

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR
MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. TORSTEN E. REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Prognose und Lebensqualität nach partieller Maxillektomie bei Patienten mit
einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers*

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stefan Matthias Mielcarek

2018

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR
MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. TORSTEN E. REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Prognose und Lebensqualität nach partieller Maxillektomie bei Patienten mit
einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers*

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stefan Matthias Mielcarek

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Tobias Ettl

2. Berichterstatter: PD Dr. Sebastian Geis

Mündliches Prüfungsdatum: 24.09.2018

Gewidmet

meiner Frau

meiner Tochter

1	Einleitung.....	1
2	Literatur.....	2
2.1	Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	2
2.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	2
2.1.2	Pathogenese und Risikofaktoren.....	2
2.1.3	TNM-Klassifikation der Mundhöhlenkarzinome.....	3
2.1.4	Prognose.....	5
2.2	Therapie des Plattenepithelkarzinoms.....	6
2.2.1	Chirurgische Therapie.....	6
2.2.1.1	<i>Operative Tumorentfernung</i>	<i>6</i>
2.2.1.2	<i>Chirurgie der Halslymphknoten.....</i>	<i>9</i>
2.2.2	Radiotherapie.....	14
2.2.3	Chemotherapie.....	16
2.3	Lebensqualität.....	16
3	Fragestellung	17
4	Material und Methoden.....	18
4.1	Tumorzentrum Regensburg.....	18
4.2	Patientenkollektiv.....	18
4.3	Studiencharakteristika.....	18
4.4	Die Fragebögen	19
4.4.1	EORTC QLQ-C30.....	19
4.4.2	EORTC-QLQ-H&N35.....	23
4.4.3	Fragebogen Plattenepithelkarzinome Oberkiefer	26
4.4.4	Statistische Auswertung der Fragebögen.....	28
4.4.5	Fehlende Antworten	29
4.4.6	Statistisches Vorgehen	29
5	Ergebnisse.....	30
5.1	Alters- und Geschlechterverteilung.....	30
5.2	Lokalisation.....	30
5.3	Klinisch-pathologische Parameter.....	31
5.4	Grading.....	33
5.5	UICC-Stadienverteilung	34
5.6	Rezidivhäufigkeit	35
5.7	Lymphgefäßinvasion.....	35
5.8	Veneninvasion	36
5.9	Therapieformen.....	36
5.10	Einteilung der Defekte nach James S. Brown	37

5.11	Verteilung der Defektdeckungen	38
5.12	Komplikation – Lappenverlust.....	40
5.13	Defektdeckung in Korrelation mit T-Stadium und Defektklassen nach Brown	41
5.14	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	42
5.14.1	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidives.....	43
5.14.2	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der T-Klassifikation	44
5.14.3	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der N-Klassifikation	45
5.14.4	Überlebenszeiten in Abhängigkeit der M-Klassifikation.....	46
5.14.5	Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Lokalisation	46
5.14.6	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Therapie	47
5.15	Deskriptive Beschreibung der Lebensqualität	48
5.15.1	Allgemeine krebsspezifische Lebensqualität	48
5.15.2	Kopf-Hals-krebsspezifische Lebensqualität	49
5.16	Varianzanalyse der Lebensqualität.....	51
5.16.1	Analyse der allgemeinen krebsspezifischen Lebensqualität in Abhängigkeit des Rekonstruktionsverfahrens	51
5.16.2	Analyse der Kopf- Hals- krebsspezifischen Lebensqualität in Abhängigkeit des Rekonstruktionsverfahrens	53
5.17	Gruppenstatistik zur Beurteilung der Lebensqualität	55
5.17.1	Schlucken.....	55
5.17.2	Probleme beim Sprechen	56
5.17.3	Probleme mit den Zähnen	57
5.17.4	Mundtrockenheit	58
5.17.5	Klebriger Speichel.....	58
5.17.6	Globaler Gesundheitsstatus	59
5.17.7	Schmerzen	60
6	Diskussion.....	62
6.1	Diskussion der Methodik.....	62
6.2	Diskussion der Ergebnisse	62
6.2.1	Alter und Geschlecht	62
6.2.2	Prognostische Parameter für das onkologische Outcome	63
6.2.2.1	<i>TNM</i>	63
6.2.2.2	<i>Lokalisation</i>	64
6.2.2.3	<i>Therapieform</i>	64
6.2.2.4	<i>Komplikationen der Defektdeckung mittels Rekonstruktion</i>	64
6.2.3	Lebensqualität	65
6.2.3.1	<i>Allgemeine krebsspezifische Lebensqualität anhand des QLQ-C30</i>	65
6.2.3.2	<i>Kopf- Hals- krebsspezifische Lebensqualität anhand des QLQ-H&N35</i>	66
6.2.3.3	<i>Varianzanalyse der Lebensqualität</i>	66

7	Zusammenfassung	70
8	Anhang	71
8.1	Danksagung	71
8.2	Lebenslauf	72
9	Literaturverzeichnis	73

1 Einleitung

Bei der chirurgischen Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich ist die Versorgung von Tumoren im Oberkiefer, Mittelgesicht und der Schädelbasis eine sehr komplexe Herausforderung. Nicht nur hinsichtlich des Krankheitsverlaufs und der Heilung, sondern insbesondere in Bezug auf die beste Rekonstruktion und Rehabilitation von Mund und Gesicht [7].

Resektion, Rekonstruktion und postoperative Radiotherapie können bei solchen Tumoren die Lebensqualität signifikant beeinträchtigen [35, 52].

Der chirurgische Eingriff bedeutet oft die radikale Resektion der Maxilla und benachbarter wichtiger Strukturen und Organe (wie Auge, Nase und andere Weichgewebe im Gesicht und Rachen). Das bringt eine Beeinträchtigung des Erscheinungsbildes mit sich und eine Störung oraler Funktionen wie Sprechen, Schlucken und Kauen. Diese Beeinträchtigungen der Gesichtsästhetik und der oralen Funktionen haben großen Einfluss auf die Lebensqualität. Die Rekonstruktion von Oberkieferdefekten sollte das Ziel haben, Gesichtsdeformitäten gering zu halten, orale Funktionen wiederherzustellen und psychisches Wohlbefinden zu erhalten [23, 38]. Früher wurden Oberkieferdefekte in der Regel mit einem Obturator abgedeckt. Seit den letzten 20 Jahren spielt die Defektrekonstruktion mit freien Gewebetransplantaten eine immer größer werdende Rolle [7]. Die verschiedenen Rekonstruktionsoptionen haben spezifische Indikationen und Vorteile, abhängig von Größe, Stadium, Tumortyp, Lage des Resektionsdefekts, Komorbiditäten und der Prognose des Patienten [24,43]. In vielen Studien zu therapeutischen Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich werden lediglich die Zielvariablen Tumor, Rezidivrate und Überleben näher betrachtet, nicht aber die Patientenzufriedenheit oder die Lebensqualität [12]. Ziel der vorliegenden Untersuchung war deshalb, die Lebensqualität der Patienten in Bezug auf die Art der Defektrekonstruktion während und nach der Tumorthherapie zu beleuchten.

Die Defektrekonstruktion mittels Obturator sollte der Rekonstruktion durch freie, mikrovaskuläre Gewebetransplantate gegenübergestellt werden. Vorteilhaft an der Obturatorversorgung ist die sofortige Wiederherstellung der Kau-, Sprech- und Schluckfunktion ohne weitere Operationen. Die vereinfachte lokale Tumornachsorge stellt einen weiteren Vorteil dar. Nachteilig ist die oftmals insuffiziente Trennung von Mund- und Rachenhöhle und die damit einhergehenden Schwierigkeiten bei der Lautbildung, dem Sprech- und Schluckvorgang. Die Kaufunktion kann durch eine federnde Abstützung des Obturators ebenfalls eingeschränkt sein [26].

2 Literatur

2.1 Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Von allen malignen Tumoren betreffen ca. 5% die Mundhöhle: Innenwange, Vestibulum, nicht keratinisiertes Lippenrot, Mundboden, vordere 2/3 der Zunge, Vorderfläche des Weichgaumens, harter Gaumen, Alveolarfortsatz und retromolares Dreieck (ca. 10.000 Neuerkrankungen/Jahr in der BRD) [64]. Es sind mehr Männer betroffen (7.500/Jahr), aber die Zahl der Frauen nimmt zu. Das Mundhöhlenkarzinom steht an 7. Stelle aller bösartigen Tumoren bei Männern. 95% aller bösartigen Tumoren der Mundhöhle sind Plattenepithelkarzinome. Weltweit steigt die Erkrankungshäufigkeit an, 200.000-350.000 Neuerkrankungen/Jahr beträgt die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms. Bei Männern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter von 55 bis 65 auf, bei Frauen in der Altersspanne zwischen 50 und 75 Jahren. Bei frühem Erkennen sind die Heilungschancen signifikant besser als bei fortgeschrittenen Tumoren, somit spielt die Früherkennung eine wichtige Rolle [64]. Die Kanzerogenese kann durch Spontanmutationen, z.B. des Tumorsuppressorgens P53, ausgelöst werden. Äußeren Einflüssen wie Nikotin- und Alkoholmissbrauch kommt eine große Bedeutung zu. Viele Mundhöhlenkarzinome entstehen aus Vorläuferläsionen oder prämaligen Konditionen wie etwa einer Leukoplakie oder eines Lichen ruber [68].

2.1.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Die Gewebe und Organe eines Organismus entstehen durch Zellteilung und Zelldifferenzierung. Durch ständige Apoptose ist ein kontinuierlicher Ersatz notwendig. Diese gesteuerten Vorgänge sind durch Kontrollmechanismen geregelt, damit unkontrollierte Wachstums- und Differenzierungsvorgänge blockiert werden. Wenn dieses System versagt, können Tumoren entstehen [68]. Die hauptsächlichen Risikofaktoren, die das Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms begünstigen sind chronischer Alkohol- und Tabakabusus. Ein 6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko bringt chronischer Alkohol- oder Tabakmissbrauch mit sich, bei der Kombination beider Risikofaktoren kommt es zur 30-fachen Erhöhung. Weitere Risikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom an der Mundschleimhaut sind chronische Entzündungen an der Schleimhaut, mangelnde Mundhygiene mit Plaques, starke Bakterienbesiedelung [68] und der Nachweis von HPV 16 im Serum [64].

2.1.3 TNM-Klassifikation der Mundhöhlenkarzinome

Die Tumorstadien werden über das TNM-Schema der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) klassifiziert. Dieses System berücksichtigt Größe und Infiltrationsverhalten des Primärtumors (T1 bis T4), lokoregionale Lymphknotenmetastasierung (zunehmend von N0 bis N3) und das Auftreten von Fernmetastasen [68] (Tabelle 1 – 4).

Tabelle 1 T-Klassifikation der Mundhöhlenkarzinome nach UICC

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor bis 2cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2cm, aber bis 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in Nachbarstrukturen, wie die äußere Muskulatur der Zunge (Mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus und styloglossus), die Kieferhöhle oder die Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltriert Processus pterygoideus, Spatium masticatorium oder Schädelbasis oder umschließt die Arteria carotis interna

Tabelle 2 Lymphknotenstatus

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten mehr als 3cm, aber bis 6cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten bis 6cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten bis 6cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten bis 6cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten mehr als 6cm in größter Ausdehnung

Tabelle 3 Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n), kann/können durch die Lokalisation ergänzt werden (z.B. pul für Lunge)

Tabelle 4 Stadieneinteilung der Mundhöhlenkarzinome auf der Grundlage der TNM-Klassifikation

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVa	T4	N0, N1	M0
	T1 – T4	N2	M0
Stadium IVb	T1 – T4	N3	M0
Stadium IVc	T1 – T4	N1 – N3	M1

Das histopathologische Grading beschreibt die Aggressivität eines malignen Tumors. Dabei werden Zellreichtum, Zellpleomorphie, Vorliegen von Nekrosen und Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb des Tumorgewebes betrachtet. Ein Problem dieser Methode ist, dass sich Bereiche innerhalb eines Tumors im Differenzierungsgrad unterscheiden können [68] (Tabelle 5 – 7).

Tabelle 5 Histologisches Grading

Gx	der Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Tabelle 6 Lymphgefäßinvasion

L0	keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

Tabelle 7 Veneninvasion

V0	Veneninvasion nicht erkennbar
V1	Veneninvasion mikroskopisch erkennbar
V2	Veneninvasion makroskopisch erkennbar

2.1.4 Prognose

Die Prognose von Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen ist nach wie vor schlecht, obwohl die Medizin deutliche Fortschritte in der Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen und deren Vorläuferläsionen macht. Frühere Tumorstadien lassen sich meist durch eine R0-Resektion erfolgreich behandeln, dagegen können fortgeschrittene Tumore nur mit multimodalen Therapien bekämpft werden [66]. Bei diesen fortgeschrittenen Tumorstadien, bei denen häufig eine Metastasierung in die Halslymphknoten oder in andere Organe erfolgte oder schon lokal der Kieferknochen oder andere relevante benachbarte Strukturen infiltriert sind, ist die Prognose signifikant schlechter [32]. Bei dem Patientenkollektiv, das im Rahmen des DÖSAK archiviert ist, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei der nicht nach einzelnen Tumorformeln und unterschiedlichen Therapieformen differenziert wird, zurzeit bei 52,4% [68]. Der Halslymphknotenstatus ist der wichtigste Faktor, um eine Aussage über die Prognose treffen zu können [63].

2.2 Therapie des Plattenepithelkarzinoms

Die Behandlung von Kopf- und Halstumoren erfordert zur Einschätzung der Tumorausdehnung zunächst ein ausführliches Staging, eine Kombination aus klinischer Untersuchung und bildgebenden Verfahren. Die Basisdiagnostik beinhaltet einen lokalen Untersuchungsstatus und Palpation des Primärtumors sowie des Halses. Eine Gewebebiopsie des Befundes zur Sicherung der Diagnose ist immer zwingend erforderlich. Bildgebende Untersuchungen sind ein Orthopantomogramm, eine Sonographie des Halses, eine Computertomographie des Halses und gegebenenfalls des Thorax sowie bei entsprechender Fragestellung eine Magnetresonanztomographie. Die Panendoskopie ist ebenfalls Teil des Stagings und dient dem Ausschluss eines Zweitkarzinoms. In der Rezidivdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren ist die Positronenemissionstomographie mittlerweile ein etabliertes Verfahren [32]. Nach den Staginguntersuchungen erfolgt eine interdisziplinäre Konferenz, bestehend aus MKG-Chirurgen, HNO-Ärzten, Radiologen, Strahlentherapeuten, Nuklearmedizinern, Pathologen und Onkologen. Hier wird die patientenspezifische Therapie festgelegt. Der kurative Therapieansatz strebt die Heilung des Patienten an, der palliative Therapieansatz soll eine Überlebensverlängerung bei Aufrechterhaltung der Lebensqualität ermöglichen. Es wird entschieden, ob der Tumor grundsätzlich operabel ist oder eine primäre Alternativtherapie (Bestrahlung oder Chemotherapie) erfordert. Nach chirurgischer Resektion des Tumors erfolgt eine erneute postoperative Tumorkonferenz, in welcher abhängig vom TNM-Stadium eine adjuvante Zusatztherapie in Form einer Radio- oder kombinierten Radiochemotherapie diskutiert wird [68].

2.2.1 Chirurgische Therapie

2.2.1.1 Operative Tumorentfernung

Das chirurgische Verfahren, die Operabilität des Patienten vorausgesetzt, ist die tragende Therapiesäule, oftmals gefolgt von stadienabhängiger adjuvanter Radiotherapie und (Radio-) Chemotherapie. Für die Prognose sind folgende Faktoren entscheidend: die Tumorgroße, der Lymphknotenstatus, der erreichte Sicherheitsabstand und der Resektionsstatus. Somit kommt der Qualität der chirurgischen Resektion eine große Bedeutung zu [21]. Im Vorfeld ist eine gute Planung wichtig, um die nötige Radikalität zu erreichen aber funktionell wichtige Strukturen weitgehend zu schonen. Es gibt verschiedene chirurgische Verfahren. Bezüglich des Primärtumors ist das Ziel, diesen in einem zusammenhängenden Präparat (en bloc) mit einem Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe von mindestens 10 – 15mm in alle Richtungen zu entfernen. Um tumorfreie Ränder zu erreichen hat sich die intraoperative Schnellschnittuntersuchung als Standardverfahren bewährt.

Dabei kann während der Operation, innerhalb von ca. 30min eine histologische Beurteilung der Resektionsränder erhalten werden. Ausgeschlossen sind allerdings knöcherne Resektionsränder, da diese zur Beurteilung zunächst einer Entkalkung bedürfen.

Bei der Tumorresektion im Oberkiefer werden verschiedene Resektionen unterschieden [6]. Die partielle Halbseitenresektion (partielle Maxillektomie) wie in Abbildung 1, 2 und 3 zu sehen, die totale Halbseitenresektion (Hemimaxillektomie), die totale Resektion (Totale Maxillektomie) und die totale Resektion einschließlich Orbitabodenresektion [32]. Wie Abbildung 4 zeigt entstehen bei der chirurgischen Tumorentfernung große Defekte. Somit ist bei der chirurgischen Behandlung die Wiederherstellungschirurgie neben der onkologischen, ablativen Chirurgie ein wesentliches Element. Kleinere Weichgewebsdefekte werden mit lokalen Lappenplastiken gedeckt, größere werden zumeist mit Hilfe von mikrovaskulär-anastomosierten Gewebetransplantaten wiederhergestellt. Diese Rekonstruktion kann entweder zeitgleich mit der Tumorresektion im Rahmen einer Sofortrekonstruktion, nach Erhalt des histopathologischen Befundes als frühe Sekundärrekonstruktion oder nach einem rezidivfreien Zeitraum als Spätrekonstruktion erfolgen [68].

