alle Patienten bei denen ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert wurde und die eine TL erhielten eingeschlossen. Ausschlusskriterium war eine andere histologische Diagnose als das Plattenepithelkarzinom.

### 2.2. Klinische Variablen

Die Liste mit Patientendaten wurde mit der ePA abgeglichen und relevante Daten aus der Akte erhoben. Diese wurden im Spreadsheet Format pseudonymisiert auf lokalen Servern der Charité gespeichert. Daten, die erhoben wurden, waren: Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation, Tumordifferenzierung (gut, moderat, schlecht), TNM Stadium, R-status, Body mass index (BMI), Klassifikation nach der American Society for Anesthesiology (ASA), Informationen über vorangegangene und zukünftige Therapiemodalitäten, stationäre und poststationäre Komplikationen, sowie Aufenthalte auf Intensivstationen. Hierzu wurden die Verlaufseinträge des medizinischen Personals bis zu 30 Tage postoperativ ausgewertet, sowie alle Operationsberichte, Histologischen Begutachtungen, sowie Arztbriefe. Hierzu zählten ausdrücklich auch Befunde von anderen Fachdisziplinen um Komplikationen

festzustellen, soweit vorhanden.

### 2.3. Perioperative Prozeduren

Die totale Laryngektomie wurde, wie in Abschnitt 1.3 beschrieben, nach dem heutzutage gängigen Standard durchgeführt. Eine perioperative Antibiose mit Ampicillin/Sulbactam oder Cefuroxim und Metronidazol wurde 7-10 Tage postoperativ verabreicht. Die intraoperativ eingesetzte Magensonde wurde ebenfalls 7-10 Tage belassen. Vor Entfernung der Magensonde wurde ein Schluckversuch durchgeführt um frühzeitig eine pharyngoösophageale Insuffizienz festzustellen. Um weitere Infektionen z.B. eine Mediastinitis festzustellen wurde am hierauf folgenden Tag eine Blutentnahme mit gängigen Entzündungsparametern durchgeführt.

Ob eine postoperative Überwachung auf der Intensivstation erfolgt wird durch den jeweiligen Operateur festgelegt. Alle Patienten, die eine maligne Erkrankung haben erhalten eine prophylaktische Antikoagulation, meist mit Fraxiparin, einem niedermolekularem Heparin.

Die Entscheidung ob eine Rekonstruktion des Defektes vorgenommen werden musste wurde entweder in der interdisziplinären Tumorkonferenz im CCCC getroffen oder auf Basis einer Entscheidung des Team mit dem operierenden Oberarzt. Die endgültige Entscheidung über die Wahl welche Rekonstruktion durchgeführt werden muss lag beim Operateur. Meist waren es Patienten mit großen Tumoren oder Patienten bei welchen, auf Expertenmeinung basierend, ein erhöhtes Komplikationsrisiko vorhanden war. Eine Besonderheit in der Rekonstruktion unserer Klinik sind jejunale Interpositionsgrafts, die in einigen Fällen bei Patienten, in Zusammenarbeit mit der Allgemeinchirurgie, durchgeführt wurden bei denen längere Strecken des Ösophagus entfernt werden mussten.

### 2.4. Klassifikation von Komorbiditäten

Aus den erhobenen Daten wurde für jeden Patienten der Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnet. Der CCI ist ein klinisch validierter Index um Komorbiditäten

einschätzen zu können. Im CCI wird eine Punktzahl von 0 bis 33 vergeben und verschiedene Organsysteme werden berücksichtigt. Eine höhere Punktzahl reduziert die Wahrscheinlichkeit der 5-Jahres-Überlebensrate. Das System wurde 2004 entworfen[31].

## 2.5. Statistische Analyse

In der Analyse wurden zunächst die Ausgangswerte der Patientenpopulation mittels nonparametrischer deskriptiver Statistik ausgewertet. Hierzu wurden absolute Zahlen oder Mittelwerte berechnet mit Patientendaten, die einer Gruppe zugeordnet werden konnten. Zur Veranschaulichung wurden Prozentwerte mit angegeben. Für Gruppen, bei denen ein Mittelwert berechnet wurde, wurde auch die Standarddeviation (STD) und falls zielführend die Spannweite (Range) kalkuliert. Die folgenden Variablen wurden als unabhängige Variable für eine univariate logistische Regression benutzt: CCI, vorangegangene chirurgische Eingriffe, Geschlecht, vorangegangene Strahlentherapie, BMI, Operationsdauer, intraoperative Rekonstruktion, Alter, ASA und ob es sich beim Primärtumor um ein Rezidiv handelt.

Signifikante unabhängige Variablen einer univariaten logistischen Regression wurden für eine multivariate logistische Regression verwendet.

Alle Berechnungen wurden zunächst mit der 25. Version der statistischen Software SPSS für Windows durchgeführt.

Graphische Repräsentationen wurden mittels ggplot2 einem Packet für die statistische Programmiersprache R erstellt.

## 2.6. Entwicklung eines Machine Learning Algorithmus

Alle signifikanten Prädiktoren für postoperative Komplikationen in der Analyse wurden zum Entwickeln eines ML-Algorithmus verwendet. Hierzu wurde die statistische Programmiersprache R eingesetzt. Um die Bedienbarkeit zu erhöhen wurde die grafische Benutzeroberfläche RStudio (Version 1.2.5042) angewandt. Da es sich mit 148 Patienten um einen kleineren Datensatz handelt wurde eine 5-fache

Krossvalidierung durchgeführt. Bei der Krossvalidierung handelt es sich um ein Verfahren in der der Datensatz in verschiedene Trainings- und Testsets unterteilt wird. Hierdurch wird gewährleistet, dass auf dem gesamten Datensatz trainiert werden kann und nicht nur auf einer Untereinheit der Gesamtdaten. Mithilfe des caret (Classification And Regression Training) packets[32] für R wurden die gespeicherten Zuordnungen der verschiedenen Krossvalidierungsschritte in einem Objekt zusammengefasst, um sicherzustellen, dass alle Algorithmen die gleichen Daten zur Verfügung haben. Vier verschiedene bekannte Algorithmen wurden mithilfe dieses Objektes trainiert. Hierzu gehörten zwei Algorithmen die auf der logistischen Regression basieren: Erstens das generalized linear Model (glm) und zweitens das glmnet, welches Regularisierungen zur Verhinderung von Überanpassung zulässt[33].

Weiterhin wurden zwei Entscheidungsbaumverfahren angewendet: Drittens, die gradient boosting machine (gbm) und viertens, der AdaBoost Algorithmus. Bei den Entscheidungsbaumverfahren mit boosting werden schwach lernende Variablen exponentiell verstärkt um den Fehler bei der Vorhersage zu minimieren. Boosting selber kann als eine Form der linearen Regression angesehen werden[34].

Das caret Packet führt selbstständig eine Hyperparameteroptimisierung durch, die für unsere Zwecke übernommen wurde.

Die Modelle werden anhand der Area under the curve (AUC) miteinander verglichen und das beste Modell auf den vollständigen Datensatz angewendet. Hieraus werden Sensitivität, Spezifität, sowie der positive als auch der negative Vorhersagewert bestimmt.

## 2.7. Entwicklung einer Web Applikation

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde eine Web Applikation auf Basis der Programmiersprache R entwickelt. Hierzu wurde ein RStudio Server eingerichtet auf dem das entwickelte Modell hinterlegt wurde. Das Server Front- und Backend wurde mithilfe des Packets Shiny von der Firma RStudio entwickelt. Die Anwender geben signifikante Prädiktoren ihrer Patienten in die Web Applikation ein. Auf Basis der eingegebenen Prädiktoren ist die Web Applikation in der Lage, auf Basis des

entwickelten Modells, eine Vorhersage über das Risiko auf einen Intensivaufenthalt zu machen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographie

Der Datensatz des Charité Comprehensive Cancer Centers umfasste 4880 Patienten, die mit einem Kopf-/Halskarzinom in der Charité behandelt wurden. 148 dieser Patienten wurden mit einer totalen Laryngektomie bei einem Plattenepithelkarzinom des Larynx behandelt und genügten hiermit den Einschlusskriterien der Studie.

Die Zusammenfassung der Demographie wird in Tabelle 1 wiedergegeben[35].

Tabelle 1: Demographie der Studienpopulation aus Koenen et al.[36].

