

Aus Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
– Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Evaluation der peritherapeutischen Lebensqualität von Patienten mit oralem
Plattenepithelkarzinom prä- und ein Jahr posttherapeutisch**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von
Raphael Kläger
aus Landstuhl

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

27. Februar 2023

*Für meine Eltern [REDACTED] und [REDACTED],
meine Kinder [REDACTED] und [REDACTED]
und meine Frau [REDACTED]*

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	=	Abbildung
CT	=	Computertomographie
DOI	=	depth of invasion (Infiltrationstiefe)
ENE	=	extranodal extension (extranodales Wachstum)
EORTC	=	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GY	=	Gray
HPV	=	Humanes Papilloma Virus
ICD-O	=	International Classification of Diseases for Oncology
IMRT	=	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
M.	=	Musculus
MW	=	Mittelwert
N.	=	Nervus
N/A	=	not available (nicht verfügbar), englische Abkürzung in Informationstabellen für fehlende Daten
OSCC	=	oral squamous-cell carcinoma (orales Plattenepithelkarzinom)
PY	=	pack year
QLQ	=	Quality of Life Questionnaire
SIN	=	Squamous Intraepithelial Neoplasia (=intraepitheliale Neoplasie)
TNM	=	Tumor-Node-Metastasis
UICC	=	Union Internationale Contre Le Cancer
V.	=	Vena
5-FU	=	5- Fluoruracil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sagittalschnitt der Mundhöhle	17
Abbildung 2: Sagittalschnitt der Mundhöhle	17
Abbildung 3: Transversalschnitt der Mundhöhle.....	18
Abbildung 4: Grafische Darstellung der T-Klassifikation.....	21
Abbildung 5: Grafische Darstellung der N- Klassifikation	22
Abbildung 6: Geschlechtsverteilung	49
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung T-Stadien	50
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der N-Stadien.....	50
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der M-Stadien	51
Abbildung 10: Verteilung der UICC-Stadien nach Häufigkeit mit zusammengefasstem Stadium 4.....	52
Abbildung 11: Geschlechtsverteilung in Korrelation mit Tabakkonsum	53
Abbildung 12: Geschlechtsverteilung in Korrelation mit Alkoholkonsum	53
Abbildung 13: Korrelation beider Risikofaktoren in Abhängigkeit des Geschlechtes .	55
Abbildung 14: Verteilung der verschiedenen Therapieformen.....	56
Abbildung 15: Therapieform in Abhängigkeit vom UICC Stadium	57
Abbildung 16: Verteilung der Resektionsarten im Studienkollektiv	58
Abbildung 17: Therapieart in Korrelation zur Resektionsart, dargestellt ist die Anzahl der Patienten	59
Abbildung 18: Vergleich und Übersicht der Skalen zur Lebensqualität zum Zeitpunkt t1 und t2	62

Abbildung 19: Vergleich von Therapie und allen Skalen zum Zeitpunkt t1 und t2..... 69

Abbildung 20: Vergleich von OP-Verfahren und allen Skalen in der Übersicht zum
Zeitpunkt t1 und t2..... 75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle der TNM-Einteilung der UICC 2018.....	19
Tabelle 2: pTNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle, dargestellt ist die pTNM-Einteilung der Mundhöhlentumore aus der UICC 2018	20
Tabelle 3: Stadiengruppierung für Tumore der Mundhöhle, dargestellt ist die Einteilung der Stadien der Mundhöhlentumore der UICC 2018	23
Tabelle 4: R-Klassifikation, dargestellt ist die Einteilung der UICC.....	23
Tabelle 5: Histopathologisches Grading, dargestellt ist die Einteilung der UICC	24
Tabelle 6: Klassifikation nach Robbins der 6 Lymphknotenlevel, welche bei der Neck Dissection ausgeräumt werden (52)	27
Tabelle 7: Neck Dissection und ihre Modifikationen (52)	27
Tabelle 8: Aufbau des Fragebogens EORTC QLQ-C30	40
Tabelle 9: Aufbau des Fragebogen EORTC QLQ-H&N35	42
Tabelle 10: Auswahl der Skalen für die vorliegende Arbeit	44
Tabelle 11 Klinische Interpretation von Mittelwerten der QLQ-Werte nach Osoba et al.	46
Tabelle 12: Tabellarische Übersicht der Geschlechtsverteilung.....	48
Tabelle 13: Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung	49
Tabelle 14: Verteilung T-Klassifikation nach der UICC.....	49
Tabelle 15: N-Klassifikation nach UICC (mit zusammengefasster Gruppe N2).....	50
Tabelle 16: M-Stadien nach UICC	51