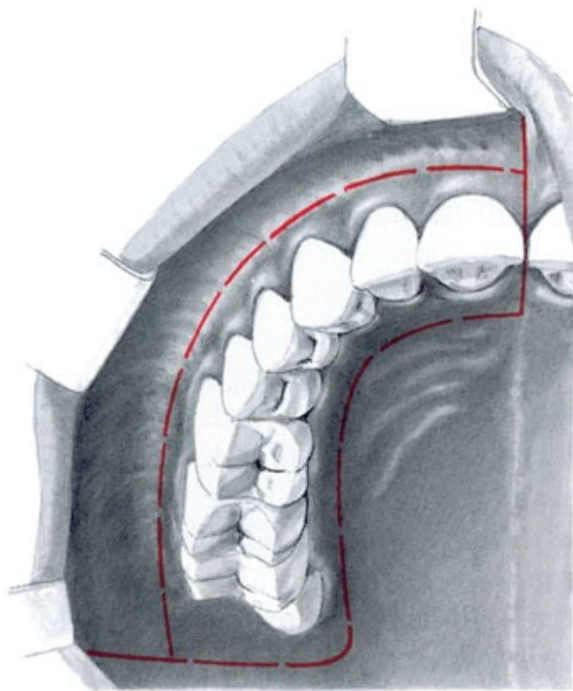


Abbildung 1: Intraorale Schnittführung zur partiellen Oberkieferhalbseitenresektion [32]

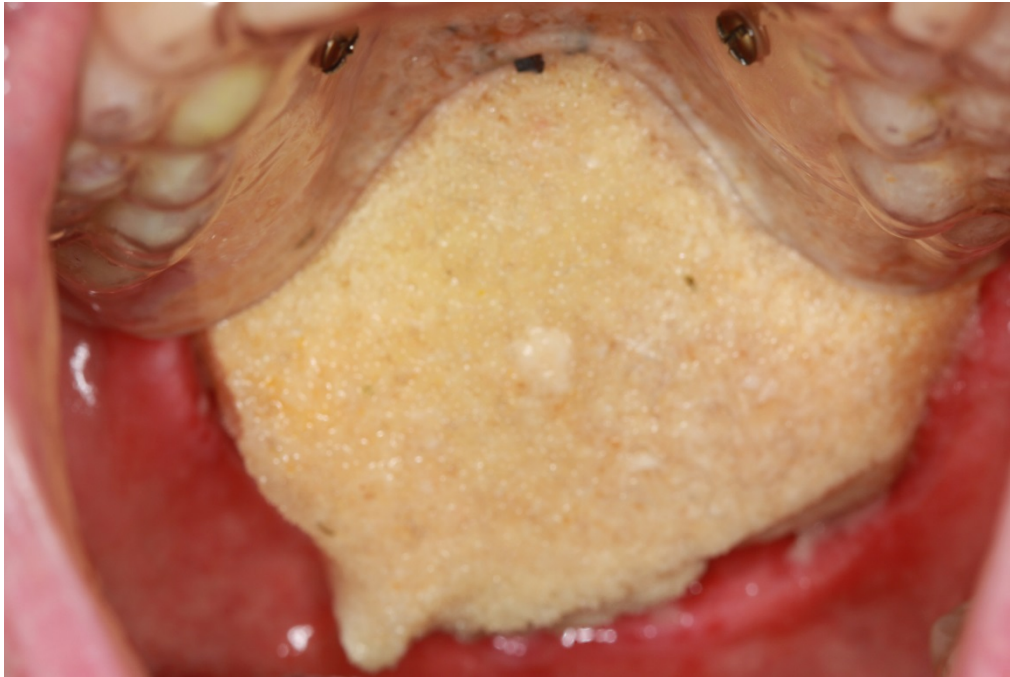


Abbildung 2: Z. n. partieller Maxillektomie, temporärer Verschluss mit Schwamm

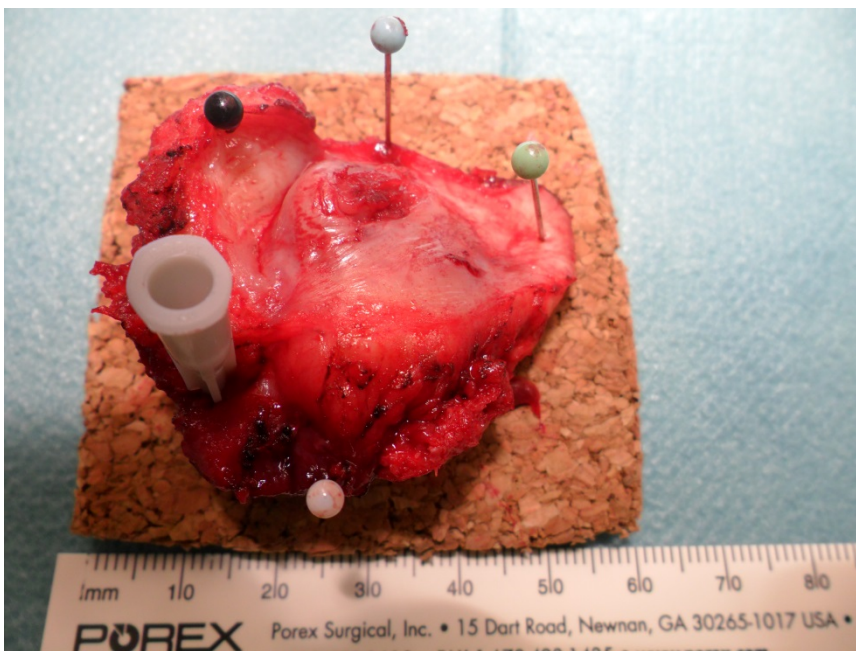


Abbildung 3: Oberkieferteilresektat

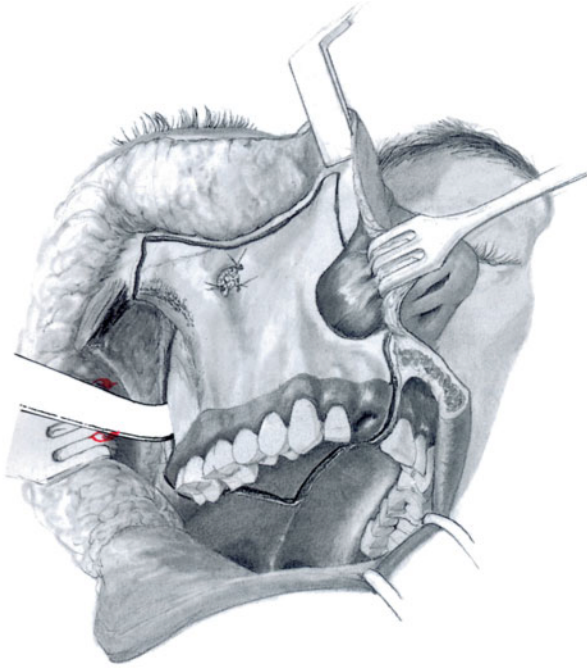


Abbildung 4: Nach der Durchtrennung der knöchernen Verbindungen von Maxilla und Gesichtsschädel lässt sich die Maxilla absprengen [32]

2.2.1.2 Chirurgie der Halslymphknoten

Zur operativen Behandlung eines Mundhöhlenkarzinoms gehört in vielen Fällen auch die Entfernung spezifischer regionärer Lymphknotengruppen. Die Lage des Primärtumors und die Anzahl, Größe und Lage der auffälligen Lymphknoten bestimmen die Art und den Umfang der Lymphknotendisektion. Wichtig ist bei der Entfernung von Lymphknoten, dass ein ausreichend großer Saum perinodalen Fett- und Bindegewebes mitentfernt wird. Eine mikroskopische extrakapsuläre Ausbreitung soll miterfasst werden. Bei Vorliegen eines klinischen N0-Halses wird abhängig von Tumorausdehnung (ab T3) oder/und Aggressivität des Primärtumors (G3, Lymphangiose) eine Entfernung der Lymphknotengruppen empfohlen, die im Metastasierungsfeld des Primärtumors liegen. Das Ziel ist alle relevanten regionären und tiefen Lymphknoten der betroffenen Halsseite vollständig zu entfernen. Überschreitet der Primärtumor z.B. die Mittellinie oder sind ipsilateral Lymphknotenmetastasen bereits vorhanden wird die Neck Dissektion beidseits (bilateral) durchgeführt. Meist findet eine kombinierte Operation aus Entfernung des Primärtumors und der Halslymphknoten statt. Dies kann aber auch zeitversetzt erfolgen, wenn z.B. die endgültige pathologische Untersuchung Ergebnisse liefert, die vorher nicht gesichert waren [32].

2.2.1.2.1 Anatomie des Halses und der regionären Lymphknoten

Der Hals ist in mehrere Räume unterteilt, welche wiederum durch Faszien getrennt sind.

Das Lymphgefäßsystem ist ein Drainagesystem parallel zum Venensystem welches lymphpflichtige Substanzen zurück in den venösen Blutkreislauf transportiert. Die in das Lymphgefäßsystem eingebundenen Lymphknoten werden dem Immunsystem zugeordnet und vermitteln die zelluläre und humorale Abwehr. Sie sind gruppenförmig in Fett eingelagert oder kettenförmig entlang der Blutgefäße angelegt. Es werden regionäre Lymphknoten und Sammellymphknoten unterschieden. Die regionären Lymphknoten bilden die erste Filterstation, sie sind einem Organ oder einer Region zugeordnet. Aus mehreren regionären Lymphknoten fließt die Lymphe in Sammellymphknoten, von diesen weiter über den Truncus jugularis dexter bzw. sinister in das Venensystem.

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen oberflächige und tiefer liegende Lymphknoten im Kopf-Halsbereich.

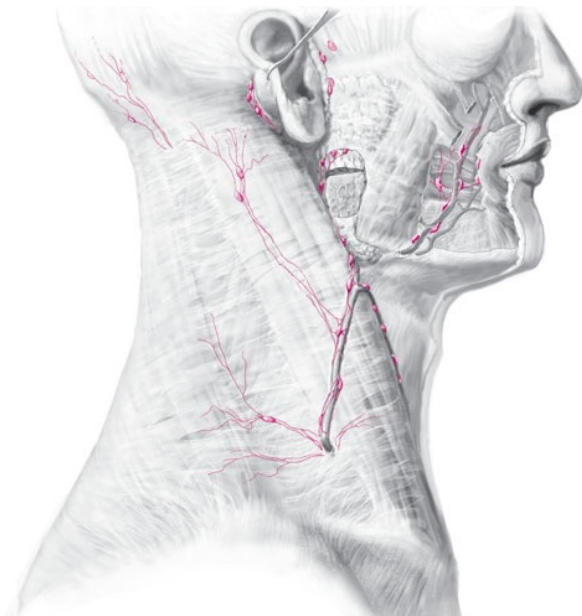


Abbildung 5: Oberflächige Lymphknoten [32]

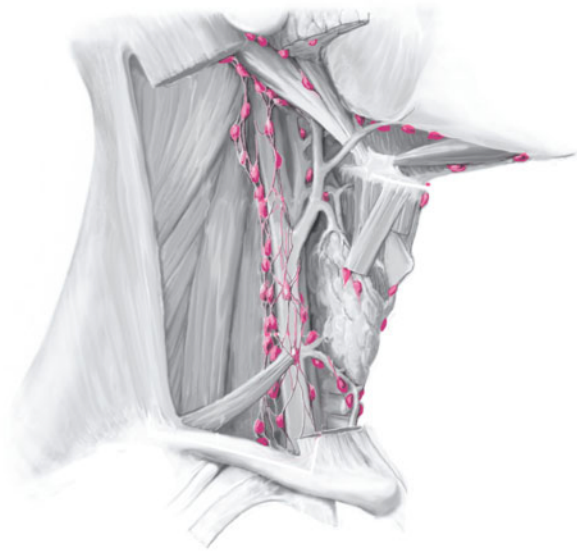


Abbildung 6: Tiefe Lymphknoten [32]

2.2.1.2.2 Einteilung der Level und Sublevel am Hals

Das Committee for Neck Dissection Classification der American Head and Neck Society definierte 2002 eine einheitliche Nomenklatur der Neck Dissection und teilt die Halslymphknoten in verschiedene Level ein [50] (Abbildung 7, Tabelle 8 – 9).

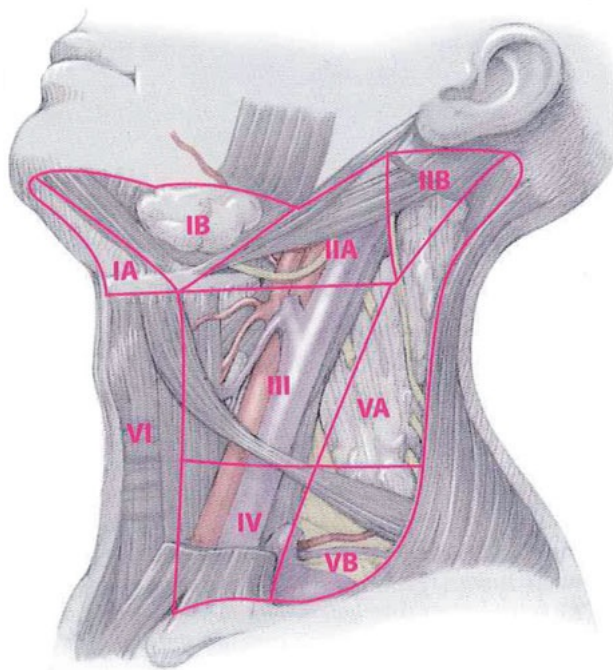


Abbildung 7: Levelteilung am Hals [32]

Tabelle 8 Level-Einteilung [49]

Level	Lymphknotengruppe am Hals
IA	Submentale Gruppe
IB	Submandibuläre Gruppe
IIA	Obere jugulare Gruppe unterhalb vom N. accessorius
IIB	Obere jugulare Gruppe oberhalb vom N. accessorius
III	Mittlere jugulare Gruppe
IV	Untere jugulare Gruppe
V	Hinteres Halsdreieck
VI	Vorderes Halsdreieck

Tabelle 9 Anatomische Grenzen der Level und Sublevel am Hals [50]

Level	Kranial	Kaudal	Anterior	Posterior
IA	Unterkiefersymphyse	Zungenbeinkörper	Vorderer Bauch des kontralateralen M. digastricus	Vorderer Bauch des ipsilateralen M. digastricus
IB	Unterkieferkörper	Hinterer Bauch des M. digastricus	Vorderer Bauch des M. digastricus	M. stylohyoideus
IIA	Schädelbasis	Horizontale Ebene durch Unterrand des Os hyoideum	M. stylohyoideus	Vertikale Ebene definiert durch N. accessorius
IIB	Schädelbasis	Horizontale Ebene durch Unterrand des Os hyoideum	Vertikale Ebene definiert durch N. accessorius	Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
III	Horizontale Ebene durch Unterrand des Os hyoideum	Horizontale Ebene durch Unterrand der Cartilago cricoidea	Lateraler Rand des M. sternocleidomastoideus	Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
IV	Horizontale Ebene durch Unterrand der Cartilago cricoidea	Clavicula	Lateraler Rand des M. sternocleidomastoideus	Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
VA	Spitzer Winkel zwischen M. sternocleidomastoideus und M. trapezius	Horizontale Ebene durch Unterrand der Cartilago cricoidea	Hinterrand des M. sternocleidomastoideus	Vorderrand des M. trapezius
VB	Horizontale Ebene durch Unterrand der Cartilago cricoidea	Clavicula	Hinterrand des M. sternocleidomastoideus	Vorderrand des M. trapezius
VI	Os hyoideum	Sternum	A. carotis communis	A. carotis communis

2.2.1.2.3 Nomenklatur der Neck Dissektion

2002 führte das Comitee for Neck Dissection Classification der American Head and Neck Society folgende Nomenklatur ein:

- **Radikale Neck Dissektion:**
Bei der radikalen Neck Dissektion werden die Lymphknotengruppen I – V, der N. accessorius, die V. jugularis interna und der M. sternocleidomastoideus entfernt. Sie wird gewählt, wenn N3-Lymphknotenmetastasen entdeckt wurden. Auch bei Metastasen, bei denen die Lymphknotenkapsel durchgebrochen ist und die Tumorzellen in die umliegenden Halsstrukturen infiltrieren ist diese Methode indiziert. Durch die Entfernung wichtiger Strukturen im Hals ist eine eingeschränkte Schultermobilität und Schulterschmerz eine Folge.
- **Modifizierte radikale Neck Dissektion:**
Bei der modifizierten radikalen Neck Dissektion entfernt man ebenfalls die Lymphknotengruppen I – V. Nichtlymphatische Halsstrukturen sollen möglichst erhalten bleiben.
- **Selektive Neck Dissektion:**
Es werden mindestens 2 und weniger als 5 Level ausgeräumt. N. accessorius, V. jugularis interna und M. sternocleidomastoideus werden erhalten. Bei Mundhöhlenkarzinomen mit klinischem N0-Hals gilt die selektive Neck Dissektion von Level I – III als Standardverfahren.

2.2.2 Radiotherapie

Die Strahlentherapie ist ein wichtiger Bestandteil der multimodalen Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Verwendet werden elektromagnetische Strahlen wie Röntgen- oder Gammastrahlen und auch Neutronen- oder Protonenstrahlen. Energiereiche Strahlen schädigen vornehmlich sich schnellteilende Zellen. Somit werden Tumorzellen stärker geschädigt als umliegendes Gewebe mit geringerer Teilungsrate. Die Wirkung der Bestrahlung beruht auf einer Ionisierung von Sauerstoff und einer nachfolgenden Reaktion mit dem Gewebe. Folglich ist für die Effektivität der Bestrahlung eine hohe Sauerstoffsättigung notwendig. In schlecht durchbluteten und vernarbten Geweben ist die Radiatio weniger wirksam [68]. Die Strahlentherapie ist vielseitig, kann in kurativem und auch palliativem Ansatz zur Therapie von primären, rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt werden. Ähnlich wie bei radikalen operativen Verfahren besteht auch bei der Bestrahlung in frühen Tumorstadien (T1 – T2, N0, M0) eine höhere Chance auf Genesung. Bei der Radiatio sind innerhalb der Ziele Genesung, Bekämpfung von lokalen oder lokoregionären

Rezidiven sowie Palliativtherapie verschiedene Konzepte möglich. Beim Mundhöhlenkarzinom erfolgt die Bestrahlung zumeist singulär oder kombiniert mit einer Chemotherapie zusätzlich (adjuvant) zur operativen Therapie. Eine alleinige Radio(chemo)therapie kann entweder primär in kurativer Absicht oder palliativ mit reduzierter Dosis erfolgen.

Die primäre Radiotherapie mit kurativem Ansatz bietet eine Alternative bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die wegen multipler oder gravierender internistischer Komorbiditäten nicht primär reseziert werden können. Ansonsten ist bei einer alleinigen Strahlentherapie von einer palliativen Zielsetzung auszugehen.