<b>Charakteristiken</b>	<b>Gesamt n = 148</b>
<b>Weiblich</b>	23 (16%)
<b>Männlich</b>	125 (84%)
<b>Mittleres Alter in Jahren</b>	64 (STD: 10)
<b>T 4a/b</b>	78 (53%)
<b>T 3 oder geringer</b>	70 (47%)
<b>N-Status</b>	
- N0	99 (67%)
- N1	14 (9%)
- N2b	14 (9%)
- N2c	18 (12%)
- N3b	1 (1%)
- Keine Angabe	2 (1%)
<b>Bisherige Therapie:</b>	
- Strahlentherapie (RT)	21 (14%)
- Chirurgie	34 (23%)
- Strahlentherapie + Chirurgie	12 (8%)
- Keine	81 (55%)
<b>Adjuvante Therapie (RT, Chemotherapie or Kombination)</b>	
- Ja	63 (43%)
- Nein	84 (57%)
- Fehlende Angabe	1 (1%)
<b>R-Status</b>	
- R0	99 (67%)
- Close margin	29 (20%)
- R1	20 (14%)
<b>ASA Status</b>	

- ASA 1	2 (1%)
- ASA 2	62 (42%)
- ASA 3	69 (47%)
- ASA 4	2 (1%)
- Fehlende Angaben	13 (9%)
<b>Lokalisation</b>	
- Hypopharynx	23 (16%)
- Larynx	125 (84%)
<b>Differentiationsgrad</b>	
- G1	7 (5%)
- G2	96 (65%)
- G3	44 (30%)
<b>Durchschnittliche Interventionszeit (Minuten)</b>	353 (STD: 114)
<b>Durchschnittlicher BMI</b>	25 (STD 4)
<b>Durchschnittlicher CCI</b>	4,8 (Range: 2-10, STD: 1.7 )
<b>Rekonstruktion erfolgt</b>	
- Ja	21 (14%)
- Nein	127 (86%)

Die Mehrheit der Patienten war männlichen Geschlechts (n=125) und hatten ein primäres Larynxkarzinom (n=125). Der durchschnittliche BMI betrug 25 kg/m<sup>2</sup> und der durchschnittliche CCI 4.8 Punkte (Spannweite 2-10). Das meistvorkommende Tumorstadium war T4a/b mit 78 Patienten, die 53% der Studienpopulation ausmachten. Die Mehrheit der Patienten (n=99) hatten einen N=0 Status des zervikalen Halses, das heißt es erfolgten keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen. Weiterhin zeigte die histopathologischen Untersuchung postoperativ eine R0 Resektion in 99 Fällen (67%). Eine Strahlentherapie war vor der Operation in 21 Fällen (14%) vorangegangen und eine operative Therapie in 34 Fällen (23%). Eine Kombination von Strahlentherapie und Chirurgie war in 12 Fällen (8%) bereits durchgeführt worden. 81 Patienten (55%) der Studienpopulation haben vorab keine Therapie erhalten.

Die durchschnittliche Operationszeit betrug 353 Minuten (STD: 114 Minuten). Eine Rekonstruktion wurde in 21 Fällen (14%) durchgeführt.

Adjuvant erfolgte eine Strahlentherapie, Chemotherapie oder eine Kombination aus

beiden in 63 Fällen (43%).

### 3.2. Postoperative Komplikationen

Der Datensatz zeigte eine CDC Grad V Komplikation nach Myokardinfarkt, der nach einer fulminanten Lungenarterienembolie aufgetreten war. Insgesamt traten 21 (14.2%) CDC grad IV Komplikationen auf. Hiervon waren 17 auf eine kardiopulmonale Erkrankung zurückzuführen inklusive zwei Patienten die eine Sepsis entwickelt hatten. In der Gruppe der Patienten mit einer Grad IV - Komplikation entwickelten zwei Patienten eine postoperative Blutung und weitere zwei eine pharyngokutane Fistel, die intensivmedizinisch betreut werden musste. 27 Patienten entwickelten eine Grad III - Komplikation, hiervon die meisten (n=8) durch einer pharyngokutane Fistel. Weitere 26 Patienten (17.5%) entwickelten grad I Komplikationen und ebenfalls 26 Patienten eine grad II Komplikation.

Tabelle 2: Übersicht über Art und Anzahl der postoperative Komplikationen, aufgetreten in der gesamten untersuchten Studienpopulation ab mittlerem Ausprägungsgrad (CDC Grad III) aufgeteilt in mittlere und höhergradige Komplikationen (CDC Grad IV) aus Koenen et al.[36]

Komplikationskategorie	CDC Grad III	CDC Grad IV
Pharyngokutane Fistel	8	2
Tracheoösophageale Fistel	2	0
Blutung	3	2
Chylusfistel	1	0
Dystelektase	1	0
Lokale Wundinfektion	1	0
Einsetzen einer PICC Line	1	0
Sepsis	0	2
Lungenarterienembolie	0	2
Kardiovaskuläre Instabilität	0	4
Myokardinfarkt	0	2
Akute periphäre Verschlusskrankheit	0	1
Pneumonie	0	4
Zerebrovaskulärer Insult	0	2

### 3.3. Statistische Modelle: Erste Identifikation von Risikogruppen

In der univariaten Analyse zeigten zwei Variablen einen signifikanten p-Wert, dies waren der CCI (Chancenverhältnis (Odds-ratio): 1.907) und ob eine Rekonstruktion durchgeführt worden war (Odds-ratio: 3.733). Alle anderen Variablen erreichten keine statistische Signifikanz, wobei die vorangegangene Strahlentherapie eine Odds-ratio von 2.2 erreichte (siehe Abbildung 1 und Tabelle 3).

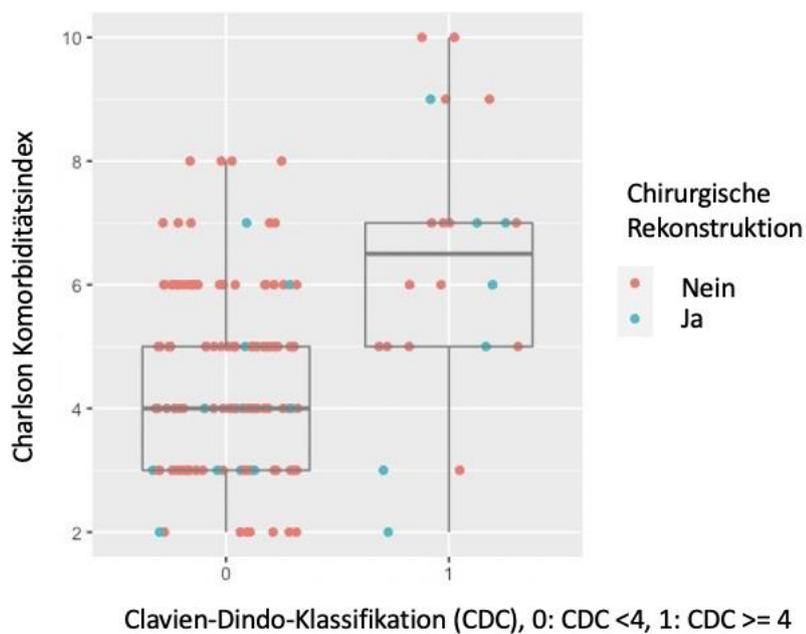


Abb. 1: Darstellung der Patienten aufgeteilt in schwere (CDC  $\geq 4$ ) und geringergradige Komplikationen (CDC < 4) auf der X-Achse mit Schweregrad der Vorerkrankung auf der Y-Achse. Patienten bei denen eine Rekonstruktion durchgeführt wurde sind grün markiert, die übrigen rot. Ein Boxplot mit Mittelwert und unteren Quartilen des CCI in der jeweiligen Gruppe wurde mit eingefügt. Um die Übersichtlichkeit zu erhöhen wurden die einzelnen Punkte nach dem Zufallsprinzip auf der X-Achse gestreut. Patienten, bei denen eine hochgradige Komplikation festgestellt wurde hatten einen höheren Mittelwert (6.36 versus 4) im CCI. Dies galt auch für die Gruppe von Patienten, bei denen eine chirurgische Rekonstruktion durchgeführt wurde (5.57 versus 3.5).

Tabelle 3: Alle Ergebnisse der untersuchten Variablen der univariaten logistischen Regression aus Koenen et al[36]. Signifikanz wurde erreicht beim CCI und ob eine Rekonstruktion stattgefunden hat mit Chancenverhältnissen (Odds ratio) von 1.907 bzw. 3.733.

<b>Variable</b>	<b>Komplikationen CDC <math>\geq</math> 4 Odds Chancenverhältnis (95% CI)</b>	<b>p-Wert</b>
CCI	1.907 (1.403-2.593)	<0.0001
Chirurgie	0.997 (0.377-2.636)	0.995
Geschlecht	0.799 (0.244-2.622)	0.711
Vorangegangene Strahlentherapie	2.198 (0.833-5.797)	0.112
BMI	1.009 (0.896-1.137)	0.879
Operationsdauer	1.003 (0.999-1.006)	0.187
Rekonstruktion	3.733 (1.30-10.725)	0.014
Alter	1.039(0.992-1.087)	0.105
ASA	0.000	0.999
Vorliegen eines Rezidivs	0.548(0.220-1.365)	0.196

#### 3.4. Statistische Modelle: Analyse der zwei Hauptparameter

In der multivariaten logistischen Regression wurden der CCI und die Rekonstruktion als einzige signifikanten Prädiktoren in der univariaten Analyse mitgenommen. Hier zeigten sich beide statistisch signifikant mit einem Chancenverhältnis (Odds-ratio) von respektive 2.0 und 5.8 (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Signifikante Prädiktoren der univariaten Analyse, ausgewertet mittels multivariater logistischer Regression aus Koenen et al.[36]. Beide untersuchten Parameter aus der univariaten Analyse waren weiterhin signifikant mit Chancenverhältnissen (Odds-ratio) von 2.002 und 5.782.

<b>Variable</b>	<b>Komplikationene CDC <math>\geq</math> 4 Odds Chancenverhältnis (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
CCI	2.002 (1.452-2.760)	<0.001
Reconstruction	5.782 (1.656-20.187)	0.006

### 3.5. Vergleich der Modelle

Im Vergleich der Modelle aus der Analyse erreichen alle Modelle, auf Basis des Datensatzes, AUC Werte von über 0.7. Das Model auf Basis des AdaBoost Algorithmus erreichte einen Wert von 0.769 und wurde dementsprechend für die weitere Analyse ausgewählt.