Tabelle 17: UICC-Stadien-Verteilung mit zusammengefasstem Stadium 4 der UICC	52
Tabelle 18: Geschlechtsverteilung in Korrelation mit Tabakkonsum	52
Tabelle 19: Geschlechterverteilung in Korrelation mit Alkoholkonsum.....	53
Tabelle 20: Korrelation von beiden Risikofaktoren	54
Tabelle 21: Verteilung der verschiedenen Therapieformen	55
Tabelle 22: Therapie in Abhängigkeit vom UICC Stadium	56
Tabelle 23: Verteilung der Resektionsart.....	58
Tabelle 24: Therapieart in Korrelation zur Resektionsart	59
Tabelle 25: Vergleich Müdigkeit t1 und t2.....	60
Tabelle 26: Vergleich Globale Lebensqualität t1 und t2	61
Tabelle 27: Vergleich Probleme beim Essen t1 und t2	61
Tabelle 28: Vergleich Probleme mit der Mundöffnung t1 und t2	61
Tabelle 29: Vergleich Trockener Mund t1 und t2.....	62
Tabelle und Boxplot 30: Vergleich von Therapie und Müdigkeit zum Zeitpunkt t1 und t2	64
Tabelle und Boxplot 31: Vergleich von Therapie und Globale Lebensqualität zum Zeitpunkt t1 und t2.....	65
Tabelle und Boxplot 32: Vergleich von Therapie und Probleme beim Essen zum Zeitpunkt t1 und t2.....	66
Tabelle und Boxplot 33: Vergleich von Therapie und Probleme beim Mundöffnen zum Zeitpunkt t1 und t2.....	67
Tabelle und Boxplot 34: Vergleich von Therapie und trockener Mund zum Zeitpunkt t1 und t2	68

Tabelle und Boxplot 35: Vergleich von OP-Verfahren und Müdigkeit zum Zeitpunkt t1 und t2.....	70
Tabelle und Boxplot 36: Vergleich von OP-Verfahren und globaler Lebensqualität zum Zeitpunkt t1 und t2	71
Tabelle und Boxplot 37: Vergleich von OP-Verfahren und Probleme beim Essen zum Zeitpunkt t1 und t2.....	72
Tabelle und Boxplot 38: Vergleich von OP-Verfahren und Probleme beim Mundöffnen zum Zeitpunkt t1 und t2	73
Tabelle und Boxplot 39: Vergleich von OP-Verfahren und trockener Mund zum Zeitpunkt t1 und t2.....	74
Tabelle 40: Vergleich der Daten mit den Referenzwerten der Normalbevölkerung ...	80
Tabelle 41: Vergleich der Skalen mit Referenzwerten des EORTC „all stages“ und der Tumorlokalisierung „oral cavity/oropharynx“	82