Eine präoperative Radiotherapie, sogenannte neoadjuvante Radiotherapie, hat verschiedene Zielsetzungen: Zum einen mikroskopische Tumoranteile außerhalb der Resektionsgrenzen zu sterilisieren und zum anderen eine Volumenreduzierung des Tumors zur Verbesserung der Operabilität bei Dosisverringerung und besserer Gewebeverträglichkeit. Dennoch hat sich das neoadjuvante Konzept nicht durchgesetzt. Die Gesamtdosis, das Fraktionierungsschema und die Behandlungszeit der Bestrahlung haben einen signifikanten Einfluss auf das lokale Tumoransprechen. In frühen Tumorstadien können durch die konventionell fraktionierte Radiotherapie (5 x 1,8 – 2 Gy/Woche) gute Ergebnisse erzielt werden [27].

Die postoperative Radiotherapie ist nach der Resektion lokal fortgeschrittener Tumoren bei Vorliegen bestimmter, histopathologisch nachgewiesener Risikokonstellationen wie fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4), positive oder knappe Resektionsränder von <5mm, positiver Nodalstatus, Lymphgefäß-, Venen- oder Perineuralscheideninfiltration indiziert [64]. Die Gesamtdosis liegt zumeist zwischen 60 – 66Gy.

Bei den Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden die akute Toxizität, die Spättoxizität und chronische Strahlenfolgen unterschieden. Akuttoxizitäten heilen in der Regel nach Beendigung der Bestrahlung wieder ab. Sie sind bedingt durch eine verminderte Zellproliferation, gleichzeitig größerem Zellverlust und Entzündungsreaktionen im Gewebe. Chronische Nebenwirkungen sind Xerostomie, Hautfibrose, Teleangiektasien, zervikales Lymphödem und Osteoradionekrosen. Diese Strahlungsschäden treten zeitverzögert zur Bestrahlung auf und sind zumeist irreversibel. Sie sind auf eine verminderte Zellproliferation von Gefäßendothel, Bindegewebe, Knochen und des zentralen Nervensystems zurückzuführen. Wenn die Speicheldrüsen im Bestrahlungsfeld liegen tritt in den meisten Fällen eine irreversible und persistierende Xerostomie auf [27].

2.2.3 Chemotherapie

Bei Mundhöhlenkarzinomen werden in der Regel systemische Chemotherapien angewendet. Diese Medikamente greifen in die Zellteilung ein. Sie können als Monotherapie eingesetzt werden, häufiger werden aber mehrere Chemotherapeutika kombiniert verwendet [68].

Tumoren in fortgeschrittenen Stadien haben insgesamt eine unbefriedigende Prognose, insbesondere nach alleiniger Radiatio. Pignon et al. zeigten in der sogenannte MACH-NC-Metaanalyse, dass die Radiochemotherapie Patienten mit nicht-metastasierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich einen absoluten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Radiatio von 4,5% auf 5 Jahre bietet [44]. Grundsätzlich kann die Chemotherapie in drei verschiedenen Arten mit der Radiatio bzw. chirurgischen Therapie kombiniert werden. Einmal in der neoadjuvanten Situation als Induktionschemotherapie. Weitere Kombinationsmöglichkeiten sind die simultane Radiochemotherapie und die postoperative adjuvante Therapie [44]. Die simultane Radiochemotherapie zeigte die größten Erfolge, die absolute Risikoreduktion nach 2 und 5 Jahren beträgt 4% [45].

Bei lokal rezidierten oder fernmetastasierten Plattenepithelkarzinomen kann die Indikation zur palliativen Chemotherapie gestellt werden. Die Therapieziele sind die Lebensverlängerung und die Verbesserung der Lebensqualität. Eine randomisierte Studie von Vermorken et al. verglich die herkömmliche Chemotherapie mit einer kombinierten Antikörper-Chemotherapie. Die Patienten wurden 2 Gruppen zugeteilt. Beide Gruppen erhielten eine platinumbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) plus Fluorouracil. Eine Gruppe erhielt zusätzlich dazu wöchentlich den EGFR-Antikörper Cetuximab. Die kombinierte Antikörper-Chemotherapie zeigte einen signifikanten Vorteil im Ansprechen (36% : 20%), im progressionsfreien Überleben (5,5 Monate : 3,3 Monate) und im Gesamtüberleben (10,1 Monate : 7,4 Monate) [61].

2.3 Lebensqualität

Für die Erklärung des Begriffs Lebensqualität ist ein Blick in die Verfassung der WHO von 1948 hilfreich. Gesundheit wird als ein „Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“ definiert [58].

Quality of life ist die subjektive Sichtweise einer Person zu ihrer Position im Leben bezogen auf das Wertsystem und die Kultur in der sie lebt und auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Viele Autoren bezeichnen die Lebensqualität als Maß an Zufriedenheit mit dem körperlichen, psychischen und sozialen Befinden, das auch wirklich erreicht wird und nicht die Verfügbarkeit an materiellen und immateriellen Gütern [58]. Nach allgemeiner, wissenschaftlicher Auffassung ist

Lebensqualität ein multidimensionales Konstrukt, das man nicht zur Gänze erfassen sondern nur Bereiche davon darstellen kann. In der Medizin, speziell in der Onkologie, ist mittlerweile häufig die Erhaltung der Lebensqualität das Ziel einer erfolgreichen Behandlung, mehr als das reine Überleben [58]. In immer mehr klinischen Studien spielt die Lebensqualität eine wichtige Rolle. In der Vergangenheit wurde in der etablierten epidemiologischen Forschung die Relevanz einer Krankheit an der Mortalität gemessen. Mit dem Steigen der Lebenserwartung und der Reduzierung der Mortalität in der Medizin bestimmen nun auch viele chronische Krankheiten das Morbiditätsspektrum. Somit ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein wichtiger Parameter zur Bestimmung der Gesundheit in der Bevölkerung geworden [17]. Bei der chirurgischen Therapie von Mundhöhlenkarzinomen entstehen durch die Resektion des Tumors oft ausgedehnte Defekte, die im Verlauf funktionelle und ästhetische Probleme mit sich bringen. Sie schaffen ein hohes Maß an psychischen und physischen Traumen für den Patienten. Wie eine derartige Krise verarbeitet wird, bestimmt auch die Resilienz der jeweiligen Person [58]. Messinstrument der Lebensqualität von Patienten sind zum Beispiel verschiedene Fragebögen. Der EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wird oft als Selbstbeurteilungsinstrument verwendet. Der Fragebogen besteht aus einem Hauptteil mit den Kernfragen und ergänzenden Zusatzfragen [58]. Die EORTC ist eine unabhängige Forschungsorganisation in Europa mit Sitz in Brüssel. Das Ziel ist die klinische Forschung anzuregen, zu koordinieren und zu entwickeln, um die Tumorthherapie zu verbessern [67].

3 Fragestellung

Bei Oberkieferdefekten nach Tumorresektion kann die funktionelle Rehabilitation entweder mit Hilfe eines herausnehmbaren Obturators oder durch die Rekonstruktion über ein Gewebetransplantat und nachfolgender Prothesenanfertigung erfolgen. In beiden Fällen ist Ästhetik und Funktion in gewissem Maße wiederhergestellt.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Lebensqualität von Patienten nach Oberkieferresection zu evaluieren. Dabei soll die funktionelle Rehabilitation durch einen Obturator mit der Wiederherstellung über eine Gewebetransplantation und nachfolgender Prothetik verglichen werden.

4 Material und Methoden

4.1 Tumorzentrum Regensburg

Das Tumorzentrum Regensburg ist ein unabhängiges und neutrales Qualitätssicherungszentrum. Es erfasst sektorenübergreifend alle Diagnose- und Behandlungsdaten und den gesamten Krankheitsverlauf von Tumorpatienten. Das Tumorzentrum verfügt über ein Netzwerk in der Oberpfalz und Niederbayern von über 50 regionalen Krankenhäusern, dem Uniklinikum Regensburg und ca. 1500 niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten. Das vorrangige Ziel des Tumorzentrums ist die Entwicklung und laufende Verbesserung der Versorgung von Tumorpatienten. Zu den weiteren Aufgaben des Tumorzentrums zählen die Dokumentation von Tumorerkrankungen, Forschungsprojekte, Fortbildungen, Qualitätssicherung, Zertifizierungen und die Ausbildung einer Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Praxis [69].

4.2 Patientenkollektiv

Die Datengrundlage dieser Arbeit bieten das Datenregister vom Tumorzentrum Regensburg und der OP-Plan der Klinik für MKG-Chirurgie des Universitätsklinikums Regensburg im Zeitraum 2004 – 2014. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 136 Patienten mit einem Tumor am Oberkiefer in Form einer Oberkieferenteilresektion behandelt. Andere Lokalisationsbereiche wurden aus der Studie ausgeschlossen.

4.3 Studiencharakteristika

Diese Arbeit umfasst eine retrospektive Befragung von Patienten, die im Zeitraum 2004 – 2014 an einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers operiert wurden. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und erfolgte nach schriftlicher Aufklärung der Patienten. Die Patienten erhielten per Post die Aufklärung über die Studie, die Fragebögen sowie einen frankierten Rückumschlag.

4.4 Die Fragebögen

Um möglichst viel über die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patientenkollektivs zu erfahren, wurden die zwei Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-H&N35 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) verwendet [67]. Der QLQ-C30 ist ein krankheitsübergreifender Fragebogen. Der QLQ-H&N35 ist speziell auf Kopf-Hals-Tumore zugeschnitten. Zudem wurde im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie ein spezieller Fragebogen entwickelt, der die Rekonstruktionsverfahren und den Zahnersatz des Patientenkollektivs erfasst.

4.4.1 EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Messinstrument bei internationalen klinischen Studien zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Tumorpatienten. Dieser Fragebogen stellt das „Core“- oder „Basis“-Modul dar. Nach seiner Veröffentlichung 1993 wurde er von einer großen Zahl an Forschungsgruppen krankheitsübergreifend für klinische Studien zur Krebsforschung verwendet. Seit Dezember 1997 steht die aktuelle Version 3.0 zur Verfügung und wurde auch in dieser Studie verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus folgenden 30 Fragen:

1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?
8. Waren Sie kurzatmig?
9. Hatten Sie Schmerzen?
10. Mussten Sie sich ausruhen?
11. Hatten Sie Schlafstörungen?
12. Fühlten Sie sich schwach?
13. Hatten Sie Appetitmangel?
14. War Ihnen übel?
15. Haben Sie erbrochen?
16. Hatten Sie Verstopfung?
17. Hatten Sie Durchfall?
18. Waren Sie müde?
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen im alltäglichen Leben beeinträchtigt?
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?
21. Fühlten Sie sich angespannt?
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?
23. Waren Sie reizbar?
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?
26. Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?
29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

Die ersten 28 Fragen können mit *Überhaupt nicht* – *Wenig* – *Mäßig* – *Sehr* beantwortet werden. Die beiden letzten Fragen sollen eine eigene Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität liefern. Zur Auswahl steht eine lineare Skala von *sehr schlecht: 1* bis *ausgezeichnet: 7*. Die Ergebnisse der Fragen werden nach den Richtlinien der EORTC ausgewertet und ergeben für bestimmte Themengebiete einen Wertebereich (Skalenpunktwert) von 0 – 100.

Um den Fragebogen auszuwerten, werden aus den einzelnen Fragen Skalen gebildet. Die letzten beiden Fragen bilden eine Skala. Sie beschreibt den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Weiter folgen fünf Funktionsskalen, sie beziehen sich auf die physische, rollenspezifische, emotionale, kognitive und soziale Funktion. Darauf folgen noch neun Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schlafstörung, Appetitmangel, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten (Tabelle 10).

Tabelle 10 Auswertung EORTC QLQ-C30 Version 3.0 [36]

	Skala	Anzahl der Fragen	Auswahlbereich	Fragennummern	Funktions-skalen
<i>Global health status</i>					
Global health status (Globaler Gesundheitszustand)	QL2	2	6	29, 30	
<i>Functional scales</i>					
Physical functioning (Physisches Funktionsniveau)	PF2	5	3	1 – 5	F
Role functioning (Rollenfunktion)	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning (Emotionales Funktionsniveau)	EF	4	3	21 – 24	F
Cognitive functioning (Kognitives Funktionsniveau)	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning (Soziales Funktionsniveau)	SF	2	3	26, 27	F
<i>Symptom scales/items</i>					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting (Übelkeit und Erbrechen)	NV	2	3	14, 15	
Pain (Schmerzen)	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea (Kurzatmigkeit)	DY	1	3	8	
Insomnia (Schlaflosigkeit)	SL	1	3	11	
Appetite loss (Appetitmangel)	AP	1	3	13	
Constipation (Verstopfung)	CO	1	3	16	
Diarrhoea (Durchfall)	DI	1	3	17	
Financial difficulties (Finanzielle Schwierigkeiten)	FI	1	3	28	

4.4.2 EORTC-QLQ-H&N35

Der EORTC QLQ-H&N35 ist das Zusatzmodul des EORTC QLQ-C30. Es wird krankheitsspezifisch auf die Lebensqualität von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eingegangen.

Der EORTC QLQ-H&N35 besteht aus folgenden 35 Fragen:

31. Hatten Sie Schmerzen im Mund?
32. Hatten Sie Schmerzen im Kiefer?
33. Hatten Sie wund Stellen im Mund?
34. Hatten Sie Halsschmerzen?
35. Hatten Sie Probleme, Flüssiges zu schlucken?
36. Hatten Sie Probleme, weiche (pürierte) Kost zu schlucken?
37. Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken?
38. Haben Sie sich verschluckt?
39. Hatten Sie Probleme mit den Zähnen?
40. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?
41. Hatten Sie einen trockenen Mund?
42. Hatten Sie klebrigen Speichel?
43. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn?
44. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmacksinn?
45. Mussten Sie husten?
46. Waren Sie heiser?
47. Fühlten Sie sich krank?
48. Hat Sie ihr Aussehen gestört?
49. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?
50. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein Ihrer Familie zu essen?
51. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?
52. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu genießen?
53. Hatten Sie Schwierigkeiten, mit anderen Leuten zu sprechen?
54. Hatten Sie Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen?
55. Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit ihrer Familie?
56. Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihren Freunden?
57. Hatten Sie Schwierigkeiten, unter die Leute zu gehen?
58. Hatten Sie Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt in der Familie oder mit Freunden?
59. Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?
60. Konnten Sie Sexualität weniger genießen?
61. Haben sie Schmerzmittel eingenommen?

- 62. Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt (außer Vitamine)?
- 63. Haben Sie eine Ernährungssonde verwendet?
- 64. Haben Sie an Gewicht abgenommen?
- 65. Haben Sie an Gewicht zugenommen?

Die Fragen beziehen sich auf die letzte Woche. Fragen 31 – 60 können wieder mit *Überhaupt nicht – Wenig – Mäßig – Sehr* beantwortet werden. Fragen 61 – 65 können mit *Nein* oder *Ja* beantwortet werden. Die Auswertung erfolgt wieder nach den Richtlinien der EORTC, es entstehen wieder Wertebereiche zwischen 0 und 100. Ein hoher Wert ist mit einem hohen Maß an Symptomen gleich zu setzen und folglich mit einer niedrigen Lebensqualität.

Wie auch beim QLQ-C30 werden bei der Auswertung des Zusatzfragebogen QLQ-H&N35 aus den einzelnen Fragen und dazugehörigen Antworten verschiedene Skalen gebildet. Die Symptomskalen beinhalten 7 folgende Symptome, die aus mehr Fragen bestehen: Schmerzen, Schlucken, Sinnesprobleme, Sprechprobleme, Probleme beim Essen und Beeinträchtigungen im sozialen Umfeld und bei der Sexualität. Die weiteren 11 Symptomskalen bestehen aus einer Frage und einer Antwort: Probleme mit den Zähnen, Probleme bei der Mundöffnung, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzung, Ernährungssonde, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme (Tabelle 11).

Tabelle 11 Auswertung EORTC QLQ-H&N35 [36]

Skalenname	Skala	Anzahl der Fragen	Auswahlbereich	QLQ-H&N35 Fragennummer
<i>Symptomskalen/-fragen</i>				
Pain (Schmerzen)	HNPA	4	3	1 – 4
Swallowing (Schlucken)	HNSW	4	3	5 – 8
Senses problems (Sinnesprobleme: Geruch/Geschmack)	HNSE	2	3	13, 14
Speech problems (Sprechprobleme)	HNSP	3	3	16, 23, 24
Trouble with social eating (Probleme beim Essen mit anderen)	HNSO	4	3	19 – 22
Trouble with social contact (Probleme bei sozialen Kontakten)	HNSC	5	3	18, 25 – 28
Less sexuality (Beeinträchtigung der Sexualität)	HNSX	2	3	29, 30
Teeth (Zähne)	HNTE	1	3	9
Opening mouth (Mundöffnung)	HNOM	1	3	10
Dry mouth (Mundtrockenheit)	HNDR	1	3	11
Sticky saliva (klebriger Speichel)	HNSS	1	3	12
Coughing (Husten)	HNCO	1	3	15
Felt ill (Krankheitsgefühl)	HNFI	1	3	17
Pain killers (Schmerzmitteleinnahme)	HNPk	1	1	31
Nutritional supplements (Nahrungsergänzung)	HNNu	1	1	32
Feeding tube (Ernährungssonde)	HNFE	1	1	33
Weight loss (Gewichtsverlust)	HNWL	1	1	34
Weight gain (Gewichtszunahme)	HNWG	1	1	35

4.4.3 Fragebogen Plattenepithelkarzinome Oberkiefer

Der im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie entwickelte Fragebogen *Plattenepithelkarzinome OK* erfasst die Rekonstruktionsverfahren und den Zahnersatz des Patientenkollektivs.

Fragebogen Plattenepithelkarzinome OK

Besitzen Sie noch natürliche, eigene Zähne?

☐ Ja, im Oberkiefer ☐ Ja, im Unterkiefer ☐ Nein

Wie viele Zähne haben Sie wegen der Tumorentfernung verloren?

☐ keine ☐ bis 5 Zähne ☐ bis 6 – 10 Zähne ☐ mehr als 10 Zähne

Falls Sie vor oder nach der Tumoroperation bestrahlt wurden und noch natürliche, eigene Zähne hatten, wurden diese während der Strahlentherapie geschützt (z.B. mit einer Elmexschuttschiene oder –platte)

☐ Ja ☐ Ich wurde nicht bestrahlt ☐ Nein ☐ ich weiß nicht

Tragen Sie zur Defektdeckung nach Tumorresektion einen Obturator ☐ oder eine gewöhnliche Prothese ☐ ?

Wie sind Sie mit dem Halt Ihres Obturators bzw. Ihrer Prothese zufrieden?

guter Halt ☐ bedingter Halt ☐ fällt ständig raus ☐

Wie sind Sie mit der Ästhetik ihres Obturators bzw. Ihrer Prothese zufrieden?

gut ☐ mittel ☐ schlecht ☐

Wie gut funktioniert das Einsetzen des Obturators oder der Prothese?