### 3.6. Anwendung des AdaBoost-Algorithmus auf den vollständigen Datensatz

Das AdaBoost Modell wurde auf den vollständigen Datensatz angewendet um eine Vorhersage über das Auftreten von Komplikationen zu generieren. Aus den Vorhersagen des Modells wurde eine Vierfeldertafel generiert. Das Modell war in der Lage sieben CDC  $\geq 4$  Komplikationen korrekt vorherzusagen (richtig positiv/true positive). Weiterhin wurden 125 Personen korrekt der Gruppe der Patienten zugeordnet, die keine Komplikation erleiden (richtig negativ / true negative). 15 Patienten erlitten eine Komplikation, die nicht korrekt vorhergesagt wurde (falsch negativ / false negative) und bei einem Patienten wurde fälschlicherweise eine Komplikation vorhergesagt ohne das eine eingetreten war (falsch positiv / false positive). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 veranschaulicht mittels einer Vierfeldertafel. Aus den Daten ergab sich eine Genauigkeit von 89.19%, eine Sensitivität von 32%, sowie eine Spezifität von 99%. Weiterhin konnte ein positiver Vorhersagewert von 88% und ein negativer Vorhersagewert von 89% kalkuliert werden.

Tabelle 5: Vierfeldertafel, die auf Basis des AdaBoost Modells erstellt wurde aus Koenen et al.[36] Eine korrekte Vorhersage von hochgradigen Komplikationen (CDC  $\geq 4$ ) erfolgte in 7 Fällen (richtig positiv), während 125 Personen korrekt der Gruppe zugeordnet wurden, die keine Komplikation erleiden (richtig negativ). Insgesamt 16 Patienten wurden falsch klassifiziert, hiervon wurden 15 Patienten falsch negativ und 1 Patient falsch positiv klassifiziert.

	Referenz	CDC $\geq 4$	CDC $< 4$
Vorhersage			
CDC $< 4$		15	125
CDC $\geq 4$		7	1

### 3.7. Web-Applikation

Das AdaBoost Modell wurde als Basis für die Web Applikation verwendet. Die signifikanten Prädiktoren CCI und Rekonstruktion können vom Anwender angegeben werden um vorherzusagen ob es zu einer Komplikation kommt. Der CCI wurde verkürzt auf 0-16 Punkte, da eine höhere Punktzahl sehr selten ist und klinisch in keiner Relevanz im Zusammenhang mit unserem Modell steht, da bereits ab niedrigeren Werten Patienten in die Hochrisikokategorie fallen. Über einen Schieberegler kann ein CCI Wert angegeben werden und über eine Dropdown-Liste kann ausgewählt werden ob eine Rekonstruktion durchgeführt werden soll. Abbildungen 2-4 zeigen beispielhaft die Web-Applikation mit den repräsentativen Eingaben.

**Laryngectomy complications prediction**

CCI-Score (up to 16 of 37):

0 9 16

Please indicate whether reconstruction was performed

No

Risk of complication requiring intensive care treatment: Yes

Abb 2: Beispielhafte Vorhersage von postoperativen Komplikationen nach durchgeführter Laryngektomie bei einem, vom Benutzer mittels Schieberegler selektierten CCI Wertes von 9. Eine chirurgische Rekonstruktion wurde in diesem beispielhaften Fall nicht im Dropdown Menü ausgewählt. In diesem Fall ergibt sich ein erhöhtes Risiko auf einen Intensivpflichtigen Aufenthalt, der in einem Textfeld auf der rechten Seite der Applikation visualisiert wird. Die Berechnung des Risikos erfolgt auf Basis des auf dem AdaBoost Algorithmus basierenden Modells.

## Laryngectomy complications prediction



CCI-Score (up to 16 of 37):

0 7 16

0 2 4 6 8 10 12 14 16

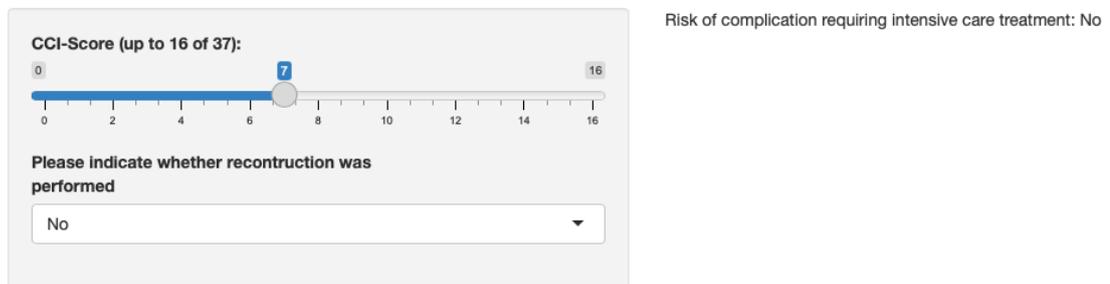
Please indicate whether reconstruction was performed

Yes

Risk of complication requiring intensive care treatment: Yes

Abb 3: Beispielhafte Vorhersage von postoperativen Komplikationen nach durchgeführter Laryngektomie bei einem, vom Benutzer mittels Schieberegler selektierten CCI Wertes von 7. Eine chirurgische Rekonstruktion wurde in diesem beispielhaften Fall im Dropdown Menü ausgewählt. In diesem Fall ergibt sich ein erhöhtes Risiko auf einen Intensivpflichtigen Aufenthalt, der in einem Textfeld auf der rechten Seite der Applikation visualisiert wird. Die Berechnung des Risikos erfolgt auf Basis des auf dem AdaBoost Algorithmus basierenden Modells.

## Laryngectomy complications prediction



CCI-Score (up to 16 of 37):

0 7 16

0 2 4 6 8 10 12 14 16

Please indicate whether reconstruction was performed

No

Risk of complication requiring intensive care treatment: No

Abb 4: Beispielhafte Vorhersage von postoperativen Komplikationen nach durchgeführter Laryngektomie bei einem, vom Benutzer mittels Schieberegler selektierten CCI Wertes von 7. Eine chirurgische Rekonstruktion wurde in diesem beispielhaften Fall nicht im Dropdown Menü ausgewählt. In diesem Fall ergibt sich kein erhöhtes Risiko auf einen Intensivpflichtigen Aufenthalt, der in einem Textfeld auf der rechten Seite der Applikation visualisiert wird. Die Berechnung des Risikos erfolgt auf Basis des auf dem AdaBoost Algorithmus basierenden Modells.

#### 4. Diskussion

Durch die zunehmend standardisierten Prozesse in der Klassifikation von perioperativen Parametern, wie z.B. durch die Clavien-Dindo Klassifikation, gelingt es eine höhere Vergleichbarkeit zu erzeugen. Durch eine erhöhte Generalisierbarkeit wird die Aussagekraft von klinischen Studien erweitert. Diese Beobachtung wurde in vorangegangene Studien in verschiedenen chirurgischen Bereichen, wie auch in der Kopf- und Halschirurgie[37,38] bestätigt. Während in vorherigen Studien Risikofaktoren für Kopf- und Halskarzinome bestimmt wurden, ist die Gruppe derer, die diese nach CDC Klassifizieren gering. Der Fokus auf die totale Laryngektomie wurde gewählt, da es sich hierbei um eine international hochstandardisierte Operation handelt bei der eine hohe Generalisierbarkeit zu erwarten ist[39].

Maschinelles Lernen etabliert sich zunehmend in der präklinischen und klinischen Forschung und Anwendung[40]. Auf die ersten Hochphasen in der Anwendung von ML folgten kurzzeitige Phasen mit einem deutlichen Rückgang in Forschung und Anwendung [41]. Mittlerweile gibt es Anzeichen, dass es eine Breite von Anwendungen geben wird, die im klinischen Alltag bestehen bleiben. Dies ist die Folge von politischen Vorgaben, der breiteren Verfügbarkeit von Rechenleistung durch Cloud Computing, größerer Datensätze und frei verfügbarem Wissen im Bereich der künstlichen Intelligenz[42]. Um eine moderne Medizin zu ermöglichen, müssen Daten generiert werden, die sich durch ihre Zuverlässigkeit in der Erhebung und Verarbeitung hervorheben. Das entwickelte Modell ist auf die Anforderungen der HNO-Chirurgie zugeschnitten und berücksichtigt die individuelle Patientenpopulation unserer Kliniken. Weiterhin haben wir die Möglichkeit genutzt unsere Ergebnisse in einer Web Applikation wiederzugeben um unserem Personal die Möglichkeit zu geben die Ergebnisse im klinischen Alltag umzusetzen, ohne selbst auf komplizierte Berechnungen zurückgreifen zu müssen.

In der Klassifikation von Komplikationen lag der Fokus unserer Studie auf schweren postoperativen Komplikationen, die nicht mehr durch routinemaßnahmen beherrschbar waren. Dies waren in der Regel Aufenthalte auf Intensivstationen, sowie ein Todesfall. Dieser Fokus wurde gewählt um an Bedürfnisse im klinischen Alltag anzuknüpfen. Da die

Mehrheit unserer Patienten routinemäßig auf der Intensivstation überwacht werden, ist es sinnvoll Patienten zu selektieren, die keine Überwachung benötigen um Kosten zu reduzieren ohne Patienten einem erhöhten Risiko auszusetzen.