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	7
1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG DER DISSERTATION	13
2. LITERATURDISKUSSION	15
2.1. EPIDEMIOLOGIE DES ORALEN PLATTENEPITHELKARZINOMS	15
2.2. ÄTIOLOGIE	15
2.3. TUMORLOKALISATION	16
2.4. KLASSIFIKATION UND STAGING	18
2.4.1. <i>Stadiengruppierung</i>	22
2.4.2. <i>Residualtumor (R-Klassifikation)</i>	23
2.4.3. <i>Grading</i>	24
2.5. THERAPIE	24
2.5.1. <i>Chirurgische Therapie</i>	25
2.5.2. <i>Radiotherapie- Kombinierte Radiatio-Chemotherapie</i>	28
2.6. LEBENSQUALITÄT	31
2.6.1. <i>Definition</i>	31
2.6.2. <i>Erhebung und Evaluation von Lebensqualität</i>	33
2.6.3. <i>EORTC, QLQ-C30 und H&N-35 Fragebögen</i>	34
2.6.4. <i>Lebensqualitätsforschung bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom</i>	35
3. MATERIAL UND METHODE	37
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV	37
3.2. <i>Fragebögen</i>	39
3.3. METHODEN	45
3.3.1. <i>Statistische Analyse</i>	45
3.3.2. <i>Deskriptive Analyse des Kollektivs</i>	46
3.3.3. <i>Vergleich der gewonnenen Daten mit Referenzstudien</i>	46
4. ERGEBNISSE	48
4.1. DESKRIPTIVE STATISTIK DES STUDIENKOLLEKTIVS	48
4.1.1. <i>Geschlechter- und Altersverteilung des Patientenkollektivs</i>	48

4.1.2. TNM-Status des Patientenkollektivs	49
4.1.3. Verteilung der UICC-Stadien im Patientenkollektiv	51
4.1.4. Tabak und Alkoholkonsum des Patientenkollektivs	52
4.1.5. Therapieverteilung des Patientenkollektivs	55
4.1.6. Resektionsart des Patientenkollektivs	57
4.2. BEURTEILUNG DER LEBENSQUALITÄT	60
4.2.1. Vergleich der Lebensqualität prä- (t1) und 1 Jahr postoperativ (t2)	60
4.2.2. Vergleich der prä- und postoperativen Lebensqualität in Abhängigkeit von der Therapie	63
4.2.3. Vergleich der prä- und postoperativen Lebensqualität in Abhängigkeit der Resektionsart	69
5. DISKUSSION	76
5.1 OBJEKTIVE BESTIMMUNG UND MESSUNG VON LEBENSQUALITÄT	76
5.2. VERGLEICH DES PATIENTENKOLLEKTIVES MIT ANDEREN STUDIEN	77
5.3. VERGLEICH DER PRÄOPERATIVEN LEBENSQUALITÄT VON PATIENTEN MIT MUNDHÖHLENKARZINOM MIT DER GESUNDEN NORMALBEVÖLKERUNG	79
5.3.1. Skala „Müdigkeit“	80
5.3.2. Skala „Globale Lebensqualität“	80
5.3.3. Skala „Probleme beim Essen“	80
5.3.4. Skala „Probleme bei der Mundöffnung“	81
5.3.5. Skala „Trockener Mund“	81
5.4. VERGLEICH DER LEBENSQUALITÄT VON PATIENTEN MIT MUNDHÖHLENKARZINOM UND VON PATIENTEN MIT ANDEREN TUMORLOKALISATIONEN	81
5.4.1. Skala „Müdigkeit“	82
5.4.2. Skala „Globale Lebensqualität“	82
5.4.3. Skala „Probleme beim Essen“	82
5.4.4. Skala „Probleme bei der Mundöffnung“	83
5.4.5. Skala „Trockener Mund“	83
5.5. EINFLUSS DER THERAPIEART AUF DIE POSTTHERAPEUTISCHE LEBENSQUALITÄT	83
5.6. EINFLUSS DER RESEKTIONSART AUF DIE POSTOPERATIVE LEBENSQUALITÄT	87
6. ZUSAMMENFASSUNG	92
7. LITERATURVERZEICHNIS	94
8. ANHANG	102
VERWENDETE EORTC FRAGEBÖGEN QLQ-C30 V.3 UND QLQ-H&N35	102

9. DANKSAGUNG	106
10. TABELLARISCHER LEBENSLAUF	107

1. Einleitung und Zielsetzung der Dissertation

Von allen malignen Tumoren entfallen etwa 5% auf den Bereich der Mundhöhle (Cavum oris). In Deutschland erkranken aktuell etwa 10.000 Menschen pro Jahr an einem Malignom der Mundhöhle, wobei 7.500 Patienten männlichen Geschlechts sind (1). Weltweit wird eine steigende Inzidenz von etwa 200.000-350.000 Neuerkrankungen beobachtet (2). Bei 95% der Malignome der Mundhöhle handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom (PECA) (1).