☐ einfach möglich ☐ schwierig ☐ ohne Hilfe nicht möglich

Ist Ihr Zahnersatz im Oberkiefer mit Implantaten befestigt?

☐ Ja, Obturator mit Implantaten ☐ Ja, gewöhnliche Prothese mit Implantaten ☐ Nein, ich trage keine Implantate

Falls Sie Implantate tragen, wo sind diese platziert? (Mehrfachnennung möglich)

☐ Oberkiefer ☐ Unterkiefer ☐ Jochbein (Zygomaimplantate)

Falls Sie Implantate tragen, wie viele haben Sie?

_____ Anzahl

Mit Hilfe dieser Fragen speziell zugeschnitten auf Patienten mit Zustand nach Resektion eines Plattenepithelkarzinoms im Oberkiefer sollten Informationen zur jeweiligen Defektdeckung erhalten werden. Die ersten drei Fragen sollten mehr Information zum Zahnstatus vor und nach der Therapie der Patienten liefern. Die vierte Frage gibt Information über das Ausmaß der Resektion und die Defektdeckung. Die Fragen 5, 6 und 7 sagen mehr über die Zufriedenheit der Patienten mit der prothetischen Versorgung aus und geben damit Auskunft über die Lebensqualität. Die Fragen 8, 9 und 10 geben an, ob die prothetische Versorgung mit Implantaten befestigt ist. Diese gewonnenen Informationen spiegeln die Lebensqualität in Abhängigkeit der Defektgröße und Defektdeckung von Patienten nach Oberkieferteilresektion wieder.

4.4.4 Statistische Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 funktioniert gleichermaßen. Wie schon vorher beschrieben enthält der EORTC QLQ-C30 fünf funktionelle Skalen, neun symptomatische Skalen, einen Messwert des globalen Gesundheitszustandes bzw. Lebensqualität. Der EORTC QLQ-H&N35 enthält nochmal 18 symptomatische Skalen.

Als erstes wird bei der Auswertung der „Raw Score“ (Rohwert) ermittelt. Es ist ein Mittelwert innerhalb der Untergruppen der Skalen, er gibt die durchschnittlich erreichte Punktzahl an. Den Raw Score errechnet man durch Addition der erreichten Punktwerte innerhalb der Untergruppen und Division dieser Summe mit der Anzahl an Fragen:

Functional scales: **Raw Score = RS = $(I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$**

Danach wird der Raw Score mittels einer Lineartransformation standardisiert, um einen Score (Bewertungsskala) von 0 – 100 zu erhalten. Für die Funktionsskalen wird folgende Formel verwendet:

Functional scales: **Score = S = $\{ 1 - [(RS - 1) / range] \} \times 100$**

Für die Symptomskalen und die Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand wird folgende Formel verwendet:

Symptom scales / items und

Global health status /QoL: **Score = S = $\{ (RS - 1) / range \} \times 100$**

„Range“ ist der Bereich zwischen dem maximal und minimal möglichen Wert von RS. „I“ steht für Item, als „Item“ bezeichnet man eine einzelne Testfrage. Der Score kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Ein hoher Wert in den funktionellen Skalen stellt ein hohes Maß an Funktionalität dar und ein hoher Wert für den allgemeinen Gesundheitszustand bedeutet eine hohe Lebensqualität. In diesen Bereichen sind hohe Werte also als positiv zu bewerten. Ein hoher Wert in den symptomatischen Bereichen beschreibt ein hohes Maß an Symptomatik und ist infolgedessen als negativ zu bewerten [36].

4.4.5 Fehlende Antworten

Es kann vorkommen, dass Patienten beim Ausfüllen der Fragebögen eine Frage übersehen oder beim Beantworten in der Zeile verrutschen. Ein anderer Grund dafür, dass Fragen nicht beantwortet werden ist, dass eine bestimmte Frage als unangenehm oder unangemessen empfunden wird. Das trifft z.B. auf die Frage zur Sexualität im EORTC QLQ-H&N35 zu. Bei der Auswertung gibt die EORTC eine einfache Methode vor um Fragebögen mit fehlenden Antworten auszuwerten: Wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet wurde, trifft man für die fehlenden Antworten die Annahme, dass sie die gleichen Werte erreichen wie der Durchschnittswert der vorhandenen Antworten [36].

4.4.6 Statistisches Vorgehen

Die Sammlung der Patientendaten und Vorbereitung auf die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel. Die darauffolgende statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS 21 gemacht. Die gesammelten Daten des Patientenkollektivs und die Daten aus den Fragebögen wurden zuerst in einer Excel-Tabelle gesammelt und danach in eine SPSS-Datenbank übertragen. Die Graphen und Tabellen wurden mit SPSS und Microsoft Excel erstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Tabelle 12 zeigt die Geschlechterverteilung der Karzinome

Tabelle 12 Geschlechterverteilung

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
Männlich	34	49,3
Weiblich	35	50,7
Gesamt	69	100,0

Der Altersdurchschnitt des gesamten Kollektivs beträgt zum Zeitpunkt der Diagnose 67,06 Jahre (Tabelle 13).

Tabelle 13 Altersdurchschnitt

Alter	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter bei Diagnose	67	45,0	91,0	67,060	12,2349
Gültige Werte	67				

5.2 Lokalisation

Alle 69 Tumoren waren im Oberkiefer-Bereich lokalisiert, davon 28 (40,6%) am Gaumen, 12 (17,4%) am Alveolarfortsatz, 28 (40,6%) erstrecken sich über Gaumen und Alveolarfortsatz und 1 (1,4%) Karzinom entstand im Bereich des Oropharynx (Abbildung 8).

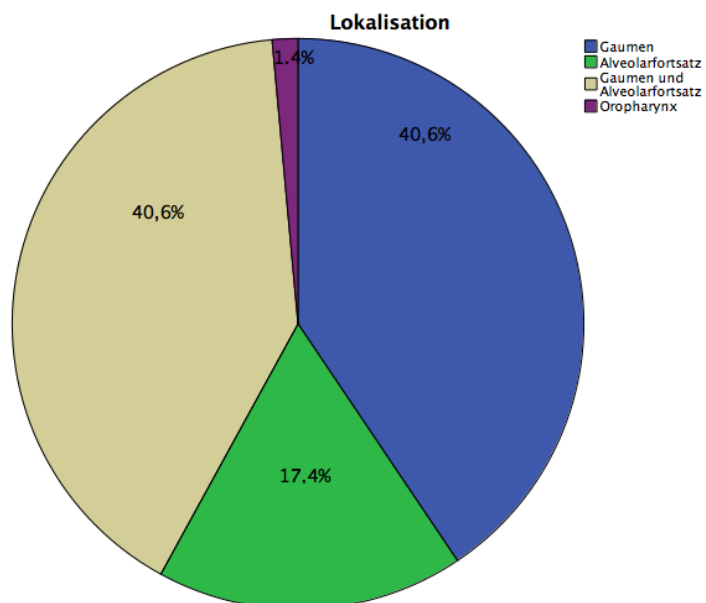


Abbildung 8: Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms

5.3 Klinisch-pathologische Parameter

TNM

Die folgenden Tabellen zeigen die Verteilung des TNM-Stadiums: 30 (43,5%) Patienten wurden einer fortgeschrittenen Tumorgroße (T3, T4) zugeordnet. Insgesamt wiesen knapp 30% der Patienten regionäre Lymphknotenmetastasen auf, lediglich 1 Patient wurde mit Fernmetastasen dokumentiert (Tabelle 14 – 17).

Tabelle 14 T-Stadium

T	Häufigkeit	Prozent
Cis	2	2,9
T1	19	27,5
T2	18	26,1
T3	6	8,7
T4	24	34,8
Gesamt	69	100,0

Tabelle 15 T-Stadium

Cis, T1, T2 / T3, T4	Häufigkeit	Prozent
Cis, T1, T2	39	56,5
T3, T4	30	43,5
Gesamt	69	100,0

Tabelle 16 N-Status

N0 / N1, N2	Häufigkeit	Prozent
N0	49	71,0
N1, N2	20	29,0
Gesamt	69	100,0

Tabelle 17 M-Status

M	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
M0	68	98,6	98,6	98,6
M1	1	1,4	1,4	100,0
Gesamt	69	100,0	100,0	

Beim Vergleich des Nodalstatus mit der Tumorgröße zeigten T3/T4-Tumoren einen höheren Anteil an Lymphknotenmetastasen (33%) gegenüber den Tumoren, die als Cis, T1 oder T2 klassifiziert wurden (26%) ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen ($p=0,595$) (Tabelle 18, Abbildung 9).

Tabelle 18 Vergleich T- und N-Status

T-Stadium vs N-Stadium		N-Stadium		Gesamt	p-Wert
		N0	N1, N2		0,595
T-Stadium	Cis, T1, T2	29 (74%)	10 (26%)	39 (100%)	
	T3, T4	20 (67%)	10 (33%)	30 (100%)	
Gesamt		49 (71%)	20 (29%)	69 (100%)	

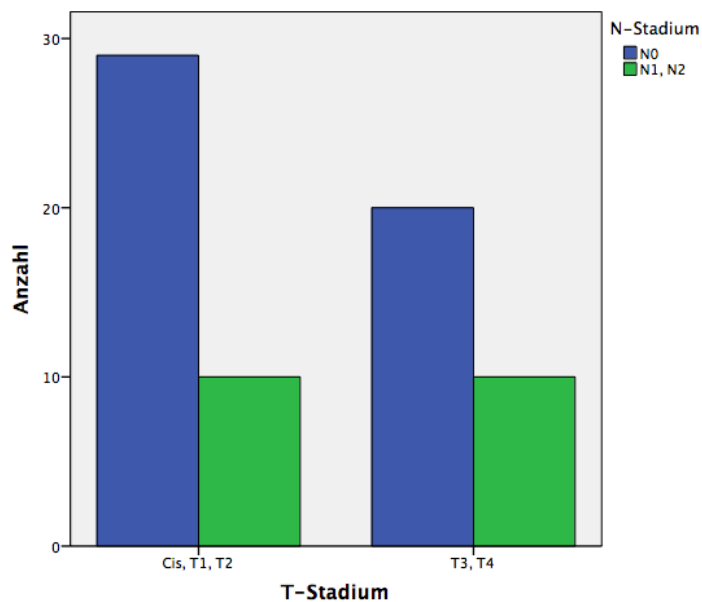


Abbildung 9: Vergleich T- und N-Status

5.4 Grading

Die Verteilung des histologischen Gradings ist in Tabelle 19 und Abbildung 10 dargestellt. Am häufigsten ist der mäßige Differenzierungsgrad G2 mit einer Anzahl von 51 Patienten (73,9%). Die Differenzierungsgrade G1 und G3 finden sich bei 8 (11,6%) bzw. 10 (14,5%) Patienten.

Tabelle 19 Grading

Grading	Häufigkeit	Prozent
1,0	8	11,6
2,0	51	73,9
3,0	10	14,5
Gesamt	69	100,0

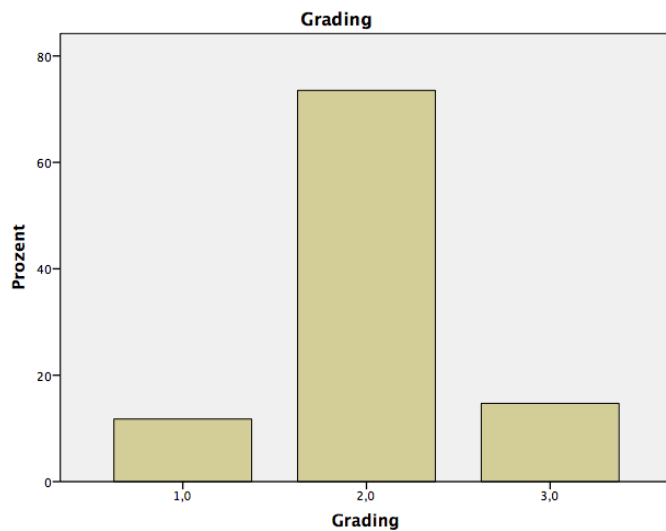


Abbildung 10: Grading

5.5 UICC-Stadienverteilung

Die Betrachtung der klinischen Stadieneinteilung zeigt, dass das Stadium IVA 40,6% (n=28) am häufigsten vertreten war. Gefolgt vom Stadium I mit 24,6% (n=17), danach Stadium II und III mit jeweils 15,9% (n=11) und zum Schluss Stadium 0 mit 2,9% (n=2) (Tabelle 20, Abbildung 11).

Tabelle 20 Stadieneinteilung

Stadium	Häufigkeit	Prozent
0	2	2,9
I	17	24,6
II	11	15,9
III	11	15,9
IVA	28	40,6
Gesamt	69	100,0

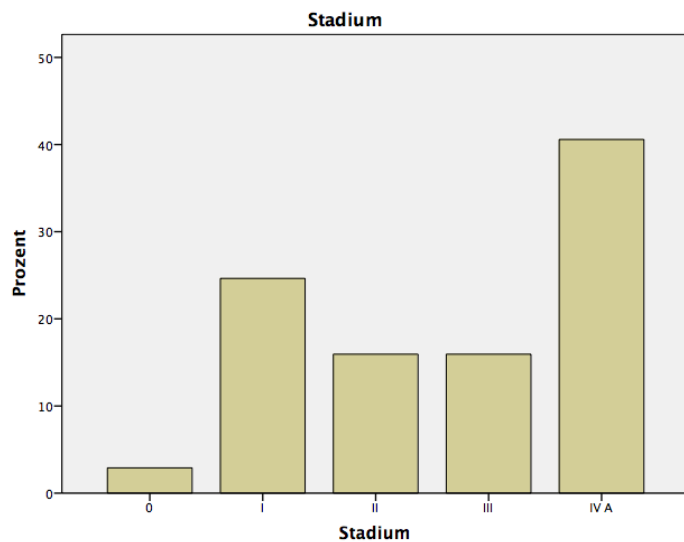


Abbildung 11: Stadieneinteilung

5.6 Rezidivhäufigkeit

In 20,3% (n=14) der Fälle trat ein Rezidiv auf. Die restlichen 79,7% (n=55) waren rezidivfrei. Von den 14 Patienten mit Rezidiv war die rezidivfreie Überlebenszeit im Durchschnitt 22,29 Monate (Tabelle 21).

Tabelle 21 Rezidivhäufigkeit

Rezidiv	Häufigkeit	Prozent
Nein	55	79,7
Ja	14	20,3
Gesamt	69	100,0

5.7 Lymphgefäßinvasion

Bei 10 (14,5%) Patienten lag eine Lymphgefäßinvasion vor, die restlichen 59 (85,5%) Patienten wurden als L0 eingestuft, also keine Lymphgefäßinvasion (Tabelle 22).

Tabelle 22 Rezidivhäufigkeit

Lymphgefäßinvasion	Häufigkeit	Prozent
L0	59	85,5
L1	10	14,5
Gesamt	69	100,0

5.8 Veneninvasion

Von den 69 Fällen wurde bei 3 (4,3%) eine mikroskopische Veneninvasion gefunden. Bei den übrigen 66 (95,7%) Fällen lag keine Veneninvasion vor (Tabelle 23).

Tabelle 23 Veneninvasion

Veneninvasion	Häufigkeit	Prozent
V0	66	95,7
V1	3	4,3
Gesamt	69	100,0

5.9 Therapieformen

Bei allen 69 Patienten wurde eine chirurgische Therapie des Tumors durchgeführt. Bei 32 (46,4%) Fällen war die Operation die einzige Therapie. 37 (53,6%) Patienten erhielten zusätzlich eine adjuvante Radiatio (Tabelle 24).

Tabelle 24 Therapieformen

Therapieform	Häufigkeit	Prozent
Operation	32	46,4
Operation + Radiatio	37	53,6
Gesamt	69	100,0

5.10 Einteilung der Defekte nach James S. Brown

Brown et al. [7] gliedert seine Klassifikation in 2 Dimensionen. Zum einen in die vertikalen Defektklassen I – VI, sie beschreiben die Tumorausdehnung im Schädel. Zum anderen in die horizontalen Defektklassen a – d, sie schildern die Tumorausdehnung in der Maxilla. Tabelle 27 zeigt die Schnittmenge beider Defektklassen.

Vertikale Defektklassen (Tabelle 25): (I) bezeichnet die Maxillektomie ohne oronasale Verbindung, (II) die Maxillektomie ohne Orbitabeteiligung, (III) mit Orbitabeteiligung aber Erhalt des Auges, (IV) mit Enucleation oder Exenteration, (V) ist ein orbitomaxillärer Defekt und (VI) ein nasomaxillärer Defekt.

Horizontale Defektklassen (Tabelle 26): (a) wird ein Gaumendefekt genannt, (b) ist ein Defekt, der nicht mehr als die Hälfte der Maxilla einer Seite betrifft, (c) beschreibt einen Defekt, der nicht mehr als die Hälfte der Maxilla entweder anterior oder posterior bedeckt und (d) bezeichnet einen Defekt größer als die Hälfte der Maxilla [6].

Tabelle 25 Vertikale Defektklassen

Vertikale Defektklassen	Häufigkeit	Prozent
I	34	49,3
II	33	47,8
III	1	1,4
IV	1	1,4
Gesamt	69	100,0

Tabelle 26 Horizontale Defektklassen

Horizontale Defektklassen	Häufigkeit	Prozent
a	23	33,3
b	28	40,6
c	9	13,0
d	9	13,0
Gesamt	69	100,0

Tabelle 27 Horizontale Defektklassen - Vertikale Defektklassen

		Vertikale Defektklassen				Gesamt
		I	II	III	IV	
Horizontale Defektklassen	a	19 (83%)	4 (17%)	0	0	23
	b	11 (39%)	16 (57%)	0	1 (4%)	28
	c	4 (44%)	5 (56%)	0	0	9
	d	0	8 (89%)	1 (11%)	0	9
Gesamt		34 (50%)	33 (48%)	1 (1%)	1 (1%)	69

5.11 Verteilung der Defektdeckungen

Von den 69 Defekten wurden 37,7% (n=26) mit einem Obturator gedeckt. Bei 62,3% (n=43) wurde der Defekt rekonstruiert (Tabelle 28).