Zwei der verschiedenen untersuchten Risikofaktoren eigneten sich als signifikante Prädiktoren für postoperative Komplikationen. Dies waren zum einen der Charlson Comorbidity Index und die Tatsache ob eine Rekonstruktion durchgeführt wurde. Eine Erhöhung des CCI Wertes um einen Punkt in einer Spannweite von 1-10 erhöhte das Risiko auf eine Komplikation um das Zwei-fache. Sobald eine Rekonstruktion stattgefunden hatte, erhöhte sich das Risiko um das 5.8-fache. Die Risikofaktoren lassen sich relativ einfach im klinischen Alltag anwenden, da es sich bei dem CCI um ein weit verbreitete und Lizenzfreie verfügbare Anwendung handelt, die z.B. über eine Web Applikation aufgerufen werden kann. In weiteren Studien wurden der CCI, wie auch der Frailty Index bereits als Prädiktoren für postoperative Komplikationen ausgewertet [38,39,43,44]. In der beschriebenen Studie wurde der CCI anstatt des Frailty Index verwendet, da die Parameter besser zu den in der ePA gesammelten Daten passten. Die Gruppe der Patienten, die eine Rekonstruktion erhielt war mit 21 Fällen verhältnismäßig klein. Dennoch wurde eine statistische Signifikanz erreicht, die unseres Erachtens ausreichend war, um klinische Vorhersagen treffen zu können. Während die Teams, die rekonstruktive Prozeduren ausführten meist erfahrener waren, hatten die Patienten oft größere Tumore, sowie mit einer größeren Wahrscheinlichkeit eine Salvage Operation. Dies kann ein Grund für das deutlich erhöhte Risiko einer Komplikation sein.

In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Aussagen bezüglich eines erhöhten Risikos auf postoperative Komplikationen getroffen bei Patienten mit einem höheren Lebensalter. Während es in einzelnen Studien Hinweise auf ein erhöhtes Risiko auf postoperative Komplikationen gibt[37], wird dies von anderen nicht unterstützt[38,45]. Unsere Studie schließt sich der Mehrheit der vorangegangenen Studien, das sich das Risiko mit höherem Alter nicht erhöht.

Eine präoperative Strahlentherapie kann ein Risikofaktor für postoperative

Komplikationen sein[46]. In unserer Studie zeigt sich in der univariaten Analyse eine erhöhte Odds-ratio von 2.2. Dieser Trend war jedoch nicht statistisch signifikant. Hierdurch können wir diese Aussage nicht bestätigen. Da es sich jedoch um eine relativ kleine Gruppe von Patienten handelte besteht die Möglichkeit das eine Studie mit einer größeren Population an vorab bestrahlten Patienten zu einer anderen Aussage kommt.

Das Modell, das in unserer Studie entwickelt wurde, basiert auf dem AdaBoost Algorithmus. Dieser beruht auf einem Entscheidungsbaumverfahren bei dem schwach lernende Variablen verstärkt werden können. Unsere Ergebnisse mit diesem Modell waren etwas besser als eine einfache logistische Regression und wir konnten einen AUC Wert von 0.77 erreichen. Unseres Wissens nach ist bisher kein Modell entwickelt worden das primär Komplikationen nach einer totalen Laryngektomie vorhersagt. Insgesamt konnten mit unserem Modell 89.19% der Fälle korrekt vorhergesagt werden, ein Wert der klinische Vorhersagen ermöglicht.

Dadurch, dass das Modell in der Programmiersprache R entwickelt und in einem Objekt hinterlegt werden konnte, waren wir in der Lage eine Web Applikation zu entwickeln. Hierdurch kann das Risiko der potentiellen ITS - Pflichtigkeit in einer einfach zugänglichen Weise berechnet werden (Abbildungen 2 - 4).

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv alle Patienten untersucht, bei denen zwischen 2010 - 2018 eine totale Laryngektomie an den Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurden.

Bei der totalen Laryngektomie handelt es sich um eine der größten und zeitintensivsten Eingriffe im HNO-Bereich. Insgesamt wurden 148 Patienten identifiziert bei denen der Eingriff aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Larynx durchgeführt worden ist. Risikofaktoren für Komplikationen sind hinreichend erforscht worden. Weiterhin gibt es verschiedene Modelle zur Einschätzung von präoperativen Risikofaktoren in chirurgischen Fächern.

Jedoch ist unklar ob bestehende Modelle zur Risikoeinschätzung für postoperative Komplikationen ausreichend sind für Operationen in der HNO-Heilkunde.

Weiterhin besteht aktuell kein Konsensus über die Klassifikation von postoperativen Komplikationen. In andere chirurgischen Fächern wird zunehmend die Clavien-Dindo Klassifikation verwendet, die sich jedoch in der HNO-Heilkunde bisher nicht durchsetzen konnte.

In der vorliegenden Studie zeigten zwei Risikofaktoren statistische Signifikanz in der univariaten und multivariaten Analyse, der Charlson Comorbidity Index (Chancenverhältnis: 2.002) und ob eine chirurgische Rekonstruktion durchgeführt wurde (Chancenverhältnis 5.782). Beim CCI handelt es sich um einen Index der Komorbiditäten misst und eine Punktzahl von 0 bis 33 Punkten berechnet.

Auf Basis der beiden signifikanten Prädiktoren wurden verschiedene Algorithmen trainiert um postoperative Komplikationen vorherzusagen. In der Auswertung zeigte das AdaBoost Modell, ein Algorithmus der auf einem Entscheidungsbaumverfahren beruht, das beste Ergebnis, mit einer AUC von 0.77 und einer Genauigkeit von 89.19%.

Die Resultate der vorliegenden Studie wurden in einer Web-Applikation verarbeitet, die es erlaubt die signifikanten Prädiktoren von Patienten einzupflegen und zu visualisieren. Auf Basis unseres Modells, zeigt die Web-Applikation ob ein erhöhtes Risiko auf

postoperative Komplikationen, ein Aufenthalt auf der Intensivstation oder Tod bestehen.

Die durchgeführte Studie trägt weiter zum Verständnis des Beitrags von präoperativen Risikofaktoren für postoperative Komplikationen in der HNO-Heilkunde bei. Unsere Untersuchungen zeigten, dass es möglich ist auf Basis von diesen Parametern ML Modelle zu entwickeln, die Komplikationen vorhersagen können.

## 6. Literatur

1. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(1):60–72. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1715715>
2. Bray F, Ren J, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132:1133–1145.
3. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: A global perspective on epidemiology and prognosis. Vol. 18, *Anticancer research*. 1997. 4779–4786 p.
4. Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Lee Y-CA, Zhang Z-F, Yu G-P, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Schantz S, Rudnai P, Purdue MP, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Michaluart Pedro J, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wünsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsague X, de Carvalho MB, Cadoni G, Boccia S, Brennan P, Boffetta P, Olshan AF. Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2013 Sep 1;178(5):679–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt029>
5. Campisi G, Panzarella V, Giuliani M, Lajolo C, Di Fede O, Falaschini S, Di Liberto C, Scully C, Lo Muzio L. Human papillomavirus: its identity and controversial role in oral oncogenesis, premalignant and malignant lesions (review). *Int J Oncol* [Internet]. 2007;30(4):813–23. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=17332919](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17332919)
6. Sauvaget C, Cancela MDC. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. 2011;(c):633–41.
7. Perez-Ordoñez B, Beauchemin M, Jordan RCK. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pathol* [Internet]. 2006 May 1;59(5):445 LP – 453. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/59/5/445.abstract>
8. Gillison M, Koch W, Shah K. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: Are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol* [Internet]. 1999;11(3):191–9. Available from:

- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1999173691>
9. Yang D, Shi Y, Tang Y, Yin H, Guo Y, Wen S, Wang B, An C, Wu Y, Gao W. Effect of HPV Infection on the Occurrence and Development of Laryngeal Cancer: A Review. *J Cancer* [Internet]. 2019 Jul 23;10(19):4455–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31528209>
  10. Amin M, Edge S, Greene F. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer; 2017.
  11. Petcu LG, Sasaki CT. Laryngeal anatomy and physiology. *Clin Chest Med* [Internet]. 1991 Sep;12(3):415—423. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1934945>
  12. Kutta H, Knipping S, Claassen H, Paulsen F. Update Larynx: funktionelle Anatomie unter klinischen Gesichtspunkten. *HNO* [Internet]. 2007;55(8):661–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00106-007-1557-1>
  13. Kramp B, Dommerich S. Kanülen und Stimmprothesen TT - Tracheostomy Cannulas and Voice Protheses. *Laryngorhinotologie*. 2009;88(S 01):S95–118.
  14. Hoffmann TK. Total Laryngectomy—Still Cutting-Edge? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(6). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/6/1405>
  15. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Kapsreiter M, Zenk J, Velegrakis GA, Iro H. Management of locally advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2014 Jan 28;43(1):4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909348/>
  16. Tang Z, Gong J, Wang Y, Li Z, He Y, Liu Y-X, Zhou X. Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(21):1–6.
  17. Yeh DH, Sahovaler A, Fung K. Reconstruction after salvage laryngectomy. *Oral Oncol* [Internet]. 2017;75:22–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837517303160>
  18. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee D-J, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Nov 27;349(22):2091–8. Available from:

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031317>
19. Hänsel T, Arens P, Dommerich S. Supraklavikulärer Insellappen. *Laryngorhinootologie*. 2020;99(10):680–1.
  20. van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DHF, Buter J, Eerenstein SEJ, Leemans CR. Salvage laryngectomy: Oncological and functional outcome. *Oral Oncol* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2018 Oct 17];47(4):296–301. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837511000509>
  21. Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, Boyle J, Wong R, Lee N, Pfister DG, Shaha A, Shah J. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer*. 2005;103(10):2073–81.
  22. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13.
  23. Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2019;19(1):64. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0681-4>
  24. Chang M, Canseco JA, Nicholson KJ, Patel N, Vaccaro AR. The Role of Machine Learning in Spine Surgery: The Future Is Now [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in Surgery*. 2020. p. 54. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fsurg.2020.00054>
  25. Lu S, Yan M, Li C, Yan C, Zhu Z, Lu W. Machine-learning-assisted prediction of surgical outcomes in patients undergoing gastrectomy. *Chinese J Cancer Res* [Internet]. 2019;31(5):797–805. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-020-06084-7>
  26. Locatello LG, Comini LV, Bettioli A, Vannacci A, Spinelli G, Mannelli G. A model to predict postoperative complications for otorhinolaryngology and maxillofacial surgery procedures in elderly patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 Dec 3;277(12):3459–67. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-020-06084-7>
  27. Merath K, Hyer JM, Mehta R, Farooq A, Bagante F, Sahara K, Tsilimigras DI, Beal E, Paredes AZ, Wu L, Ejaz A, Pawlik TM. Use of Machine Learning for Prediction of Patient Risk of Postoperative Complications After Liver, Pancreatic, and Colorectal

- Surgery. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2020 Aug 5;24(8):1843–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-019-04338-2>
28. Xiong H, Lin P, Yu J-G, Ye J, Xiao L, Tao Y, Jiang Z, Lin W, Liu M, Xu J, Hu W, Lu Y, Liu H, Li Y, Zheng Y, Yang H. Computer-aided diagnosis of laryngeal cancer via deep learning based on laryngoscopic images. *EBioMedicine* [Internet]. 2019 Oct;48:92–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396419305973>
  29. Chinnery T, Arifin A, Tay KY, Leung A, Nichols AC, Palma DA, Mattonen SA, Lang P. Utilizing Artificial Intelligence for Head and Neck Cancer Outcomes Prediction From Imaging. *Can Assoc Radiol J* [Internet]. 2021;72(1):73–85. Available from: <https://doi.org/10.1177/0846537120942134>
  30. Liu GS, Zhu MH, Kim J, Raphael P, Applegate BE, Oghalai JS. ELHnet: a convolutional neural network for classifying cochlear endolymphatic hydrops imaged with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2017 Oct;8(10):4579–94.
  31. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 Jan;40(5):373–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021968187901718>
  32. Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Software*; Vol 1, Issue 5 [Internet]. 2008; Available from: <https://www.jstatsoft.org/v028/i05>
  33. Yuan GX, Ho CH, Lin CJ. An improved GLMNET for l1-regularized logistic regression. *J Mach Learn Res*. 2012;13:1999–2030.
  34. Schapire RE. A brief introduction to boosting. *IJCAI Int Jt Conf Artif Intell*. 1999;2(5):1401–6.
  35. Koenen L, Arens P, Olze H, Dommerich S. Classifying and Predicting Surgical Complications After Laryngectomy: A Novel Approach to Diagnosing and Treating Patients. *Ear, Nose Throat J* [Internet]. 2021;0(0). Available from: <https://doi.org/10.1177/01455613211029749>
  36. Koenen L, Strebinger T, Vater J, Olze H, Stölzel K. Die flexibel endoskopische Nasopharyngoskopie beim infektiösen Patienten. *Laryngorhinootologie* [Internet]. 2020 Nov 27;99(11):770–1. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1215-6104>
  37. Teymoortash A, Bohne F, Kissing L, Daniel H, Kurt B, Wilhelm T, Halmos GB, Hoch S.

- Oncological and surgical outcome of total laryngectomy in combination with neck dissection in the elderly. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2016 Jul;273(7):1825–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-016-3970-0>
38. Peters TTA, van Dijk BAC, Roodenburg JLN, van der Laan BFAM, Halmos GB. Relation Between Age, Comorbidity, and Complications in Patients Undergoing Major Surgery for Head and Neck Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014;21(3):963–70. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3375-x>
  39. Abt NB, Richmon JD, Koch WM, Eisele DW, Agrawal N. Assessment of the Predictive Value of the Modified Frailty Index for Clavien-Dindo Grade IV Critical Care Complications in Major Head and Neck Cancer Operations. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2016 Jul 1;142(7):658–64. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.0707>
  40. Crowson MG, Ranisau J, Eskander A, Babier A, Xu B, Kahmke RR, Chen JM, Chan TCY. A contemporary review of machine learning in otolaryngology–head and neck surgery. *Laryngoscope* [Internet]. 2020 Jan;130(1):45–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.27850>
  41. Haenlein M, Kaplan A. A Brief History of Artificial Intelligence: On the Past, Present, and Future of Artificial Intelligence. *Calif Manage Rev* [Internet]. 2019;61(4):5–14. Available from: <https://doi.org/10.1177/0008125619864925>
  42. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, Wang Y, Dong Q, Shen H, Wang Y. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 2017;2(4):230–43. Available from: <https://svn.bmj.com/content/2/4/230>
  43. Farhat JS, Velanovich V, Falvo AJ, Horst HM, Swartz A, Patton JHJ, Rubinfeld IS. Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2012;72(6). Available from: [https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2012/06000/Are\\_the\\_frail\\_destined\\_to\\_fail\\_\\_Frailty\\_index\\_as.14.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2012/06000/Are_the_frail_destined_to_fail__Frailty_index_as.14.aspx)
  44. Adams P, Ghanem T, Stachler R, Hall F, Velanovich V, Rubinfeld I. Frailty as a Predictor of Morbidity and Mortality in Inpatient Head and Neck Surgery. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2013 Aug 1;139(8):783–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.3969>
  45. Lagier A, Mimouni-Benabu O, Baumstarck K, Boulogne O, Michel J, Benabu D, Dessi P,

- Giovanni A, Fakhry N. The influence of age on postoperative complications after total laryngectomy or pharyngolaryngectomy. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2014;40(2):202–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.09.010>
46. Klozar J, Cada Z, Koslabova E. Complications of total laryngectomy in the era of chemoradiation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2012 Jan;269(1):289–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1598-7>

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lukas Könen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Classifying and predicting surgical complications after laryngectomy using machine learning, Klassifikation und Vorhersage von chirurgischen Komplikationen nach Laryngektomie mithilfe maschinellen lernens, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen

Lukas Könen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Koenen L**, Arens P, Olze H, Dommerich S. Classifying and Predicting Surgical Complications After Laryngectomy: A Novel Approach to Diagnosing and Treating Patients. Ear, Nose Throat J [Internet]. 2021;0(0).

- Ich habe die retrospektive Datenerhebung auf der die Erkenntnisse beruhen durchgeführt. Die Demographie der untersuchten Studienpopulation ist hierzu in Tabelle 1 und 2 der Publikation wiedergegeben. Vorab ist durch mich die Konzeption und Erstellung des Ethikantrages erfolgt. Die Daten sind von mir statistisch mithilfe von der Software SPSS analysiert worden. Aus den Resultaten der statistischen Tests sind die Tabellen 3 und 4 entstanden. Auf Basis der statistischen Tests wurden die signifikanten Variablen von mir ausgewählt und ein Modell entwickelt das Komplikationen vorhersagt. Dies wurde von mir in der Programmiersprache R entwickelt. Die Resultate der Vorhersage wurden von mir in Tabelle 5 wiedergegeben. Der Text der Publikation wurde initial von mir verfasst und dann in Rücksprache mit den Mitautoren an einzelnen Stellen angepasst. Weiterhin wurde der Artikel von mir in elektronischer Form bei dem Journal eingereicht und die Korrekturen, die gewünscht waren von mir vorgenommen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Journal Summary List

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2019 Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: "OTORHINOLARYNGOLOGY" Selected Category  
 Scheme: WoS  
 Gesamtanzahl: 42 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	3,492	3.848	0.012300
2	HEARING RESEARCH	11,072	3.693	0.012480
3	EAR AND HEARING	6,719	3.129	0.007240
4	RHINOLOGY	2,608	3.019	0.002710
5	JOURNAL OF VESTIBULAR RESEARCH-EQUILIBRIUM & ORIENTATION	1,305	2.816	0.001640
6	JARO-JOURNAL OF THE ASSOCIATION FOR RESEARCH IN OTOLARYNGOLOGY	2,462	2.760	0.003260
7	International Forum of Allergy & Rhinology	2,999	2.611	0.007000
8	DYSPHAGIA	3,786	2.591	0.003960
9	HEAD AND NECK-JOURNAL FOR THE SCIENCES AND SPECIALTIES OF THE HEAD AND NECK	12,365	2.538	0.017880
10	LARYNGOSCOPE	23,866	2.465	0.025750
11	OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY	14,236	2.341	0.016510
12	Trends in Hearing	647	2.244	0.002390
13	CLINICAL OTOLARYNGOLOGY	3,509	2.197	0.004950
14	Clinical and Experimental Otorhinolaryngology	828	1.979	0.001500
15	American Journal of Rhinology & Allergy	3,439	1.943	0.003520
16	JOURNAL OF VOICE	5,641	1.903	0.004690
17	Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,099	1.852	0.002680
18	INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY	3,791	1.832	0.005250