Die Gesamtüberlebensrate beim oralen Plattenepithelkarzinom beträgt ca. 50% und konnte damit in den letzten 20 Jahren trotz der Etablierung von interdisziplinären und multimodalen Therapieansätzen nicht relevant gesteigert werden (3-5).

Die Therapie basiert auf einem multimodalen Ansatz und folgt der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (6), welche durch einen Austausch von Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Radioonkologen, Hals-Nasen-Ohrenärzten und Hämato-Onkologen evidenzbasiert festgelegt wurde. Das Therapiespektrum reicht neben einem palliativen Behandlungskonzept in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der individuellen Situation des Patienten von einer rein chirurgischen Therapie, also der Resektion über eine Radio- und/oder Chemotherapie bis hin zu kombinierten Therapieansätzen (5, 7). Die Wahl der Therapie ist abhängig von Tumorgroße, Tumorausbreitung, Allgemeinzustand des Patienten, funktionellen und ästhetischen Aspekten und nicht zuletzt vom Patientenwillen (7).

Die Diagnose „orales Plattenepithelkarzinom“ markiert für die betroffenen Patienten meist einen drastischen Einschnitt in deren Leben. Neben der Verarbeitung der lebensbedrohlichen Diagnose Krebs sehen sich die Patienten, auch in Folge der sich anschließenden Therapie, mit unter Umständen hohen körperlichen, psychischen und sozialen Belastungen konfrontiert (8-10).

Dies kann zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen, da neben dem Malignom an sich auch die spezifische Therapie maßgebliche Beeinträchtigungen orofazialer Funktionen wie Essen, Trinken und Sprechen mit sich bringen kann. Nicht

zuletzt kann hieraus eine Entstellung des Gesichtes resultieren, sodass neben der Funktionseinschränkung von physiologischen Vorgängen zur Aufrechterhaltung der Körperfunktion auch die soziale Interaktion beeinträchtigt werden kann (11-13).

Hieraus resultiert eine erhöhte krankheitsbedingte Belastung im Alltag der Patienten (14).

Ziel dieser Arbeit ist es, diese potenziellen Einschränkungen in Abhängigkeit von der stattgehabten Therapiemodalität zu erfassen. Durch einen Vergleich der prä- und postoperativen Lebensqualität soll der Einfluss der unterschiedlichen Therapieoptionen auf die Lebensqualität von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurde die Lebensqualität eines Patientenkollektivs mit der Erstdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms (n=93) der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie mittels der EORTC QLQ-C30 und H&N35 Fragebögen präoperativ und 12 Monate nach Therapieabschluss erfasst. Im Rahmen der Auswertung wurden die Daten zu den Zeitpunkten präoperativ (t=1) und 12 Monate (t=2) nach Therapieabschluss gegenübergestellt und miteinander verglichen. Hierbei wurden die Patienten in Gruppen entsprechend der erfolgten Therapiemodalität (Gruppe 1: „Chirurgie“, Gruppe 2: „Chirurgie und Radiatio“, Gruppe 3: „Chirurgie mit Radiatio- und Chemotherapie“) eingeteilt und die Items „Müdigkeit“, „Globale Lebensqualität“, „Probleme beim Essen“, „Probleme Mundöffnung“ und „Trockener Mund“ für diese Gruppen ausgewertet. Weiterhin wurde, da alle untersuchten Patienten einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden, auch der Einfluss des Resektionsverfahren auf die postoperative Lebensqualität untersucht (Gruppe 1: „Weichteilresektion“, Gruppe 2 „Kastenresektion“, Gruppe 3: „Kontinuitätsresektion“).