Tabelle 28 Defektdeckung

Defektdeckung	Häufigkeit	Prozent
Obturator	26	37,7
Rekonstruktion	43	62,3
Gesamt	69	100,0

Von den 43 Patienten mit rekonstruierter Defektdeckung wurde bei 29 Patienten der Defekt lokal durch eine Verschiebeplastik oder einen Bichat-Lappen gedeckt. In 12 Fällen wurde für die Deckung ein Radialislappen (Abbildung 12, 13, 14) gebildet. Bei einem Patienten konnte der Defekt mit einem ALT-Lappen vom Oberschenkel gedeckt werden. Ein anderer Patient erhielt eine Defektdeckung durch einen Muskellappen vom M. temporalis (Tabelle 29).

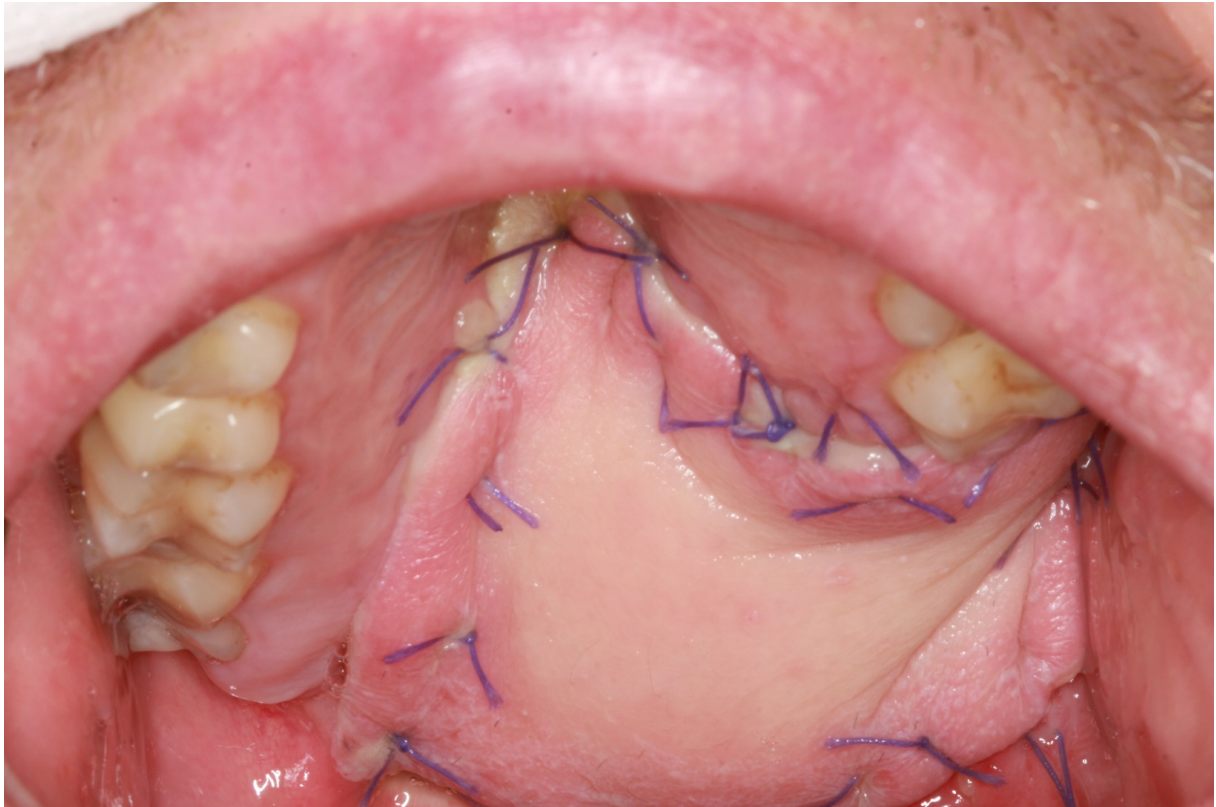


Abbildung 12: Radialislappen initial postoperativ



Abbildung 13: Entnahmestelle Unterarm



Abbildung 14: Radialislappen nach 2 Jahren

Tabelle 29 Defektdeckung

Defektdeckung	Häufigkeit	Prozent
Obturator	26	37,7
Lokale Deckung durch Verschiebeplastik oder Bichat-Lappen	29	42,0
Radialislappen	12	17,4
ALT- Lappen Oberschenkel	1	1,4
Muskellappen von M. temporalis	1	1,4
Gesamt	69	100,0

5.12 Komplikation – Lappenverlust

Bei der rekonstruierten Defektdeckung kann es zum Lappenverlust kommen. Diese Komplikation trat bei keinem der 43 Patienten auf, alle Lappen sind eingeheilt.

5.13 Defektdeckung in Korrelation mit T-Stadium und Defektklassen nach Brown

Von den 34 Patienten mit der vertikalen Defektklasse I wurde der Defekt bei 28 Patienten rekonstruiert und bei 6 Patienten mit einem Obturator gedeckt. Betrachtet man Patienten mit der vertikalen Defektklasse II, so wurden von den 33 Patienten 19 mit einem Obturator versorgt und bei 14 Patienten konnte der Defekt rekonstruiert werden. Aus der vertikalen Defektklasse III war ein Patient Teilnehmer der Studie, sein Defekt wurde mit einem Obturator gedeckt. Mit vertikaler Defektklasse IV war ebenfalls ein Patient vertreten, dessen Defekt konnte rekonstruiert werden (Tabelle 30).

Tabelle 30 Vertikale Defektklassen - Defektdeckung

		Defektdeckung		Gesamt
		Obturator	Rekonstruiert	
Vertikale Defektklassen	I	6	28	34
	II	19	14	33
	III	1	0	1
	IV	0	1	1
Gesamt		26	43	69

Stellt man bei den verschiedenen T-Stadien dar, wie viele Patienten mit Obturator und wie viele mit einer Rekonstruktionsoperation versorgt wurden, zeigt sich, dass bei den Stadien Cis – T3 deutlich mehr Defekte rekonstruiert werden. Bei Stadium T4 werden die Patienten tendenziell eher mit einem Obturator versorgt (Tabelle 31).

Tabelle 31 Cis, T1, T2, T3, T4 - Defektdeckung

		Defektdeckung		Gesamt
		Obturator	Rekonstruiert	
Cis, T1, T2, T3, T4	Cis	0	2	2
	T1	2	17	19
	T2	6	12	18
	T3	1	5	6
	T4	17	7	24
Gesamt		26	43	69

5.14 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Um die Überlebensraten darzustellen, wird das statistische Verfahren nach Kaplan-Meier angewandt. Es liefert Modelle, welche die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses angeben. Bei zensierten Fällen wird geschätzt. Zensierte Fälle sind Fälle bei denen das zweite Ereignis nicht aufgezeichnet wird, in unserem Fall das Versterben der Patienten [37].

Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier des gesamten Patientenkollektivs ist in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

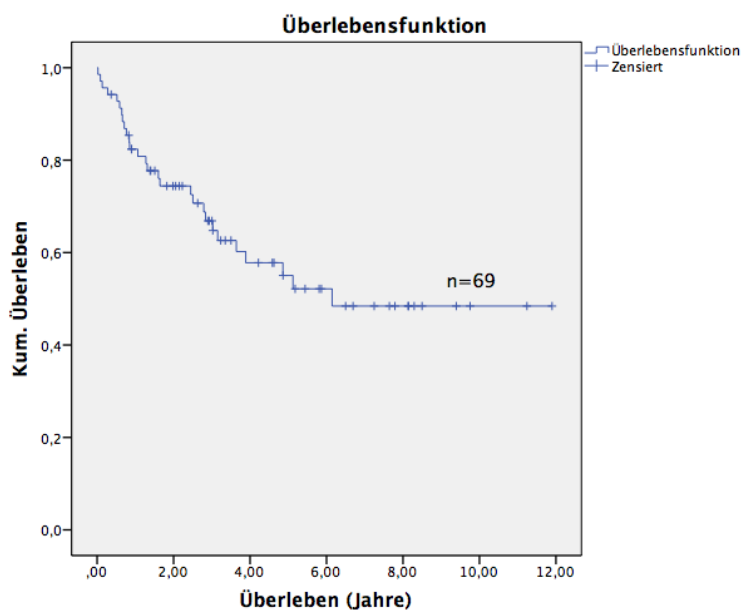


Abbildung 15: Überlebenskurve

5.14.1 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidives

Die Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 16 zeigen die Überlebenszeiten des Kollektivs mit und ohne Auftreten eines Rezidivs (Tabelle 32). Im Log-Rang-Test zeigt sich mit $p=0,297$ kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Überlebenskurve der rezidivfreien Patienten liegt höher als die der Patienten mit Vorliegen eines Rezidivs. Im Gesamtkollektiv blieben 55 Patienten rezidivfrei, davon starben 20 im Beobachtungszeitraum. Bei 14 Patienten lag ein Rezidiv vor, im Beobachtungszeitraum starben davon 8.

Tabelle 32 Rezidivvorkommen

Rezidiv	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	55	20	35	63,6%
Ja	14	8	6	42,9%
Gesamt	69	28	41	59,4%

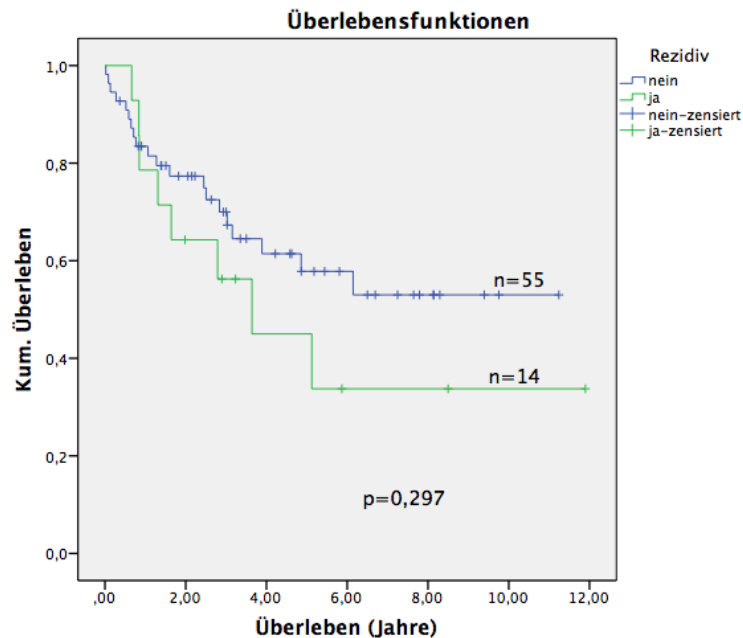


Abbildung 16: Rezidivvorkommen

5.14.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der T-Klassifikation

Von den 39 Patienten mit einem Cis-, T1- oder T2-Tumor starben 14 im Beobachtungszeitraum. In dem T3/T4 Kollektiv starben 14 von 30 Patienten. Beim Vergleich der Kaplan-Meier Kurven der zusammengefassten frühen Stadien Cis, T1 und T2 mit den zusammengefassten fortgeschrittenen Stadien T3/T4 ergibt sich im Log-Rang-Test kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Jahresüberlebensraten der frühen Stadien Cis/T1/T2 lagen höher als die der fortgeschrittenen Stadien (Tabelle 33, Abbildung 17).

Tabelle 33 T-Stadien

T-Stadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Cis, T1, T2	39	14	25	64,1%
T3, T4	30	14	16	53,3%
Gesamt	69	28	41	59,4%

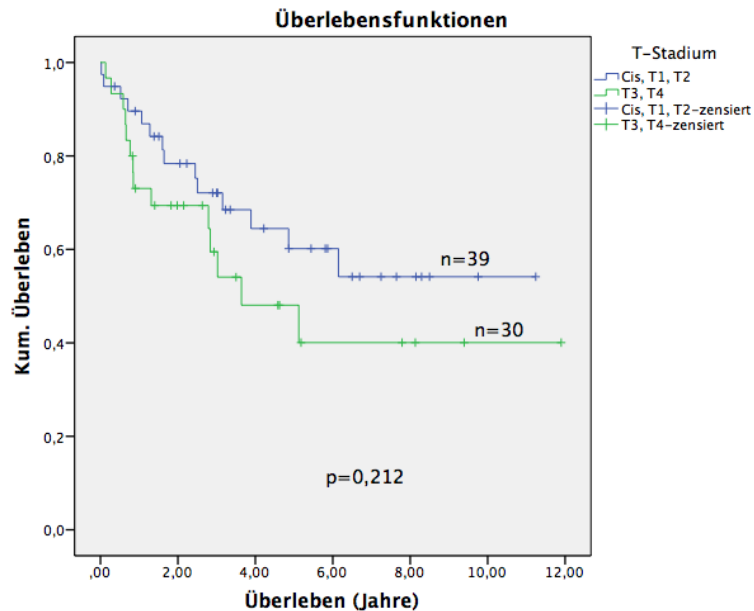


Abbildung 17: T-Stadien

5.14.3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der N-Klassifikation

Bei der Betrachtung des Überlebens fällt auf, dass 18 der 49 N0-Status Patienten starben. Von den 20 Patienten mit N1- oder N2-Status starben 10. Bei Betrachtung der Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom N-Status zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis mit $p=0,049$. Die Überlebensrate der N0 Patienten liegt höher als die der N1 und N2 Patienten (Tabelle 34, Abbildung 18).

Tabelle 34 N-Stadien

N-Stadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
N0	49	18	31	63,3%
N1, N2	20	10	10	50,0%
Gesamt	69	28	41	59,4%

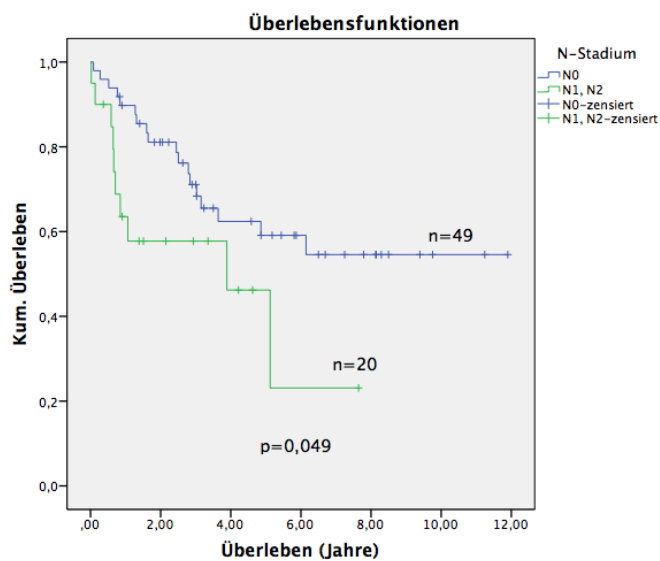


Abbildung 18: N-Stadien

5.14.4 Überlebenszeiten in Abhängigkeit der M-Klassifikation

Der Patient aus dem Gesamtkollektiv, der als M1 eingestuft wurde, starb im Beobachtungszeitraum. Von den restlichen 68 Patienten mit M0-Status starben 27 im Beobachtungszeitraum (Tabelle 35).

Tabelle 35 M-Stadien

M-Stadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
M0	68	27	41	60,3%
M1	1	1	0	0,0%
Gesamt	69	28	41	59,4%

5.14.5 Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Lokalisation

Bei Betrachtung der Überlebenszeit zeigt sich, dass von 28 Patienten mit Tumorlokalisation am Gaumen 11 (39,3%) im Beobachtungszeitraum starben. Von 12 Patienten mit Lokalisation am Alveolarfortsatz starben 5 (41,7%) und von 28 Patienten mit Lokalisation am Gaumen und Alveolarfortsatz 12 (42,9%). Der Patient mit einem Tumor am Oropharynx überlebt den Beobachtungszeitraum. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (Tabelle 36, Abbildung 19).

Tabelle 36 Tumorlokalisation

Lokalisation	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Gaumen	28	11 (39,3%)
Alveolarfortsatz	12	5 (41,7%)
Gaumen und Alveolarfortsatz	28	12 (42,9%)
Oropharynx	1	0 (0%)
Gesamt	69	28 (40,6%)

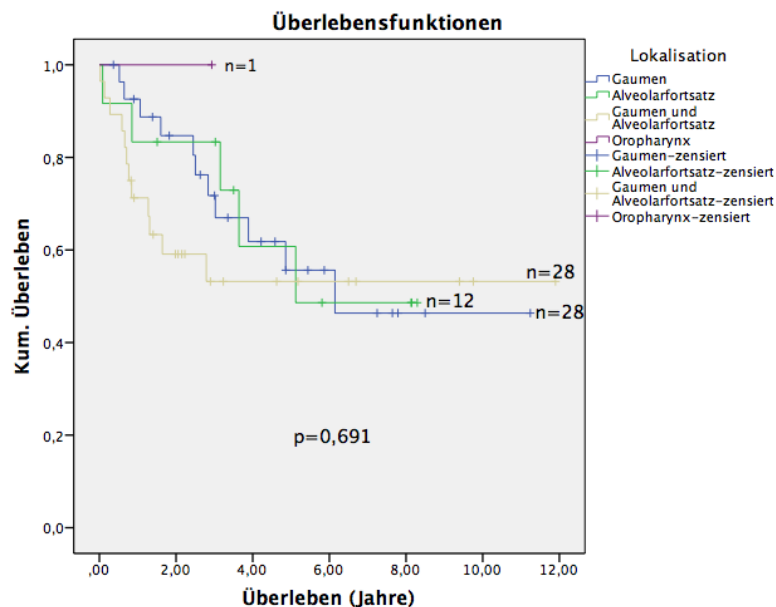


Abbildung 19: Tumorlokalisation

5.14.6 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Therapie

Die Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 20 zeigen die Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Therapiemodalität. Die Jahresüberlebenskurve der Patienten, die operiert wurden und eine adjuvante Radiotherapie erhielten ist niedriger als die der Patienten die nur operiert wurden. Es zeigt sich hier im Log-Rang-Test mit $p=0,037$ ein statistisch signifikantes Ergebnis. Aus dem Kollektiv von 32 Patienten, die als alleinige Therapie operiert wurden, starben 8 in unserem Beobachtungszeitraum. 37 Patienten wurden mit Operation und adjuvanter Radiochemotherapie behandelt, davon starben 20 im Beobachtungszeitraum (Tabelle 37).