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
19	EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY	8,542	1.809	0.014980
20	OTOLARYNGOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA	2,802	1.791	0.003060
21	OTOLOGY & NEUROTOLOGY	8,817	1.712	0.011860
22	Journal of the American Academy of Audiology	2,568	1.657	0.002270
23	Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery	2,172	1.607	0.002450
24	American Journal of Audiology	1,036	1.558	0.001730
25	AUDIOLOGY AND NEURO-OTOLOGY	2,134	1.549	0.002360
26	Acta Otorhinolaryngologica Italica	1,640	1.510	0.001820
27	AURIS NASUS LARYNX	2,394	1.436	0.003280
28	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	1,733	1.405	0.002050
29	ANNALS OF OTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY	6,931	1.284	0.004060
30	AMERICAN JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY	2,865	1.267	0.003750
31	INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY	8,247	1.241	0.010180
32	ACTA OTOLARYNGOLOGICA	6,999	1.157	0.004910
33	European Annals of Otorhinolaryngology-Head and Neck Diseases	896	1.105	0.001880
34	JOURNAL OF LARYNGOLOGY AND OTOLOGY	5,791	1.098	0.004840
35	ORL-Journal for Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery	373	1.080	0.000750
36	HNO	1,164	1.000	0.001080
37	LARYNGO-RHINO-OTOLOGIE	838	0.972	0.000560
38	ENT-EAR NOSE & THROAT JOURNAL	1,623	0.859	0.001080

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "OTORHINOLARYNGOLOGY"



# Classifying and Predicting Surgical Complications After Laryngectomy: A Novel Approach to Diagnosing and Treating Patients

Ear, Nose & Throat Journal  
1-7  
© The Author(s) 2021  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/01455613211029749  
journals.sagepub.com/home/ear

Lukas Koenen, MD<sup>1</sup> , Philipp Arens, MD<sup>1</sup>, Heidi Olze, MD, PhD<sup>1</sup>,  
and Steffen Dommerich, MD<sup>1</sup>

## Abstract

**Objectives:** The total laryngectomy is one of the most standardized major surgical procedures in otolaryngology. Several studies have proposed the Clavien-Dindo classification (CDC) as a solution to classifying postoperative complications into 5 grades from less severe to severe. Yet more data on classifying larger patient populations undergoing major otolaryngologic surgery according to the CDC are needed. Predicting postoperative complications in clinical practice is often subject to generalized clinical scoring systems with uncertain predictive abilities for otolaryngologic surgery. Machine learning offers methods to predict postoperative complications based on data obtained prior to surgery. **Methods:** We included all patients (N = 148) who underwent a total laryngectomy after diagnosis of squamous cell carcinoma at our institution. A univariate and multivariate logistic regression analysis of multiple complex risk factors was performed, and patients were grouped into severe postoperative complications (CDC  $\geq$  4) and less severe complications. Four different commonly used machine learning algorithms were trained on the dataset. The best model was selected to predict postoperative complications on the complete dataset. **Results:** Univariate analysis showed that the most significant predictors for postoperative complications were the Charlson Comorbidity Index (CCI) and whether reconstruction was performed intraoperatively. A multivariate analysis showed that the CCI and reconstruction remained significant. The commonly used AdaBoost algorithm achieved the highest area under the curve with 0.77 with high positive and negative predictive values in subsequent analysis. **Conclusions:** This study shows that postoperative complications can be classified according to the CDC with the CCI being a useful screening tool to predict patients at risk for postoperative complications. We provide evidence that could help identify single patients at risk for complications and customize treatment accordingly which could finally lead to a custom approach for every patient. We also suggest that there is no increase in complications with patients of higher age.

## Keywords

total laryngectomy, machine learning, postoperative complications, artificial intelligence, Clavien-Dindo classification

## Introduction

Head and neck cancers are the seventh most common malignant tumors globally.<sup>1</sup> The majority of head and neck cancers are squamous cell carcinomas, and the global incidence of all subtypes of head and neck cancers has been growing in recent years.<sup>2</sup> The risk factors for all subtypes of head and neck cancers are well established, with tobacco and alcohol use, as well as certain subtypes of the human papillomavirus, being the most important.<sup>3,4</sup> Regional differences in the incidence of

<sup>1</sup> Department of Otolaryngology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

Received: May 04, 2021; revised: June 08, 2021; accepted: June 15, 2021

### Corresponding Author:

Lukas Koenen, MD, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Otolaryngology Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.  
Email: lukas.koenen@charite.de



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

different subtypes of head and neck cancers exist, which seem to be related to differences in the occurrence of preventable riskfactors.<sup>5,6</sup>

The larynx is anatomically subdivided into 3 different structures: supraglottic, glottic, and infraglottic.<sup>7</sup> Total laryngectomy is the treatment of choice for locally advanced laryngeal cancer in which a surgical resection seems possible. Organ preservation approaches are available, yet they seem to be less effective in achieving disease-free survival.<sup>8</sup> Although laryngeal cancers are ranked 18th of the most prevalent cancers worldwide,<sup>1</sup> the morbidity of treatment is significant and surgical decision-making challenging, inherent to the often invasive nature and the involvement of surrounding anatomic structures.<sup>9</sup>

The workload for head and neck surgeons is substantial and will increase due to the aging population of the western civilization.<sup>10</sup> Therefore, with increasing cost pressure in the health care system, the reduction in postoperative complications is also essential importance. Comorbidities leading to a higher risk for specific complications in otolaryngologic surgical procedures have been analyzed sufficiently.<sup>11-14</sup> Several studies show what types of complications to expect after total laryngectomy as either first treatment or as salvage operation.<sup>15-17</sup> Common complications are pharyngocutaneous fistulas, postoperative bleeding, and insufficiency of the voice prosthesis. Complications and complication rates are not described uniformly in the literature. There is a lack of comparability of studies, for example, to identify and characterize groups with a higher risk of complication. Therefore, studies are needed to prepare the data in a standardized way.

The Clavien-Dindo classification (CDC) is a method to uniformly classify surgical complications in a way that is internationally recognized. It has been established as leading method for classifying postoperative complications in recent years.<sup>17,18</sup>

Predicting postoperative complications is often based on established clinical tools and expert opinion. The most commonly used scoring systems generalize and neglect the variety of surgical disciplines, as well as the variety in surgeries within a discipline. Machine learning is a subfield of artificial intelligence and has been reintroduced in recent years as a method to make predictions based on the characteristics of individual patient groups in various clinical settings.<sup>19-21</sup> A variety of machine learning algorithms has been proposed, yet the choice of the best algorithm is usually highly dependent on the patient characteristics in the dataset.

Our study aims at analyzing known comorbidities for complications after total laryngectomy by grading them according to the CDC. We hope that linking the risk factors to a uniform grading system and predicting postoperative complications using machine learning will ultimately lead to better identification of high-risk patients and to a more patient-tailored approach in choosing the right treatment.

## Patients and Methods

### Patients

All patients who underwent a total laryngectomy at our institution, a large university medical center, between January 01, 2010, and December 31, 2018, were included. We are one of the largest tertiary referral hospitals in central Europe. Data were obtained from the Comprehensive Cancer Center (CCC) from all 3 hospital locations. Approval by the Ethical Commission was granted before the start of the data collection (EA1/059/19). The analysis was performed retrospectively. Patients with histology other than squamous cell carcinoma were excluded.

### Clinical Variables

All clinical data were obtained through the electronic health records (EHRs) in the hospital. The EHR started a comprehensive data collection as of 2010. Therefore, making it the starting point for our study. Collected data included sex, age, tumor localization, tumor differentiation (well, moderate, poor), TNM staging system, R-status, body mass index (BMI), American Society of Anesthesiologists (ASA) classification, information about previous therapy methods (including preirradiation), and history of tumor recurrence. The surgical report was reviewed for the length of procedure and whether intraoperative reconstruction was performed with tissue transfer methods. Information about adjuvant treatment was obtained by screening the physician letters written at discharge and additionally by reviewing the report of the CCC. Visits to our outpatient department were screened as well. All postoperative complications with procedure-specific complications occurring within 30 days after procedure were included.

### Perioperative Procedures

Laryngectomy was performed according to current standards with the removal of the hyoid bone and the infrahyoid muscles. Two suction drains were inserted at the end of the surgery. Routine perioperative antibiotic prophylaxis with ampicillin/sulbactam or cefuroxime and metronidazole was given until 7 to 10 days postoperatively. During surgery, a nasogastric tube was inserted and remained there for 7 to 10 days. After removal of the nasogastric tube, a feeding test was performed, a visual check for pharyngoesophageal insufficiency was done. The following day, blood tests to assess whether surgical site infection or mediastinitis would develop were performed.

After surgery, the patient remained in the intensive care unit (ICU) for 24 hours except when the surgeon decided against postoperative ICU surveillance. Standard of care included anticoagulation with low-molecular-weight heparins after surgery for the duration of the stay of the patient. Blood samples for CRP, small blood count, and creatinine were obtained every other day.

Reconstruction was performed after decision was made by either the local CCC or the consultant head and neck surgeon.

Choice of reconstructive procedure was with performing by the surgeon. Reconstruction is performed when substantial defects due to big tumors are expected or patients deemed to be high risk sustaining postoperative complications. Jejunal interpositional grafting is performed in rare cases in which large segments of the esophagus needed to be removed surgically by our team.