2. Literaturdiskussion

2.1. Epidemiologie des oralen Plattenepithelkarzinoms

Bei weltweit etwa 500.000 Neoplasien im Kopf-Halsbereich nimmt das Plattenepithelkarzinom mit 90% der Tumore den größten Anteil ein (15) und steht damit global an sechster Stelle aller Tumorerkrankungen (16, 17).

Es gibt eine geschlechtsspezifische Diskrepanz bei den betroffenen Patienten, da Männer mit 5% häufiger betroffen sind als Frauen mit nur 2% (18). In den Vereinigten Staaten von Amerika kam es 2016 zu 48.330 Neuerkrankungen, davon waren 34.780 männlichen Geschlechts und 13.550 weiblichen Geschlechts (19). In Deutschland wurden im Jahr 2017 14.150 Neuerkrankungen durch das Robert-Koch-Institut registriert, 9.653 der Patienten waren Männer und 4.497 Frauen (20), wobei vor allem bei den Frauen seit den 1990er Jahren ein deutlicher Zuwachs an Neuerkrankungen zu verzeichnen ist (1).

Die 5 Jahres-Überlebensrate für das orale Plattenepithelkarzinom wird mit 52% - 57% angegeben und hat sich in den vergangenen Jahren nicht signifikant verbessert (21).

2.2. Ätiologie

Zu den extrinsischen Hauptrisikofaktoren des oralen Plattenepithelkarzinoms zählen chronischer Tabak- (Zigaretten, Zigarren und Pfeife) und/oder Alkoholabusus. So wurde festgestellt, dass der Tabak- und Alkoholkonsum von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fast doppelt so groß war (22). Alleine diesen beiden Noxen schreibt man circa 75% aller Mundhöhlenkarzinome zu (2), wobei eine Kombination der Noxen das Risiko bis zu 30-fach erhöht (23). Beim Alkoholabusus als Risikofaktor spielt der hochprozentige Alkohol eine größere Rolle als alkoholische Getränke mit geringerem Alkoholgehalt (24). Zu beachten ist auch ein Unterschied in der Überlebensrate des oralen Plattenepithelkarzinoms von sogenannten „never smokers“ und Rauchern. Es wurde

gezeigt, dass Raucher mit einem oralen Plattenepithelkarzinom (OSCC) eine deutlich schlechtere Prognose hatten als Betroffene, die nicht/nie geraucht haben (25).

Auch der weitverbreitete Kautabak („smokeless tabak“) und das Kauen von Betelnüssen sind weitere Risikofaktoren zur Entwicklung eines OSCC (26).

Die Humanen Papillomviren, vornehmlich die Hochrisikovarianten HPV 16 und HPV 18, welche bei anderen Krebsformen wie zum Beispiel dem Zervixkarzinom einen signifikanten Risikofaktor darstellen, wurden auch beim oralen Plattenepithelkarzinom als ein möglicher Risikofaktor diskutiert. Die Prävalenz einer HPV-Infektion beim oralen Plattenepithelkarzinom wird in der Literatur mit ca. 7% angegeben und liegt damit deutlich unter der Prävalenz von Karzinomen des Pharynx, bei denen Zahlen zwischen 32% und 84% angegeben werden (5, 27-29). Man geht aktuell davon aus, dass HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome vor allem bei den sogenannten „never drinkers/never smokers“ eine Rolle spielen und bei den Mundhöhlenkarzinomen, mit Lokalisation des Tumors vor dem Arcus palatoglossus nur einen kleinen Prozentsatz vom Gesamtpatientenkollektiv einnehmen (30). Das Alter spielt eine untergeordnete Rolle bei der HPV-Infektion, hierbei hat sich jedoch gezeigt, dass Patienten mit einem HPV-positiven Tumor eine bessere Prognose haben als Patienten mit einem HPV-negativen Plattenepithelkarzinom (31). Für das Mundhöhlenkarzinom scheint die HPV-Infektion nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, was sich auch in der aktuellen Leitlinie niederschlägt da HPV-positive Mundhöhlenkarzinome nicht anders therapiert werden sollten als HPV-negative (6).