Tabelle 37 Therapie

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Operation	32	8	24	75,0%
Operation + Radiatio	37	20	17	45,9%
Gesamt	69	28	41	59,4%

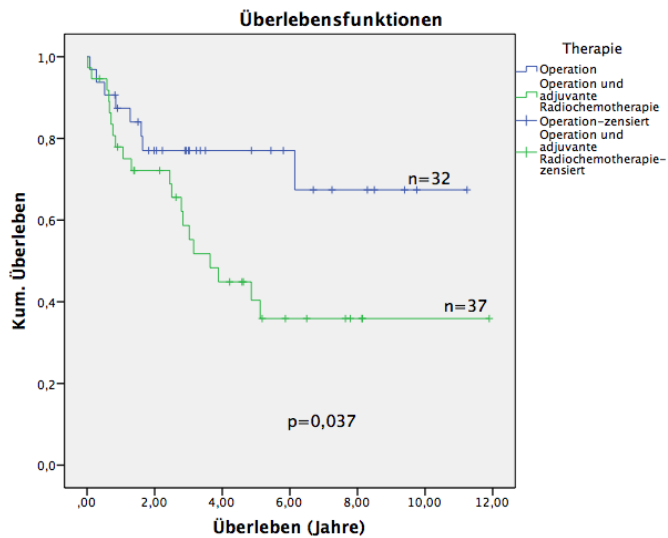


Abbildung 20: Therapie

5.15 Deskriptive Beschreibung der Lebensqualität

5.15.1 Allgemeine krebspezifische Lebensqualität

Bei der Auswertung des allgemeinen krebspezifischen Fragebogens QLQ-C30 (Tabelle 38) zeigen sich in den fünf Funktionsskalen die höchsten Werte und somit die höchste Funktion beim kognitiven und beim physischen Funktionsniveau. Die niedrigsten Werte können bei der emotionalen und sozialen Funktion gefunden werden.

Bei den drei Symptomskalen erreicht die Müdigkeit mit 41,9 den höchsten Skalenmittelwert und somit die höchste Symptombelastung. Die Skala Schmerzen weist einen Mittelwert von 36,4 auf. Die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen erreicht einen Mittelwert von 22,9 und zeigt somit die geringste Symptombelastung.

Die finanziellen Schwierigkeiten und die Schlaflosigkeit bilden mit 47,9 und 46,7 Skalenpunkten die höchsten Werte und somit die höchste Belastung unter den Einzelitems. Die Obstipation und der Appetitmangel wurden mit 26,2 und 28,7 Mittelwertpunkten am niedrigsten bewertet und stellen somit die geringste Belastung dar.

Die globale Lebensqualität wird mit 55,6 Skalenpunkten angegeben.

Tabelle 38 Lebensqualität QLQ-C30

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Körperlicher Funktionszustand (Frage 1 – 5)	26	13,33	100,00	82,8181	22,95446
Rollenfunktion (Frage 6, 7)	26	,00	100,00	74,9977	29,90868
Emotionale Funktion (Frage 21 – 24)	26	16,66	100,00	68,5873	26,70013
Kognitive Funktion (Frage 20, 25)	26	33,33	100,00	84,6138	19,39316
Soziale Funktion (Frage 26, 27)	26	16,66	100,00	67,3050	29,99434
Müdigkeit (Frage 10, 12, 18)	26	,00	100,00	31,3904	27,78052
Schmerzen (Frage 9, 19)	26	,00	100,00	24,9981	28,77063
Übelkeit und Erbrechen (Frage 14, 15)	26	,00	66,66	3,2046	13,34781
Atemnot (Frage 8)	26	,00	100,00	20,5112	29,92676
Appetitmangel (Frage 13)	26	,00	66,66	10,2554	20,58754
Schlaflosigkeit (Frage 11)	26	,00	100,00	30,7673	36,41973
Obstipation(Frage16)	26	,00	100,00	16,6654	27,07865
Diarrhoe(Frage 17)	26	,00	66,66	14,1012	23,42239
Finanzielle Situation (Frage 28)	26	,00	100,00	30,7673	36,41973
Lebensqualität (Frage 29, 30)	26	17	100	65,06	22,976
Gültige Werte (Listenweise)	26				

5.15.2 Kopf-Hals-krebsspezifische Lebensqualität

Die Auswertung des Kopf-Hals-krebsspezifischen Fragebogens QLQ-H&N35 (Tabelle 39) zeigt, dass die höchsten Werte und somit die höchste Belastung bei den Symptomen trockener Mund und eingeschränkte Mundöffnung mit 50 und 42,3 Skalenwerten erreicht werden.

Bei den fünf Einzelfragen am Ende des Fragebogens mit den Antwortmöglichkeiten *ja* und *nein* gaben die Patienten bei der Frage nach der Schmerzmitteleinnahme und der Gewichtszunahme die höchste Symptombelastung an mit einem Mittelwert von 46,2 und 50. Die Nahrungsergänzungsmittel, die Ernährungssonde und der Gewichtsverlust stellten für die Patienten die wenigsten Probleme dar und erreichten mit 11,5 die niedrigsten Werte.

Tabelle 39 Lebensqualität QLQ-H&N35

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Schmerzen (Frage 31 – 34)	26	,00	66,66	24,6758	21,66486
Schlucken (Frage 35 – 38)	26	,00	66,66	17,9469	20,64089
Geschmacks-/Geruchssinn (Frage 43, 44)	26	,00	100,00	19,8704	28,29081
Probleme beim Sprechen (Frage 46, 53, 54)	26	,00	77,77	19,6477	23,98194
Probleme mit sozialem Essen (Frage 49 – 52)	26	,00	100,00	30,4469	35,50630
Probleme mit sozialen Kontakten (Frage 48, 55, 58)	26	,00	80,00	20,7669	26,41952
weniger Sexualität (Frage 59, 69)	26	,00	100,00	32,0500	39,69885
Zähne (Frage 39)	26	,00	100,00	39,7415	41,11571
Mundöffnung (Frage 40)	26	,00	100,00	42,3065	44,77830
Mundtrockenheit (Frage 41)	26	,00	100,00	49,9965	38,00626
klebriger Speichel (Frage 42)	26	,00	100,00	33,3312	37,71071
Husten (Frage 45)	26	,00	100,00	25,6388	28,76186
Krankheitsgefühl (Frage 47)	26	,00	66,66	28,2012	29,34883
Schmerzmittel (Frage 61)	26	,00	100,00	46,1538	50,83911
Nahrungsergänzungsmittel (Frage 62)	26	,00	100,00	11,5385	32,58126
Ernährungssonde (Frage 63)	26	,00	100,00	11,5385	32,58126
Gewichtsverlust (Frage 64)	26	,00	100,00	11,5385	32,58126
Gewichtszunahme (Frage 65)	26	,00	100,00	50,0000	50,99020
Gültige Werte (Listenweise)	26				

5.16 Varianzanalyse der Lebensqualität

5.16.1 Analyse der allgemeinen krebsspezifischen Lebensqualität in Abhängigkeit des Rekonstruktionsverfahrens

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Defektdeckung mit Obturator mit denen der Defektdeckung durch Rekonstruktion verglichen (Tabelle 40).

Bei den Funktionsskalen liegen die Mittelwerte der rekonstruierten Patienten auf einem höheren Niveau, es liegt also ein besserer Funktionszustand in Rollen-, körperlicher -, emotionaler - und kognitiver Funktion vor. Bei der sozialen Funktion geben die Patienten mit Obturator einen um 3 Skalenpunkte höheren Mittelwert an. Bei dem körperlichen Funktionszustand ist der Vergleich statistisch signifikant ($p=0,026$).

Bei den Symptomskalen unterscheiden sich die meisten Mittelwerte nicht signifikant voneinander.

Eine höhere finanzielle Belastung geben vor allem die Obturatorpatienten an. Mit Diarrhoe haben vermehrt die Patienten mit rekonstruiertem Defekt zu kämpfen und mit Obstipation eher die mit Obturator. Atemnot und Appetitmangel machen überwiegend den rekonstruierten Patienten Probleme. Die restlichen Symptomskalen unterscheiden sich nur gering bei den beiden Gruppen.

Bezüglich der globalen Lebensqualität geben die Patienten, deren Defekt rekonstruiert wurde, einen höheren Wert und damit bessere Lebensqualität an ($p=0,679$).

Tabelle 40 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren QLQ-C30

Defektdeckung		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Körperlicher Funktionszustand (Frage 1 – 5)	Obturator	7	66,6629	28,80419	0,026
	rekonstruiert	19	88,77	17,78665	
Rollenfunktion (Frage 6, 7)	Obturator	7	61,9029	32,93323	0,181
	rekonstruiert	19	79,8221	28,10011	
Emotionale Funktion (Frage 21 – 24)	Obturator	7	65,4743	28,63837	0,726
	rekonstruiert	19	69,7342	26,67568	
Kognitive Funktion (Frage 20, 25)	Obturator	7	80,95	17,81808	0,569
	rekonstruiert	19	85,9637	20,23319	
Soziale Funktion (Frage 26, 27)	Obturator	7	69,0443	26,22723	0,862
	rekonstruiert	19	66,6642	31,91598	
Müdigkeit (Frage 10, 12, 18)	Obturator	7	38,06	21,10529	0,469
	rekonstruiert	19	28,9332	29,99557	
Schmerzen (Frage 9, 19)	Obturator	7	23,8071	25,19511	0,901
	rekonstruiert	19	25,4368	30,61533	
Übelkeit und Erbrechen (Frage 14, 15)	Obturator	7	2,38	6,29689	0,853
	rekonstruiert	19	3,5084	15,29285	
Atemnot (Frage 8)	Obturator	7	9,5229	16,26337	0,264
	rekonstruiert	19	24,5595	33,03761	
Appetitmangel (Frage 13)	Obturator	7	4,7614	12,59756	0,42
	rekonstruiert	19	12,2795	22,79724	
Schlaflosigkeit (Frage 11)	Obturator	7	28,5686	29,98818	0,856
	rekonstruiert	19	31,5774	39,24132	
Obstipation (Frage 16)	Obturator	7	38,0929	40,49802	0,011
	rekonstruiert	19	8,7711	15,07896	
Diarrhoe (Frage 17)	Obturator	7	9,5229	16,26337	0,556
	rekonstruiert	19	15,7879	25,74171	
Finanzielle Situation (Frage 28)	Obturator	7	42,8557	41,78592	0,314
	rekonstruiert	19	26,3137	34,3865	
Lebensqualität (Frage 29, 30)	Obturator	7	61,9	14,319	0,679
	rekonstruiert	19	66,23	25,682	

5.16.2 Analyse der Kopf- Hals- krebsspezifischen Lebensqualität in Abhängigkeit des Rekonstruktionsverfahrens

Bei der Auswertung zeigen sich deutliche Unterschiede bezüglich der Mittelwerte der verschiedenen Defektdeckungsvarianten (Tabelle 41). Patienten, deren Defekt rekonstruiert wurde, haben in vielen Punkten die niedrigeren Mittelwerte und somit die geringeren Probleme im Vergleich zu den Patienten mit Obturator. Bei der Frage zur Sexualität und zur Schmerzmitteleinnahme ist es umgekehrt, der Mittelwert bei den Patienten mit Obturator ist niedriger. Hier geben die Patienten mit rekonstruierten Defekten an, weniger Sexualverkehr zu haben und mehr Schmerzmittel einzunehmen. Statistisch signifikant ist kein Ergebnis.

Ebenso bei der Frage Nahrungsergänzungsmittel, Ernährungssonde und Gewichtsverlust ergibt sich bei der Gruppe mit Obturator der niedrigere Mittelwert.

Tabelle 41 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren QLQ-H&N35

	Defektdeckung	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikan z
Schmerzen (Frage 31 – 34)	Obturator	7	24,9929	20,97464	0,965
	rekonstruiert	19	24,5589	22,47663	
Schlucken (Frage 35 – 38)	Obturator	7	28,5686	22,49268	0,113
	rekonstruiert	19	14,0337	19,05394	
Geschmacks-/Geruchssinn (Frage 43, 44)	Obturator	7	23,8086	37,08962	0,676
	rekonstruiert	19	18,4195	25,3934	
Probleme beim Sprechen (Frage 46, 53, 54)	Obturator	7	36,4729	26,97123	0,027
	rekonstruiert	19	13,4489	20,14115	
Probleme mit sozialem Essen (Frage 49 – 52)	Obturator	7	41,6643	36,32225	0,338
	rekonstruiert	19	26,3142	35,27377	
Probleme mit sozialen Kontakten (Frage 48, 55, 58)	Obturator	7	28,5671	28,98431	0,372
	rekonstruiert	19	17,8932	25,63247	
weniger Sexualität (Frage 59, 69)	Obturator	7	21,4271	31,49553	0,419
	rekonstruiert	19	35,9637	42,40493	
Zähne (Frage 39)	Obturator	7	61,9014	35,63483	0,096
	rekonstruiert	19	31,5774	40,78374	
Mundöffnung (Frage 40)	Obturator	7	47,6186	50,39542	0,721
	rekonstruiert	19	40,3495	43,85514	
Mundtrockenheit (Frage 41)	Obturator	7	66,66	38,49483	0,18
	rekonstruiert	19	43,8574	36,93913	
klebriger Speichel (Frage 42)	Obturator	7	47,6171	46,57497	0,249
	rekonstruiert	19	28,0679	33,81495	
Husten (Frage 45)	Obturator	7	42,8543	31,70616	0,062
	rekonstruiert	19	19,2963	25,61521	
Krankheitsgefühl (Frage 47)	Obturator	7	38,0871	23,00092	0,307
	rekonstruiert	19	24,5589	31,11218	
Schmerzmittel (Frage 61)	Obturator	7	14,2857	37,79645	0,05
	rekonstruiert	19	57,8947	50,72573	
Nahrungsergänzungsmittel (Frage 62)	Obturator	7	0	0	0,282
	rekonstruiert	19	15,7895	37,46343	
Ernährungssonde (Frage 63)	Obturator	7	0	0	0,282
	rekonstruiert	19	15,7895	37,46343	
Gewichtsverlust (Frage 64)	Obturator	7	0	0	0,282
	rekonstruiert	19	15,7895	37,46343	
Gewichtszunahme (Frage 65)	Obturator	7	71,4286	48,795	0,199
	rekonstruiert	19	42,1053	50,72573	

5.17 Gruppenstatistik zur Beurteilung der Lebensqualität

Ausgewertet wurde bei den Untergruppen insbesondere der Einfluss der Tumorgröße und der Strahlentherapie.

5.17.1 Schlucken

Bei der Symptomfrage Schlucken ist der Mittelwert bei der Gruppe die zur Operation noch eine Radiotherapie erhielt höher als bei der Gruppe die nur operiert wurde. Also ist die Symptombelastung bei der Kombinationstherapie größer und somit ihre Lebensqualität niedriger. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant ($p=0,108$) (Tabelle 42).

Tabelle 42 Probleme beim Schlucken

Therapie	N	Mittelwert
Schlucken (Frage 35 – 38) Operation	14	11,9029
Operation + Radiatio	12	24,9983

Der Gruppe mit den größeren Tumoren (T3, T4) ist ein höherer Mittelwert zugeordnet als der Gruppe mit den kleineren (Cis, T1, T2). Die Symptombelastung ist bei den größeren Tumoren größer, somit haben Patienten mit den kleineren Tumoren eine höhere Lebensqualität. Die Angaben sind statistisch signifikant ($p=0,018$) (Tabelle 43).

Tabelle 43 Probleme beim Schlucken

Cis, T1, T2 / T3, T4	N	Mittelwert
Schlucken (Frage 35 – 38) Cis, T1, T2	15	9,9987
T3, T4	11	28,7855

5.17.2 Probleme beim Sprechen

Das Patientenkollektiv, das zur OP noch eine Radiotherapie erhielt, hat den höheren Mittelwert. Diese Patienten weisen mehr Sprechprobleme auf, als Patienten, welche nur operiert wurden. Der Vergleich bringt statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,048$) (Tabelle 44).

Tabelle 44 Probleme beim Sprechen

Therapie	N	Mittelwert
Probleme beim Sprechen (Frage 46, 53, 54) Operation	14	11,11
Operation + Radiatio	12	29,6083

Den Patienten mit größeren Tumoren (T3, T4) ist ein deutlich höherer Mittelwert zugeordnet als den Patienten mit kleineren Tumoren (Cis, T1, T2). Es zeigen sich mehr Probleme beim Sprechen bei größeren Tumoren und somit eine geringere Lebensqualität. Es ergibt sich ein statisch signifikantes Ergebnis ($p=0,005$) (Tabelle 45).

Tabelle 45 Probleme beim Sprechen

Cis, T1, T2 / T3, T4	N	Mittelwert
Probleme beim Sprechen (Frage 46, 53, 54) Cis, T1, T2	15	8,888
T3, T4	11	34,32

5.17.3 Probleme mit den Zähnen

Die Patienten, die als einzige Therapie eine Operation erhielten, haben weniger Probleme mit den Zähnen und dadurch eine höhere Lebensqualität. Deren Mittelwert ist niedriger, das Ergebnis ist aber nicht statistisch signifikant ($p=0,6$) (Tabelle 46).

Tabelle 46 Probleme mit den Zähnen

Therapie		N	Mittelwert
Zähne (Frage 39)	Operation	14	35,7121
	Operation + Radiatio	12	44,4425

Bei dem Patientenkollektiv mit den kleineren Tumoren (Cis, T1, T2) ergibt sich ein kleinerer Mittelwert, sie haben somit eine höhere Lebensqualität als das Kollektiv mit T3-, T4-Tumoren. Der Vergleich ist nicht statistisch signifikant ($p=0,118$) (Tabelle 47).

Tabelle 47 Probleme mit den Zähnen

Cis, T1, T2 / T3, T4		N	Mittelwert
Zähne (Frage 39)	Cis, T1, T2	15	28,888
	T3, T4	11	54,5418

5.17.4 Mundtrockenheit

Das Kollektiv, welches Radiotherapie erhielt, zeigt für den Parameter Mundtrockenheit einen deutlich höheren Mittelwert als der Rest, der nur operiert wurde. Die Lebensqualität der Patienten, die eine Radiotherapie erhielten ist niedriger, da sie mit mehr Mundtrockenheit zu kämpfen haben. Dieses Ergebnis erwies sich als statistisch nicht signifikant (0,084) (Tabelle 48).

Tabelle 48 Probleme mit Mundtrockenheit

Therapie	N	Mittelwert
Mundtrockenheit (Frage 41) Operation	14	38,0929
Operation + Radiatio	12	63,8842

Bei den Patienten mit den größeren Tumoren (T3, T4) ist der höhere Mittelwert zu finden. Es zeigt sich also eine höhere Belastung durch die Mundtrockenheit als bei denjenigen mit den kleineren Tumoren (T1, T2). Das Ergebnis ist mit $p=0,02$ statistisch signifikant (Tabelle 49).