### Comorbidity

Comorbidity was assessed by using the Charlson Comorbidity Index (CCI),<sup>22</sup> which is clinically validated and acquires information about preoperative conditions. A score between 0 and 33 gives an estimation of the 10-year survival prognosis of a patient. The system has been proposed in 2004 and is progressively implemented into clinical practice.<sup>23</sup>

Complications were graded according to the CDC with scores between I (any deviation from the normal postoperative course) and V (death of a patient). Patients with CDC IV or higher were those with severe postoperative complications in need of treatment in the ICU. All other patients either had no complications or minor to moderate deviations from clinical practice. The aim of this study is to analyze whether certain risk factors and comorbidity scores make patients more prone to develop a severe postoperative complication (CDC  $\geq$  IV) and to build a machine learning model predicting these uniformly classified high-grade complications.

### Statistical Analysis and Development of Machine Learning Algorithm

Baseline values were analyzed by descriptive statistics or absolute numbers with percentage points and standard deviation where applicable. Univariate binary logistic regression analysis of the different variables was performed. Significant results of the univariate analysis were used for multivariate analysis. All results were analyzed by making use of the statistical software package SPSS Version 25. Significant results of the analysis were used to build a machine learning model to predict postoperative complications. We made use of the graphic user interface to the R Programming language, RStudio (Version 1.2.5042). Data were split into different training and testing datasets using 5-fold cross-validation, and a reusable train control object for all models was built using the caret package to ensure all models were build based on the same training and testing data. Four different machine learning models, 2 logistic regression models (generalized linear model (glm) for binary outcomes and glmnet) and 2 tree-based models (AdaBoost and gradient boosting machine) were compared based on the area under the curve (AUC). No custom tuning of the models was performed as the tuning parameters embedded in the models were deemed sufficient. The best model was fitted onto the complete dataset to obtain sensitivity, specificity, positive, and negative predictive values.

**Table 1.** Demographics of the Study Population.

Characteristics	Total (n = 148)
Female	23 (16%)
Male	125 (84%)
Mean age (in years)	64 (STD: 10)
T 4a/b	78 (53%)
T 3 or less	70 (47%)
N-Status	
N0	99 (67%)
N1	14 (9%)
N2b	14 (9%)
N2c	18 (12)
N3b	1 (1%)
Missing	2 (1%)
Previous therapy:	
Radiotherapy (RT)	21 (14%)
Surgery	34 (23%)
Radiotherapy + Surgery	12 (8%)
None	81 (55%)
Adjuvant treatment (RT, chemotherapy or combination)	
Yes	63 (43%)
No	84 (57%)
Missing	1 (1%)
R-status	
R0	99 (67%)
Close margin	29 (20%)
R1	20 (14%)
ASA status	
ASA 1	2 (1%)
ASA 2	62 (42%)
ASA 3	69 (47%)
ASA 4	2 (1%)
Missing	13 (9%)
Location	
Hypopharynx	23 (16%)
Larynx	125 (84%)
Grade of differentiation	
G1	7 (5%)
G2	96 (65%)
G3	44 (30%)
Mean intervention duration (minutes)	353 (STD: 114)
Mean BMI	25 (STD 4)
Mean CCI	4,8 (Range: 2-10, STD: 1.7)
Reconstruction	
Yes	21 (14%)
No	127 (86%)

Abbreviations: BMI, body mass index; CCI, Charlson Comorbidity Index.

## Results

### Demographics

In total, 4880 new patients with head and neck cancer were treated between January 01, 2010, and December 31, 2018, at the Charité – Universitätsmedizin Berlin. Of these, 850 had newly diagnosed laryngeal SCC; 148 of the 850 patients with laryngeal SCC were treated with total laryngectomy.

All demographics of patients included are listed in Table 1. Most patients were male with a mean age of 64 years. The most

**Table 2.** Complications During the First 30 Days After TL for All Patients With CDC  $\geq 3$ .

Complication category	CDC grade III	CDC grade IV
Pharyngocutaneous fistula	8	2
Tracheoesophageal fistula	2	0
Bleeding	3	2
Chylous fistula	1	0
Dystelectasis	1	0
Local wound infection	1	0
PICC line insertion	1	0
Sepsis	0	2
Pulmonary embolism	0	2
Cardiovascular instability	0	4
Myocardial infarction	0	2
Acute peripheral vascular disease	0	1
Pneumonia	0	4
Stroke	0	2

Abbreviation: CDC, Clavien-Dindo classification.

common tumor grade was T4a and occurred in the larynx. The majority of patients did not have a lymph node metastasis at pathological examination. The majority of patients were ASA stage 2 and 3 with 62 and 69, respectively, while the mean CCI score was 4.8. Reconstruction using pedicled flaps or free tissue transfer was performed in 21 cases. Used flaps were pectoralis major flap (11 cases), free radial forearm flap (4 cases), supraclavicular artery island flap (1 case), jejunal graft interposition after esophagectomy (2 cases), and local tissue transfer (4 cases). In some cases, 2 flaps were used, each flap was counted separately.

Patients receiving reconstruction were more likely to have had previous radiotherapy with 12 (57%) cases, compared to 22 (17%) cases in the group of patients without reconstruction. Also, patients receiving reconstructing were slightly more likely to have a T4 carcinoma with 12 (57%) cases compared to 65 (51%) cases.

#### Perioperative Parameters

The mean intervention duration was 353 minutes (STD: 114) and the mean length of stay was 16.8 days (STD: 10.3; Table 1).

#### Complications

One (0.7%) patient died after surgery due to myocardial infarction after fulminant lung artery embolism. In total, there were 48 (28%) grade III and IV complications, 21 (14.2%) CDC grade IV complications, 26 (17.5%) were grade I complications, and another 26 (17.5%) were grade II complications (Table 2).

#### Univariate Logistic Regression

The univariate analysis showed that the CCI and reconstruction after laryngectomy to be predictors of postoperative

**Table 3.** Univariate Logistic Regression With Estimation of an Odds Ratio for All Patients With Serious Adverse Events CDC  $\geq 4$ .

Variable	Complications CDC $\geq 4$ , Odds ratio (95% CI)	P value
CCI	1.907 (1.403-2.593)	<.0001
Surgery	0.997 (0.377-2.636)	.995
Sex	0.799 (0.244-2.622)	.711
Prior radiotherapy	2.198 (0.833-5.797)	.112
BMI	1.009 (0.896-1.137)	.879
Operation time	1.003 (0.999-1.006)	.187
Reconstruction	3.733 (1.30-10.725)	.014
Age	1.039 (0.992-1.087)	.105
ASA	0.000	.999
Recurrence	0.548 (0.220-1.365)	.196

Abbreviations: BMI, body mass index; CCI, Charlson Comorbidity Index; CDC, Clavien-Dindo classification.

**Table 4.** Multivariate Logistic Regression of Significant Risk Factors in Univariate Analysis With Estimation of an Odds Ratio for Serious Adverse Events (CDC  $\geq 4$ ).

Variable	Complications CDC $\geq 4$ , Odds ratio (95% CI)	P value
CCI	2.002 (1.452-2.760)	<.001
Reconstruction	5.782 (1.656-20.187)	.006

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CDC, Clavien-Dindo classification.

complications with odds ratios of 1.907 and 3.733, respectively. Previous surgery and radiotherapy, a certain sex, the BMI, operation time, age, and recurrence did not achieve significance (Table 3).

#### Multivariate Logistic Regression

Multivariate analysis showed a significantly increased risk of high-grade complications (CDC score  $\geq 4$ ) with increasing CCI scores resulting in an odds ratio of 2.002. Surgical reconstruction of tissue defects also led to a significant increase in CDC  $\geq 4$  complications with an odds ratio of 5.782 albeit in a small patient sample of 21 patients (Table 4).

#### Model Comparison

All models had good predictive properties with an AUC above 0.7. The 2 models with the highest AUC were AdaBoost (0.769) and glmnet (0.766). Accordingly, the AdaBoost model with the highest AUC was chosen for further analysis on the dataset.

#### The Adaboost Model

Fitting the AdaBoost model on the complete dataset yielded an accuracy of 89%, with a sensitivity of 32% and a specificity of 99%. A positive predictive value of 88% and a negative

**Table 5.** Confusion Matrix of the Results of the Adaboost Model After Prediction on the Complete Dataset With 148 Patients.

prediction \ Reference	Reference	
	CDC $\geq$ 4	CDC < 4
CDC < 4	15	125
CDC $\geq$ 4	7	1

Abbreviation: CDC, Clavien-Dindo classification.

predictive value of 89% were found. Accordingly, our model was able to predict 7 complications correctly (Table 5). This is one person more correctly classified than by the logistic regression model in our SPSS output; 125 persons were correctly classified as sustaining no complications. A total of 16 persons were wrongly classified resulting in an overall accuracy score of 89.19%. In the logistic regression model, sensitivity was lower due to the fact that only 6 patients were correctly classified as sustaining a complication in contrast to the 7 correctly predicted complications of AdaBoost algorithm.

## Discussion

After years of using the CDC for postoperative complications in other surgical fields, it has emerged as a method to uniformly classify postoperative complications in an internationally accepted way.<sup>18</sup> Although previous studies have researched the association between risk factors and postoperative complications, the total number of patients included have been less or the studies focused their assessment on different risk factors.<sup>17,24,25</sup>

Although minor complications can be managed by routine care, major complications need to be addressed differently. A thorough screening process might help to identify patients prone to postoperative complications, which may help caregivers to focus more on certain patients.