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms sind Malnutrition (hier vor allem ein Vitaminmangel der Vitamine A, C, E, und Eisenmangel) und ein erhöhter Verzehr von Fleisch und gebratenen Speisen (32). Diskutiert werden darüber hinaus eine Infektion mit *Candida albicans* und verschiedene Umwelteinflüsse wie zum Beispiel die Luftverschmutzung (33).

2.3. Tumorlokalisation

Etwas 80% der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle sind im Bereich von Unterkiefer, Zunge und Mundboden lokalisiert. Bei der Zunge sind meist die vorderen

lateralen zwei Drittel der Zunge betroffen (34), im Mundbodenbereich überwiegend der vordere Anteil (35).

Bei der folgenden anatomischen Einteilung der Tumorlokalisation im Mundhöhlenbereich nach Wittekind et al. (TNM-Atlas 8. Auflage) wird unterschieden zwischen Mundhöhle, Zunge und sonstiger Lokalisation (36, 37).

Abbildung 1, 2 und 3: Sagittal- und Transversalschnitte der Mundhöhle Beschriftungsübersicht

- | | |
|--|-------------------|
| 1. Mundschleimhaut | |
| a. Schleimhaut der Ober- und Unterlippe | (C00.3 und C00.4) |
| b. Wangenschleimhaut | (C06.0) |
| c. Retromolargegend | (C06.2) |
| d. Sulcus buccoalveolavis, oberer und unterer | (C06.1) |
| 2. Oberer Alveolarfortsatz und Gingiva | (C03.0) |
| 3. Unterer Alveolarfortsatz und Gingiva | (C03.1) |
| 4. Harter Gaumen | (C05.0) |
| 5. Zunge | |
| a. Zungenrücken und Zungenrand von den Papillae vallatae (vordere 2/3) | (C02.0 und C02.1) |
| b. Zungenunterseite | (C02.2) |
| 6. Mundboden | (C04) |
| 7. Oropharynx | (C05.1 und C05.2) |

Dargestellt sind die anatomische Bezirke der Mundhöhle aus dem TNM Atlas von Wittekind (38)