Tabelle 49 Probleme mit Mundtrockenheit

Cis, T1, T2 / T3, T4	N	Mittelwert
Mundtrockenheit (Frage 41) Cis, T1, T2	15	35,552
T3, T4	11	69,6936

5.17.5 Klebriger Speichel

Bei dieser Symptomfrage erreicht die Gruppe mit OP und adjuvanter Radiotherapie einen höheren Mittelwert, also eine höhere Symptombelastung. Das Ergebnis des Vergleichs ist nicht statistisch signifikant ($p=0,169$) (Tabelle 50).

Tabelle 50 Probleme mit klebrigem Speichel

Therapie	N	Mittelwert
klebriger Speichel (Frage 42) Operation	14	23,8071
Operation + Radiatio	12	44,4425

Das Patientenkollektiv mit den kleineren Tumoren (Cis, T1, T2) erhielt einen niedrigeren Mittelwert, also eine höhere Lebensqualität, als das Kollektiv mit den größeren Tumoren. Der Vergleich ist statistisch signifikant ($p=0,011$) (Tabelle 51).

Tabelle 51 Probleme mit klebrigem Speichel

	Cis, T1, T2 / T3, T4	N	Mittelwert
klebriger Speichel (Frage 42)	Cis, T1, T2	15	17,7767
	T3, T4	11	54,5418

5.17.6 Globaler Gesundheitsstatus

Bei der Skala zum globalen Gesundheitsstatus erhielt die Gruppe bei der als Therapie eine Operation durchgeführt wurde einen höheren Mittelwert und somit einen besseren globalen Gesundheitsstatus. Das Ergebnis zeigt keine statistische Signifikanz ($p=0,709$) (Tabelle 52).

Tabelle 52 Lebensqualität

	Therapie	N	Mittelwert
Lebensqualität (Frage 29, 30)	Operation	14	66,66
	Operation + Radiatio	12	63,19

Der Gruppe mit den größeren Tumoren (T3, T4) wird ein niedrigerer Mittelwert zugeordnet. Es ergibt sich bei diesem Vergleich eine höhere Lebensqualität für die Patienten mit den kleineren Tumoren. Der Vergleich ist mit $p=0,265$ statistisch nicht signifikant (Tabelle 54).

Tabelle 53 Lebensqualität

	Cis, T1, T2 / T3, T4	N	Mittelwert
Lebensqualität (Frage 29, 30)	Cis, T1, T2	15	69,44
	T3, T4	11	59,09

In Tabelle 54 wird die Frage nach der Lebensqualität mit Defektdeckung und T-Stadium korreliert. Es zeigt sich, dass kleinere T-Stadien vermehrt mit Rekonstruktion gedeckt werden und auch mit Werten zwischen 50 und 100 eine gute Lebensqualität angegeben werden. Bei großen T-Stadien ist Defektdeckung, Rekonstruktion und Obturator eher gleichverteilt. Allgemein geben die Patienten eine eher gute Lebensqualität an.

Tabelle 54 Defektdeckung - Cis,T1,T2,T3,T4 - Lebensqualität (Frage 29,30)

Wertebereich	Defektdeckung	Cis,T1,T2,T3,T4					Gesamt
		Cis	T1	T2	T3	T4	
0 – 50	Obturator rekonstruiert	0	0	1	0	1	2
		0	2	1	2	1	6
51 – 100	Obturator rekonstruiert	0	1	1	0	3	5
		1	4	4	1	3	13
Gesamt		1	7	7	3	8	26

5.17.7 Schmerzen

Bei der Symptomskala Schmerzen brachte der Vergleich des Patientenkollektivs, das nur chirurgisch behandelt wurde mit dem das eine adjuvante Radiotherapie zur OP erhielt einen niedrigeren Wert für die erste Gruppe und somit eine niedrigere Symptombelastung. Es ergibt sich in der Konsequenz eine höhere Lebensqualität für die Patienten, die nur operiert wurden. Statistisch signifikant ist das Ergebnis nicht ($p=0,42$) (Tabelle 55).

Tabelle 55 Probleme mit Schmerzen

Therapie		N	Mittelwert
Schmerzen (Frage 31 – 34)	Operation	14	21,4257
	Operation + Radiatio	12	28,4675

Bei dem Patientenkollektiv mit den kleineren Tumoren (Cis, T1, T2) wurde ein deutlich geringerer Mittelwert ermittelt und somit ergab sich eine geringere Symptombelastung und eine höhere Lebensqualität als bei der Gruppe mit den T3-, T4-Tumoren. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p=0,024$) (Tabelle 56).

Tabelle 56 Probleme mit Schmerzen

Cis, T1, T2 / T3, T4		N	Mittelwert
Schmerzen (Frage 31 – 34)	Cis, T1, T2	15	16,662
	T3, T4	11	35,6036

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Methodik

Da es sich hierbei um eine retrospektive Arbeit handelt, wurde versucht ein möglichst vollständiges Profilbild der erkrankten Patienten darzustellen. So konnten aus einer Gruppe von mehreren tausend Patienten, die im Zusammenhang mit einem Plattenepithelkarzinom an der Universitätsklinik Regensburg behandelt wurden, letztlich 69 Patienten mit Lokalisation im Oberkiefer in die Untersuchung eingeschlossen werden. In manchen Fällen beinhaltet die Analyse eine unvollständige Erfassung der Patientendaten. Von den 69 versandten Fragebögen wurden lediglich 26 (Rücklaufquote 37,7%) zur Auswertung zurückgesandt, so dass insbesondere bei der Auswertung der Lebensqualität die Fallzahl und somit die statistische Aussagekraft zu gering ist. Derart kleine Patientenkollektive finden sich aber auch bei anderen Studiengruppen, die sich mit Maxillektomie-Patienten beschäftigen. Rogers et al. [52] befragten 10 Patienten, Hertrampf et al. [33] 17 Patienten, Depprich et al. [12] 31 Patienten, Irish et al. [35] 42 Patienten und Kornblith et al. [38] 47 Patienten.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war, das Kollektiv aus 69 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oberkiefer bezüglich prognostischer Faktoren wie dem TNM-Staging, der anatomischen Lokalisation sowie weiterer Parameter zu untersuchen. Zusätzlich wurde mit Hilfe von Fragebögen der EORTC die Lebensqualität der Patienten analysiert. Der EORTC QLQ-C30 wird von vielen Studiengruppen als Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität verwendet [56], [20], [3], [1].

6.2.1 Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs beträgt zum Zeitpunkt der Diagnose 67,06 Jahre. Ein ähnlicher Altersdurchschnitt lässt sich auch in anderen Arbeiten finden, z.B. 70,9 Jahre in einer Studie von Lin et al. [42], 61 Jahre in einer Arbeit von Chigurupati et al. [8].

6.2.2 Prognostische Parameter für das onkologische Outcome

6.2.2.1 TNM

Bei Betrachtung der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der T-Klassifikation wurden jeweils die Cis-, T1- und T2-Tumoren sowie die T3- und T4-Tumoren zu einer Gruppe zusammengefasst. Bei dem Kollektiv Cis/T1/T2 liegt die Überlebensrate im Beobachtungszeitraum bei 64,1%, für die Stadien T3/T4 ergab sich eine Überlebensrate von 53,3% ohne statistische Signifikanz.

Die höhere Überlebensrate bei kleineren Tumorstadien deckt sich mit Studien von Lin et al. [42] und Kreeft et al. [40].

Wenn man die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der N-Klassifikation betrachtet, wurden die Patienten mit Nodalstatus N1 und N2 zusammengefasst und den Patienten mit N0-Status gegenübergestellt. Die Patienten mit N0 zeigten eine Überlebensrate von 63,3%, das Kollektiv mit N1/N2 eine Überlebensrate von 50% ($p=0,049$). Somit wiesen die Patienten mit N0-Status eine höhere Überlebensrate als die Patienten mit N1- oder N2-Status auf. Diese Schlussfolgerung findet sich auch in Veröffentlichungen von Lin et al. [42], Yang et al. [65] und Ramalingam et al. [46] wieder.

Bei Betrachtung der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der M-Klassifikation haben die Patienten mit M0-Status eine Überlebensrate im Beobachtungszeitraum von 60,3%. Der einzige Patient mit M1-Status starb im Beobachtungszeitraum, weshalb das Ergebnis mit $p<0,001$ zwar statistisch signifikant, aufgrund des singulären Falls jedoch nicht repräsentativ ist. Die schlechtere Prognose bei Fernmetastasierung ist hinreichend bekannt (12). Bezüglich der Häufigkeit von Fernmetastasen fand sich in einer Studie von Dubal et al. an Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des sinus maxillaris eine Fernmetastasierungsquote von 4% bei insgesamt 854 Patienten [15].

6.2.2.2 Lokalisation

Betrachtet man die Überlebenszeit in Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors, so zeigte sich kein wesentlicher prognostischer Unterschied zwischen den Lokalisationen Gaumen, Alveolarfortsatz oder der Kombination von beiden.

Rogers et al. untersuchten in einer Studie den Funktionsstatus von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, die primär mit einer Operation therapiert wurden. Sie kamen zum Ergebnis, dass Patienten mit posterior lokalisierten Tumoren eine schlechtere Lebensqualität angeben als der Rest des Kollektivs. Zusätzlich muss aber der Umfang der Therapie mitbetrachtet werden [51].

6.2.2.3 Therapieform

Betrachtet man die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Therapie, so zeigten Patienten mit einer Operation als alleinige Therapieform im Beobachtungszeitraum eine Überlebensrate von 75%. Patienten, die operiert und bestrahlt wurden wiesen eine Überlebensrate von lediglich 45,9% auf. Dieses statistisch signifikante Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da eine adjuvante Radiotherapie lediglich bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien und damit ohnehin signifikant schlechterer Prognose indiziert ist [41].

6.2.2.4 Komplikationen der Defektdeckung mittels Rekonstruktion

Die Defektdeckung durch Rekonstruktion hat den Nachteil für den Patienten, dass eine zweite Operation stattfindet, bei der man den Defekt mit einem Lappentransplantat rekonstruiert. Als Komplikation dieser Operation kann es zum Lappenverlust kommen. In der vorliegenden Studie ist bei allen Patienten, deren Defekt rekonstruiert wurde, der Lappen eingeheilt.

Andere Studien kommen zu einer ähnlich geringen Verlustrate der Transplantate. Sarukawa et al. verloren in ihrer Studie auch keinen Lappen [55]. Abubaker et al. betrachten in ihrer Arbeit den Erfolg von Temporalislappen zur Rekonstruktion intraoraler Defekte, sie beschreiben eine Verlustrate von 1,6% und führen den Verlust auf Quetschungen des Muskeltransplantats oder auf den Zug am Gefäßstiel zurück [2]. Connolly et al. betrachteten Patienten mit einem Radialislappen genauer, sie beschreiben eine Verlustrate von 4% [9].

Als weitere Komplikationen postoperativ müssen noch Probleme bei der Mundöffnung und Schwierigkeiten beim Kauen und Schlucken aufgeführt werden. Abubaker et al. beschreiben in ihren

Untersuchungen postoperative Schwellungen, Formierung von Granulationsgewebe und Fibrosen, die dann auch zu eingeschränkter Mundöffnung und Kau- und Schluckbeschwerden führen [2]. In den meisten Fällen kann die Mundöffnung mit physiotherapeutischer Behandlung über 2 – 3 Monate verbessert werden [2].

6.2.3 Lebensqualität

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit den im Rahmen einer Befragung gewonnenen Daten zur Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers. Heutzutage beinhaltet die Bewertung einer erfolgreichen Therapie von bösartigen Kopf- und Hals-Tumoren nicht nur die Überlebenszeit und die rezidivfreie Zeit, sondern auch die Lebensqualität des Patienten. Insbesondere in der onkologischen Therapie hat die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den letzten zwei Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung in der Beurteilung des Erfolgs gewonnen. Zur Erfassung wurden verschiedenste valide und zuverlässige Fragebögen entwickelt [48], [10], [1].

6.2.3.1 Allgemeine krebspezifische Lebensqualität anhand des QLQ-C30

Der Vergleich der einzelnen Bereiche der Lebensqualität im EORTC QLQ-C30 zeigt, dass die Lebensqualität in unserem Patientenkollektiv eingeschränkt ist.

Die globale Lebensqualität wird mit einem Mittelwert von 55,6 angegeben. Die Mittelwerte aller Skalen im EORTC QLQ-C30 ergeben einen Wertebereich von 0 – 100. Ein hoher Wert in den Funktionsskalen und in der globalen Lebensqualität gibt ein hohes Maß an Funktion bzw. Lebensqualität an.

Zu einem ähnlich niedrigen Wert (55,5) kommen auch Tai-Lin Huang et al. in ihrer Auswertung [34]. In dieser Studie wurde die Lebensqualität von 333 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht [34].

6.2.3.2 Kopf- Hals- krebsspezifische Lebensqualität anhand des QLQ-H&N35

Der EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen ist das Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30. Er ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der speziell die Aspekte der Lebensqualität von Patienten mit einem Kopf-Hals-Malignom, die einerseits durch die Erkrankung, andererseits durch die Therapie entstehen, erfasst.

Bei dem Patientenkollektiv erreichen die Items trockener Mund sowie Mundöffnung die höchsten Mittelwerte und bedeuten somit die größten Probleme für die Patienten. Das Item trockener Mund erfasst das Problem der Xerostomie, welche eine der häufigsten Nebenwirkungen einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich darstellt [13], [18], [14]. Ferner führt die Bestrahlung zu einer Fibrosierung der Kaumuskulatur, wodurch die Mundöffnung deutlich eingeschränkt wird.

6.2.3.3 Varianzanalyse der Lebensqualität

6.2.3.3.1 Allgemein krebsspezifische Lebensqualität anhand des QLQ-C30

Beim Vergleich der Mittelwerte der Defektdeckung mit Obturator mit denen der Defektdeckung durch Rekonstruktion ergeben sich folgende Ergebnisse. Patienten, deren Defekt rekonstruiert wurde geben einen besseren Funktionszustand in Rollen-, körperlicher -, emotionaler -, kognitiver - und sozialer Funktion an.

Bei der Frage nach der globalen Lebensqualität ergab sich für die Gruppe der Patienten mit rekonstruiertem Defekt eine bessere globale Lebensqualität.

Eine Studie von Wang et al. verglich die Lebensqualität von Patienten, die einen Implantat getragenen Obturator besaßen mit Patienten, die Implantat getragene Prothesen auf frei vaskularisierten Lappentransplantaten hatten. Dabei ergab sich kein Unterschied bei den oralen Funktionen beider Gruppen. Die Lebensqualität der Patienten in beiden Gruppen war den Umständen entsprechend akzeptabel. Die Patienten, die eine Obturatortherapie erhalten hatten, schienen in einer schlechteren mentalen Verfassung zu sein als Patienten mit einer Lappentransplantation, allerdings sollte dieses Ergebnis mit Rücksicht auf die Grenzen der Studie interpretiert werden [62]. Chigurupati et al. untersuchten in ihrer Studie die Lebensqualität von Patienten nach Maxillektomie und prothetischer Defektdeckung mittels Obturator. Die Patienten erhielten 3 verschiedene Fragebögen: Einmal den „University of Washington Quality of Life Version 4“, dann den „Mental Health Inventory, long version“ und den „Obturator Functioning Scale“. Bei der

Auswertung der Fragebögen ergab sich, dass Patienten mit einer nicht zufriedenstellenden Funktion des Obturators eine signifikant schlechtere Lebensqualität aufweisen [8].

Darüber hinaus demonstrierten Kreeft et al., Borggreven et al. und Rogers et al., dass neben der Tumorlokalisation, Alter, Co-Morbiditäten und der Rekonstruktionsmethode auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Lebensqualität haben [4], [51], [39]. So scheinen Frauen in subjektiven Studien eher über funktionelle Probleme zu berichten als Männer. Auch junge Patienten scheinen psychisch mehr unter Funktionsstörungen zu leiden als ältere Patienten [31]. Eine Verbindung zwischen der durch Fachpersonal objektiv beurteilbaren Funktion und durch Patienten subjektiv eingeschätzten Lebensqualität herzustellen ist kritisch [11].

6.2.3.3.2 Kopf-Hals-krebsspezifische Lebensqualität anhand des QLQ-H&N35

Die Defektdeckung mittels Obturator verglichen mit der Defektdeckung durch Rekonstruktion zeigt im QLQ-H&N35 folgende Ergebnisse: In den meisten Fragen ergeben sich für die Patienten mit rekonstruiertem Defekt niedrigere Mittelwerte, was bedeutet, dass diese Patienten weniger Probleme haben.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch Genden et al. [24]. Sie verglichen die Ergebnisse bezüglich Funktion und Lebensqualität von Patienten mit und ohne palatamaxillärer Rekonstruktion. Ihre Ergebnisse zeigten, dass für kleinere Defekte die Obturatorprothese ein einfaches Mittel darstellt, einen sofortigen Zahnersatz mit Trennung von Mund- und Nasen- bzw. Kieferhöhle ohne weitere Operationen wiederherzustellen. Bei größeren Defekten sind die Voraussetzungen für eine funktionell gute Obturatorprothese schlechter. Die Stabilität und die Retention sind beeinträchtigt. Dadurch kommt es zu reduzierter Kaufähigkeit und oronasalem Reflux [24]. Um diese prothetischen Mängel zu verbessern beschreiben Early et al. [16], Shestak et al. [57] und Tideman et al. [59] die frühe chirurgische Rekonstruktion mittels verschiedener Weichgewebstransplantate. Dadurch wird zwar eine zuverlässige Trennung von sinus oralis und - nasalis erreicht, aber wegen der oftmaligen Masse der Transplantate ist die Retention der schleimhautgetragenen Prothese zunächst ebenfalls stark limitiert. In einer Studie von Ewers et al. wird dieses Problem durch die Kombination mit freien Knochentransplantaten gelöst, welche die Maxilla in Form und Struktur rekonstruierten, jedoch in dieser Studie keine suffiziente Einbringung osseointegrierter Implantate zuließen [19]. Schließlich führten Riediger et al. [47], Granick et al. [28] und Sadove et al. [54] freie vaskularisierte Knochentransplantate zur Rekonstruktion der Maxilla ein. Die Rekonstruktion der knöchernen Infrastruktur der Maxilla war eine signifikante Verbesserung der Wiederherstellung des Mittelgesichts. Darüber hinaus bieten freie vaskularisierte Knochentransplantate den funktionellen Vorteil, osseointegrierte Implantate zur orodentalen Rehabilitation einbringen zu können [60], [22], [25], [5].