Of the different risk factors analyzed, the CCI and whether reconstruction was performed were significant. Every point of increase in the CCI led to a 1.9-fold increase in the risk of having a CDC IV or higher complication. As the CCI is already in routine use, it is an easy-to-implement scoring system. Ten-year survival is estimated by an incremental score for each comorbidity. Recent studies have used the CCI as well as the modified frailty index to assess comorbidity.<sup>17,25</sup> We find the CCI best suited because of an easy scoring system that is readily available on many online sources. Also, the modified frailty index, which is used in other studies, often assesses similar conditions as the CCI with a comparable scoring system.<sup>25-27</sup>

Patients who underwent a reconstructive procedure with tissue transfer showed a markedly increase in severe postoperative complications. Albeit this group was relatively small the results achieved significance. Although the teams that performed these types of surgery are usually more experienced, patients who received a reconstruction often had more extensive tumors and more often received salvage surgery, therefore, having a higher risk of developing complications.

There has been conflicting research about the implication of doing surgery on patients of higher age. Our study did not seem to support the hypothesis that increasing age leads to the occurrence of more postoperative complications, which is supported by some studies,<sup>17</sup> yet disputed by others.<sup>24,28</sup> Radiotherapy, which has been a well-known risk factor for postoperative complications, did not achieve significance.<sup>29</sup> This may be partly due to the relatively small study size with 33 (22%) patients who underwent the previous radiotherapy, since an odds ratio of almost 2.2 suggests an increased risk for complications yet not achieving statistical significance.

Machine learning has reemerged in recent years due to the change in digital infrastructure, the availability of digital clinical data, and the number of skilled personnel. Numerous applications in machine learning in the clinical setting have emerged in various clinical specialties, otolaryngology being one of them. Our research shows that machine learning has not been applied to predict postoperative complications in a patient group solely undergoing a laryngectomy to date. The algorithms developed using machine learning have good predictive abilities with an AUC of 0.77 in patients of this subset, even in the presence of a relatively small sample size. The model deployed showed a slightly higher sensitivity than binary logistic regression on the dataset.

## Conclusion

Adverse events in modern hospital services occur on a daily basis. The CDC is an opportunity to assess postoperative complications uniformly among surgical specialties worldwide. A uniform approach will lead to higher comparability, which can ultimately contribute to an improvement in the quality of care. Our study shows that a reasonable estimate of postoperative complications can be made using machine learning algorithms. Bigger databases covering various surgeries are needed in order to train more elaborate models and integrate them into the clinical workflow.

## Authors' Note

German Society for Otolaryngology (DGHNO), Summer 2020. Joint European Congress on Head and Neck Oncology (ECHNO) and the International Congress on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology, Summer 2021 (Abstract accepted in 2020 and due to COVID moved to 2021).

## Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité – Universitätsmedizin Berlin.

## ORCID iDs

Lukas Koenen  <https://orcid.org/0000-0002-3331-5434>Steffen Dommerich  <https://orcid.org/0000-0001-7769-0634>

## References

- Bray F, Ren J, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-1145. doi:10.1002/ijc.27711
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524-548. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688
- Campisi G, Panzarella V, Giuliani M, et al. Human papillomavirus: its identity and controversial role in oral oncogenesis, premalignant and malignant lesions (review). *Int J Oncol*. 2007;30(4):813-823.
- Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):679-690. doi:10.1093/aje/kwt029
- Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res*. 1998;18(6B):4779-4786.
- Jurkiewicz D, Dzaman K, Rapiejko P. Laryngeal cancer risk factors. *Pol Merkur Lekarski*. 2006;21(121):94-98.
- Petcu LG, Sasaki CT. Laryngeal anatomy and physiology. *Clin Chest Med*. 1991;12(3):415-423.
- Tang Z, Gong J, Wang Y, et al. Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(21):1-6.
- Rosenthal DI, Mohamed ASR, Weber RS, et al. Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a three decades survey. *Cancer*. 2015;121(10):1608-1619. doi:10.1002/cncr.29241
- Bhattacharyya N. The increasing workload in head and neck surgery: an epidemiologic analysis. *Laryngoscope*. 2011;121(1):111-115. doi:10.1002/lary.21193
- Erdag MA, Arslanoglu S, Onal K, Songu M, Tuyulu AO. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: multivariate analysis of risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(1):173-179. doi:10.1007/s00405-012-2111-7
- Sakai A, Okami K, Sugimoto R, et al. Multivariate analysis of wound complications after surgery for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2011;73(2):100-104. doi:10.1159/000323832
- Beynon RA, Lang S, Schimansky S, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2018;143(5):1114-1127. doi:10.1002/ijc.31416
- Daneshi N, Fararouei M, Mohammadianpanah M, Zare-Bandamiri M, Parvin S, Dianatinasab M. Effects of different treatment strategies and tumor stage on survival of patients with advanced laryngeal carcinoma: a 15-year cohort study. *J Cancer Epidemiol*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/9678097
- van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, et al. Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome. *Oral Oncol*. 2011;47(4):296-301. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.02.002
- Ganly I, Patel S, Matsuo J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer*. 2005;103(10):2073-2081. doi:10.1002/cncr.20974
- Teymoortash A, Bohne F, Kissing L, et al. Oncological and surgical outcome of total laryngectomy in combination with neck dissection in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(7):1825-1833. doi:10.1007/s00405-016-3970-0
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- Lu S, Yan M, Li C, Yan C, Zhu Z, Lu W. Machine-learning-assisted prediction of surgical outcomes in patients undergoing gastrectomy. *Chinese J Cancer Res*. 2019;31(5):797-805. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.05.09
- Locatello LG, Comini LV, Bettiol A, Vannacci A, Spinelli G, Mannelli G. A model to predict postoperative complications for otorhinolaryngology and maxillofacial surgery procedures in elderly patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(12):3459-3467. doi:10.1007/s00405-020-06084-7
- Merath K, Hyer JM, Mehta R, et al. Use of machine learning for prediction of patient risk of postoperative complications after liver, pancreatic, and colorectal surgery. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(8):1843-1851. doi:10.1007/s11605-019-04338-2
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-196. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
- Peters TTA, van Dijk BAC, Roodenburg JLN, van der Laan BFAM, Halmos GB. Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):963-970. doi:10.1245/s10434-013-3375-x
- Abt NB, Richmon JD, Koch WM, Eisele DW, Agrawal N. Assessment of the predictive value of the modified frailty index for Clavien-Dindo grade IV critical care complications in major head and neck cancer operations. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2016;142(7):658-664. doi:10.1001/jamaoto.2016.0707
- Farhat JS, Velanovich V, Falvo AJ, et al. Are the frail destined to fail? frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(6):1526-1530

27. Adams P, Ghanem T, Stachler R, Hall F, Velanovich V, Rubinfeld I. Frailty as a predictor of morbidity and mortality in inpatient head and neck surgery. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2013; 139(8):783-789. doi:10.1001/jamaoto.2013.3969
28. Lagier A, Mimouni-Benabu O, Baumstarck K, et al. The influence of age on postoperative complications after total laryngectomy or pharyngolaryngectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(2):202-207. doi:10.1016/j.ejso.2013.09.010
29. Klozar J, Cada Z, Koslabova E. Complications of total laryngectomy in the era of chemoradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(1):289-293. doi:10.1007/s00405-011-1598-7

## Curriculum Vitae – Lukas Könen

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## Publikationsliste

### Abstracts and Conference Papers:

- **Könen LW**, Arens P, Olze H, Dommerich S. P-135 Predicting surgical complications categorized according to the Clavien-Dindo Classification in patients undergoing laryngectomy using a machine learning approach. Oral Oncol [Internet]. 2021;118:7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136883752100422X>
- **Könen L**, Arens P, Olze H, Dommerich S. Postoperative Complications after total Laryngectomy: An Analysis of 148 Patients. Laryngorhinootologie. 2020;99(S 02)
- Föhr L and **Koenen L**. A mobile health application for follow-up treatment of primary cosed wounds in an outpatient setting. Catharinahospital Science Day. 07.04.2017

### Pubmed indexed articles:

- **Koenen L**, Strebinger T, Vater J, Olze H, Stölzel K. Die flexibel endoskopische Nasopharyngoskopie beim infektiösen Patienten. Laryngorhinootologie [Internet]. 2020 Nov 27;99(11):770–1. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1215-6104>. Impact Factor: 0.972
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. J Intern Med. 2020 Sep;288(3):335–44. Impact Factor: 8.989
- **Koenen L**, Arens P, Olze H, Dommerich S. Classifying and Predicting Surgical Complications After Laryngectomy: A Novel Approach to Diagnosing and Treating Patients. Ear, Nose Throat J [Internet]. 2021;0(0). Available from: <https://doi.org/10.1177/01455613211029749>. Impact Factor: 1.697
- **Koenen L**, Elbelt U, Olze H, Zappe S, Dommerich S. Granulomatosis with polyangiitis in a patient with polydipsia, facial nerve paralysis, and severe otologic complaints: a case report and review of the literature. J Med Case Rep [Internet]. 2022 Dec 28;16(1):291. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-022-03492-7> . Impact Factor: 0.885

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich möchte mich bei meiner Frau Theresa Meier bedanken, die mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen und produktiven Gesprächen begleitet hat und die mir meine Tochter Mila geschenkt hat.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Herr Dr. Dommerich und Frau Prof. Dr. Olze für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.