Die Studie von Genden et al. demonstriert, dass Patienten mit ausgeprägten hemipalatomaxillären Defekten nach einer Rekonstruktion mit freien vaskularisierten Knochentransplantaten eine nahezu normale Kaufähigkeit zurückerlangen können. Selbstverständlich bleiben die Xerostomie und eingeschränkte Mundöffnung nach stattgehabter Strahlentherapie. Neben der schlechteren Halte- und Kaufunktion beschrieben die Patienten bei Genden et al. mit Obturator Schwierigkeiten beim Sprechen in der Öffentlichkeit, Halitosis und Probleme beim Schlucken [24].

Unter den sieben Patienten mit Obturator in unserer Studie finden sich vier Patienten mit einem T4 Tumor, der auch mit Radiochemotherapie behandelt wurde. Eine T4-Klassifikation impliziert eine ausgedehnte Oberkieferdefektsituation, die mit Gewebe- und Funktionsverlust proportional einhergeht [29].

Neben dem möglichen Funktionsverlust kann der Obturator für die Patienten eine signifikante emotionale Belastung sein. Das tägliche Ein- und Ausgliedern der Obturatorprothese belastet den Patienten, der dadurch täglich mit seiner Erkrankung konfrontiert wird [38], [53].

Dies ist zwar bei einer Rekonstruktion nicht der Fall, aber es sind weitere operative Eingriffe notwendig, um statt einer Obturatorprothese konventionellen Zahnersatz einzugliedern. Für die Lebensqualität der Patienten ist auch die Dauer der Therapie ein wichtiger Faktor [30].

6.2.3.3.3 Gruppenstatistik zur Beurteilung der Lebensqualität

Um weitere Aspekte der Lebensqualität des Kollektivs zu betrachten verglich man im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie die Ergebnisse der Gruppe „Operation“ mit den Ergebnissen der Gruppe „Operation + Radiatio“ bei den Items „Probleme beim Schlucken“, „Probleme beim Sprechen“, „Probleme mit den Zähnen“, „Mundtrockenheit“, „klebriger Speichel“, „Schmerzen“ und „globaler Gesundheitsstatus“. Derselbe Vergleich wurde mit den Gruppen „Cis-, T1-, T2-Tumor“ und „T3-, T4-Tumor“ gezogen.

Als Ergebnis kann zusammengefasst werden: Die Patienten aus der Gruppe Operation und Tumor bis T2 gaben in allen Punkten die bessere Lebensqualität an. Die Werte sind allerdings nicht signifikant besser. Nicht alle Patienten mit T3-, T4-Tumoren und adjuvanter Radiotherapie geben eine schlechte Lebensqualität an. Man kann dieses Ergebnis auf die geringe Patientenzahl zurückführen oder auf das bereits von Depprich et al. und Rogers et al. beschriebene Phänomen, dass schwer kranke Patienten ihre Lebensqualität unverändert oder nur leicht gesunken empfinden. Bei einer derart gravierenden Diagnose überwiegt in der Regel die Erleichterung darüber am Leben zu sein als die Nachteile einer Obturatortherapie.

Patienten mit maxillofazialen Tumoren im Speziellen entwickeln gute Strategien, um sich an die neue Situation anzupassen und um eine Steigerung der Lebensqualität nach der Behandlung zu erreichen [52], [12].

Auch Hahn et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss der Radiotherapie auf die Lebensqualität bei 1411 Patienten. Sie kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Obwohl die Beeinträchtigung von Patienten, die eine Radiatio erhalten hatten höher war im Vergleich zu denen, die nur operiert wurden, hatte es keine signifikante Auswirkung auf die Lebensqualität. Ebenfalls bestand keine Korrelation zwischen subjektivem Empfinden und der Strahlendosis, die die Patienten erhalten hatten [30].

In der Beurteilung einer erfolgreichen Tumorthherapie ist neben der Überlebenszeit und der rezidivfreien Zeit die Lebensqualität ein wichtiger Punkt. Das Thema dieser Arbeit war die Beurteilung der Lebensqualität von Patienten nach Therapie eines Plattenepithelkarzinoms im Oberkiefer.

Der entstandene Defekt nach der Resektion des Tumors kann auf zwei verschiedene Arten gedeckt werden. Eine Möglichkeit besteht darin die Form und Funktion mit einem Obturator wiederherzustellen, die andere den Defekt mit einem Gewebetransplantat und einer prothetischen Lösung zu beheben.

In der vorliegenden Studie wurden 69 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oberkiefer einbezogen, welche im Zeitraum von 2004 – 2014 im Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden.

Wie vielleicht zu erwarten, gaben Patienten, deren Defekt rekonstruiert wurde, einen besseren Funktionszustand in körperlicher-, Rollen-, emotionaler-, kognitiver- und sozialer Funktion an. Als Konsequenz dieser Ergebnisse erwartet man bei diesen Patienten auch eine bessere globale Lebensqualität als bei den Patienten mit Obturator. Diese Hypothese wurde durch diese Umfrage bestätigt. Neben der Rekonstruktionsmethode haben auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Lebensqualität. So scheinen Frauen eher über funktionelle Probleme zu berichten als Männer. Auch leiden jüngere Patienten psychisch mehr unter Funktionsstörungen als ältere.

Des Weiteren beschreiben andere Studien einen Zusammenhang zwischen Defektgröße und Lebensqualität mit Obturator. Kleinere Defekte können leichter zufriedenstellend versorgt werden, während größere Defekte mehr Probleme bereiten. Deshalb wäre bei T3-, T4-Stadien eine deutlich schlechtere Lebensqualität der Patienten zu erwarten als bei den Stadien Cis, T1 und T2. Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen der Auswertung des Fragebogens. Ein Erklärungsansatz ist ein fehlerhaftes Ausfüllen des Fragebogens durch einzelne Patienten, da bei der globalen Lebensqualität im Gegensatz zu den einzelnen Funktionsparametern ein höherer Zahlenwert einer besseren Lebensqualität entspricht. Das Phänomen, dass schwer kranke Patienten ihre Lebensqualität als unverändert oder nur leicht gesunken empfinden, könnte als weitere Erklärung dienen.

Eine Obturatorversorgung kann für die Patienten eine emotionale Belastung darstellen. Das Ein- und Ausgliedern der Obturatorprothese bedeutet eine tägliche Konfrontation mit ihrer Erkrankung. Dies ist zwar bei einer Rekonstruktion nicht gegeben, allerdings sind weitere Operationen notwendig bis ein konventioneller oder Implantat-getragener Zahnersatz eingegliedert werden kann. Die längere Therapiedauer spiegelt für viele Patienten einen schlechteren Gesundheitsstatus wieder.

Es wird deutlich, dass die Lebensqualität im Gegensatz zur Überlebenszeit und Rezidivfreiheit eine subjektive Größe darstellt, die trotz spezieller Fragebögen nicht exakt zu erfassen ist.

8 Anhang

8.1 Danksagung

Zuallererst danke ich vielmals Herrn Prof. Dr. Dr. Tobias Ettl für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit sowie der Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Herrn Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert danke ich für die Zustimmung zur Durchführung dieser Arbeit und für die Bereitstellung der Räumlichkeiten.

Der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie danke ich für die Bereitstellung der klinischen Daten ihrer Patienten.

Ebenfalls danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Unterstützung während des Studiums und der Dissertationsarbeit.

Meiner Frau Julia danke ich besonders für ihre Hilfe. Sie hat mich bei der Dissertationsarbeit immer unterstützt.

Großer Dank geht auch an meine Eltern. Sie haben mir das Studium der Zahnheilkunde ermöglicht und mich auf meinem Weg immer unterstützt.

- [1] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–376.
- [2] Abubaker AO, Abouzgia MB. The temporalis muscle flap in reconstruction of intraoral defects: an appraisal of the technique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(1):24–30.
- [3] Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Brédart A, Söderholm AL, Arraras JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 2000;36(14):1796–1807.
- [4] Borggreven PA, Aaronson NK, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers MLCH, Bree R de, Langendijk JA, Leemans CR. Quality of life after surgical treatment for oral and oropharyngeal cancer: a prospective longitudinal assessment of patients reconstructed by a microvascular flap. *Oral Oncology* 2007;43(10):1034–1042.
- [5] Brown JS. Deep circumflex iliac artery free flap with internal oblique muscle as a new method of immediate reconstruction of maxillectomy defect. *Head Neck* 1996;18(5):412–421.
- [6] Brown JS, Rogers SN, McNally DN, Boyle M. A modified classification for the maxillectomy defect. *Head Neck* 2000;22(1):17–26.
- [7] Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol* 2010;11(10):1001–1008.
- [8] Chigurupati R, Aloor N, Salas R, Schmidt BL. Quality of life after maxillectomy and prosthetic obturator rehabilitation. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(8):1471–1478.
- [9] Connolly TM, Sweeny L, Greene B, Morlandt A, Carroll WR, Rosenthal EL. Reconstruction of midface defects with the osteocutaneous radial forearm flap: Evaluation of long term outcomes including patient reported quality of life. *Microsurgery* 2017;37(7):752–762.
- [10] de Haes J, Curran D, Young T, Bottomley A, Flechtner H, Aaronson N, Blazeby J, Bjordal K, Brandberg Y, Greimel E, Maher J, Sprangers M, Cull A. Quality of life evaluation in oncological clinical trials - the EORTC model. The EORTC Quality of Life Study Group. *Eur J Cancer* 2000;36(7):821–825.
- [11] Deleyiannis FW, Weymuller EA, Coltrera MD, Futran N. Quality of life after laryngectomy: are functional disabilities important? *Head Neck* 1999;21(4):319–324.
- [12] Depprich R, Naujoks C, Lind D, Ommerborn M, Meyer U, Kübler NR, Handschel J. Evaluation of the quality of life of patients with maxillofacial defects after prosthodontic therapy with obturator prostheses. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(1):71–79.
- [13] Dirix P, Nuyts S, Bussels B, Hermans R, Van den Bogaert W. Prognostic influence of retropharyngeal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):739–744.

- [14] Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life. *Supportive Care in Cancer* 2007;16(2):171–179.
- [15] Dubal PM, Bhojwani A, Patel TD, Zuckerman O, Baredes S, Liu JK, Eloy JA. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: A population-based analysis. *Laryngoscope* 2016;126(2):399–404.
- [16] Earley MJ. Primary maxillary reconstruction after cancer excision. *Br J Plast Surg* 1989;42(6):628–637.
- [17] Ellert DU, Kurth BM. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):643–649.
- [18] Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson Moore P, Osoba D. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21(1):1–11.
- [19] Ewers R. Reconstruction of the maxilla with a double musculoperiosteal flap in connection with a composite calvarial bone graft. *Plast Reconstr Surg* 1988;81(3):431–436.
- [20] Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 2001;37(11):1331–1334.
- [21] Frerich B. Standard therapy of oral squamous epithelial carcinoma. *Der Onkologe* 2010;16(5):527–538.
- [22] Funk GF, Arcuri MR, Frodel JL. Functional dental rehabilitation of massive palatamaxillary defects: cases requiring free tissue transfer and osseointegrated implants. *Head Neck* 1998;20(1):38–51.
- [23] Futran ND. Primary reconstruction of the maxilla following maxillectomy with or without sacrifice of the orbit. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(12):1765–1769.
- [24] Genden EM, Okay D, Stepp MT, Rezaee RP, Mojica JS, Buchbinder D, Urken ML. Comparison of functional and quality-of-life outcomes in patients with and without palatamaxillary reconstruction: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(7):775–780.
- [25] Genden EM, Wallace D, Buchbinder D, Okay D, Urken ML. Iliac crest internal oblique osteomusculocutaneous free flap reconstruction of the postablative palatamaxillary defect. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(7):854–861.
- [26] Genden EM, Wallace DI, Okay D, Urken ML. Reconstruction of the hard palate using the radial forearm free flap: indications and outcomes. *Head Neck* 2004;26(9):808–814.
- [27] Gerson M. Kopf-Hals-Malignome. 2014. Tumorzentrum München. ISBN: 978-3-86371-133-7.
- [28] Granick MS, Ramasastry SS, Newton ED, Solomon MP, Hanna DC, Kaltman S. Reconstruction of complex maxillectomy defects with the scapular-free flap. *Head Neck* 1990;12(5):377–385.
- [29] Gritz ER, Carmack CL, de Moor C, Coscarelli A, Schacherer CW, Meyers EG, Abemayor E. First year after head and neck cancer: quality of life. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(1):352–360.
- [30] Hahn TR, Krüskemper G. [The impact of radiotherapy on quality of life -- a survey of 1411 patients with oral cancer]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2007;11(2):99–106.

- [31] Hassanein KAAM, Musgrove BT, Bradbury E. Functional status of patients with oral cancer and its relation to style of coping, social support and psychological status. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2001;39(5):340–345.
- [32] Hausamen JE, Machtens E, Reuther J, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 2012. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg. ISBN: 978-3-642-17800-9.
- [33] Hertrampf K, Wenz HJ, Lehmann KM, Lorenz W, Koller M. Quality of life of patients with maxillofacial defects after treatment for malignancy. *Int J Prosthodont* 2004;17(6):657–665.
- [34] Huang T-L, Tsai W-L, Chien C-Y, Lee T-F, Fang F-M. Quality of life for head and neck cancer patients treated by combined modality therapy: the therapeutic benefit of technological advances in radiotherapy. *Qual Life Res* 2010;19(9):1243–1254.
- [35] Irish J, Sandhu N, Simpson C, Wood R, Gilbert R, Gullane P, Brown D, Goldstein D, Devins G, Barker E. Quality of life in patients with maxillectomy prostheses. *Head Neck* 2009;31(6):813–821.
- [36] KORNELISSEN. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30. 2014;;1–83.
- [37] Kirch W ed. Kaplan-Meier Survival Plot. 2008:821–821.
- [38] Kornblith AB, Zlotolow IM, Gooen J, Hurn JM, Lerner T, Strong EW, Shah JP, Spiro RH, Holland JC. Quality of life of maxillectomy patients using an obturator prosthesis. *Head Neck* 1996;18(4):323–334.
- [39] Kreeft AM, Krap M, Wismeijer D, Speksnijder CM, Smeele LE, Bosch SD, Muijen MSA, Balm AJM. Oral function after maxillectomy and reconstruction with an obturator. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(11):1387–1392.
- [40] Kreeft AM, Smeele LE, Rasch CRN, Hauptmann M, Rietveld DHF, Leemans CR, Balm AJM. Preoperative imaging and surgical margins in maxillectomy patients. *Head Neck* 2012;34(11):1652–1656.
- [41] Levendag PC, Nowak PJ, van der Sangen MJ, Jansen PP, Eijkenboom WM, Planting AS, Meeuwis CA, van Putten WL. Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1996;19(5):469–477.
- [42] Lin HW, Bhattacharyya N. Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. *Laryngoscope* 2009;119(2):312–315.
- [43] Moreno MA, Skoracki RJ, Hanna EY, Hanasono MM. Microvascular free flap reconstruction versus palatal obturation for maxillectomy defects. *Head Neck* 2009;32(7):NA–NA.
- [44] Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14.
- [45] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *The Lancet* 2000;355(9208):949–955.
- [46] Ramalingam. Retrospective analysis of survival of patients with squamous cell carcinoma of the maxilla after primary resection and elective bilateral neck dissection: An institutional experience. *Annals of Maxillofacial Surgery* 2011;1(1):42.
- [47] Riediger D. Restoration of Masticatory Function by Microsurgically Revascularized Iliac Crest

Bone Grafts Using Enosseous Implants. *Plast Reconstr Surg* 1988;81(6):861–876.

- [48] Ringash J, Bezjak A. A structured review of quality of life instruments for head and neck cancer patients. *Head Neck* 2001;23(3):201–213.
- [49] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. Neck Dissection Classification Update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751–758.
- [50] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT, American Head and Neck Society, American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002;128:751–758.
- [51] Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. *Head Neck* 1999;21(5):394–401.
- [52] Rogers SN, Lowe D, McNally D, Brown JS, Vaughan ED. Health-related quality of life after maxillectomy: a comparison between prosthetic obturation and free flap. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(2):174–181.
- [53] Rozen RD, Ordway DE, Curtis TA, Cantor R. Psychosocial aspects of maxillofacial rehabilitation. I. The effect of primary cancer treatment. *J Prosthet Dent* 1972;28(4):423–428.
- [54] Sadove RC, Powell LA. Simultaneous Maxillary and Mandibular Reconstruction with One Free Osteocutaneous Flap. *Plast Reconstr Surg* 1993;92(1):141–146.
- [55] Sarukawa S, Kamochi H, Noguchi T, Sunaga A, Uda H, Mori Y, Nishino H, Yoshimura K. Free-flap surgical correction of facial deformity after anteromedial maxillectomy. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(9):1573–1577.
- [56] Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 2001;37(11):1345–1351.
- [57] Shestak KC, Schusterman MA, Jones NF, Johnson JT. Immediate microvascular reconstruction of combined palatal and midfacial defects using soft tissue only. *Microsurgery* 1988;9(2):128–131.
- [58] Siedentopf F. 9. Lebensqualität. 2014:1–26.
- [59] Tideman H, Samman N, Cheung LK. Immediate reconstruction following maxillectomy: a new method. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22(4):221–225.
- [60] Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Parker R, Schaefer J, Som P, Shapiro A, Lawson W. Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of the oral cancer patient: a comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. *Laryngoscope* 1991;101(9):935–950.
- [61] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer H-R, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–1127.
- [62] Wang F, Huang W, Zhang C, Sun J, Qu X, Wu Y. Functional outcome and quality of life after a maxillectomy: a comparison between an implant supported obturator and implant

supported fixed prostheses in a free vascularized flap. Clin Oral Implants Res 2016;28(2):n/a–n/a.

- [63] Werner JA, Dünne A-A, Ramaswamy A, Folz BJ, Lippert BM, Moll R, Behr T. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. Br J Cancer 2002;87(7):711–715.
- [64] Wolff P. Langversion S3 Mundhöhlenkarzinom. 2012;;1–119.
- [65] Yang X, Song X, Chu W, Li L, Ma L, Wu Y. Clinicopathological Characteristics and Outcome Predictors in Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Gingiva and Hard Palate. J Oral Maxillofac Surg 2015;73(7):1429–1436.
- [66] Diagnostik und Therapie des oralen -Plattenepithelkarzinoms | ZWP online - Das Nachrichtenportal für die Dentalbranche. 2016 Mar. 17.
- [67] EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2018 Apr. 7. <http://www.eortc.org/>.
- [68] Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 2011. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. ISBN: 9783131941510.
- [69] Tumorzentrum Regensburg. 2016 Jul. 27. www.tumorzentrum-regensburg.de.