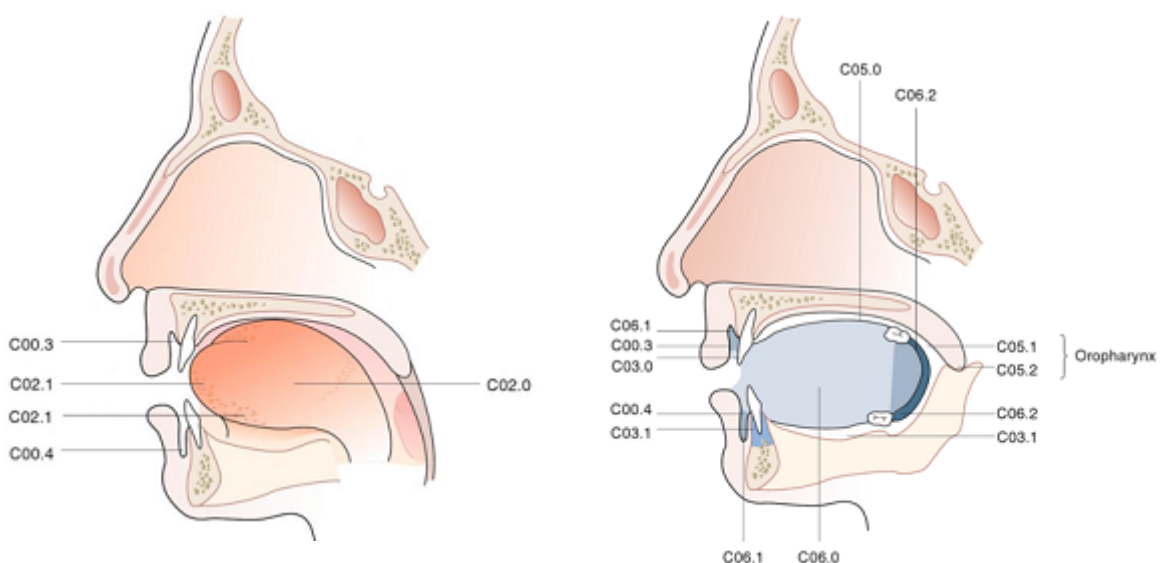


Abbildung 1: Sagittalschnitt der Mundhöhle

Abbildung 2: Sagittalschnitt der Mundhöhle

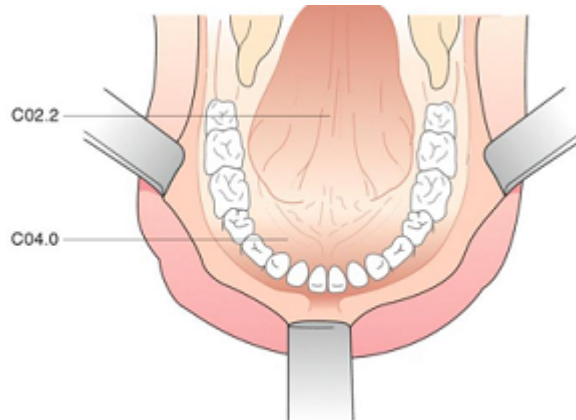


Abbildung 3: Transversalschnitt der Mundhöhle

2.4. Klassifikation und Staging

Die TNM-Klassifikation (englisch: tumor, node, metastasis) ist eine Facetten-Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen, welche allgemein die Ausbreitung und Größe bzw. Infiltrationstiefe des Tumors beschreibt. Dadurch lässt sich die Krankheit in verschiedene, mehrdimensionale Entwicklungsstufen einteilen, was wiederum Rückschlüsse auf die Prognose zulässt und die Wahl des Therapieansatzes beeinflusst. Die T-Klassifikation beschreibt die maximale Größenausdehnung des Primärtumors, die N-Klassifikation das Fehlen oder Vorhandensein und die Größe von regionären Lymphknotenmetastasen und die M-Klassifikation die mögliche Ausbildung von Fernmetastasen (38).

1946 entwickelte Pierre Deniox die Einteilungen des TNM-Systems, welche seitdem stetig verbessert und präzisiert wurde. Die S3-Leitlinie in der 3. Version aus 2021 bezieht sich auf die aktualisierte Klassifikation von Wittekind aus 2018 (6).

Tabelle 1 gibt einen detaillierten Überblick über die unterschiedlichen Einteilungen entsprechend dem TNM-System.

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, Invasionstiefe (depth of invasion, DOI) ≤ 5 mm
T2	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, DOI > 5 mm und ≤ 10 mm ODER Tumor > 2 cm aber ≤ 4 cm, und DOI ≤ 10 mm
T3	Größte Tumorausdehnung ≤ 4 cm ODER jeder Tumor > 10 mm DOI
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen
N	Zustand der Lymphknoten in Tumornähe
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten bis 3cm und (extranodal extension: extranodales Wachstum) ENE (-)
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten bis 3cm und ENE(+); oder Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6cm und ENE(-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N3a	Metastasen in solitärem Lymphknoten größer als 6cm und ENE(-)
N3b	Metastasen in solitärem ipsilateralen Lymphknoten größer 3cm und ENE(+); ODER Metastase in multiplen ipsilateralen, kontralateralen ODER bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine ENE(+); ODER Metastase in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner und ENE(+)
M	Auftreten von Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle der TNM-Einteilung der UICC 2018

Darüber hinaus werden im klinischen Alltag Präfixe vor dem TNM-System verwendet, um den Zeitpunkt der Klassifikation genauer zu definieren.

Die Angaben im klinischen TNM-System, cTNM (englisch: clinical) sind oft die Grundlage zur Beschreibung und Bestimmung des Erkrankungsstadiums und werden bei der klinischen Untersuchung festgestellt. Da diese Angaben vor der Therapie erfolgen, wird diese Einteilung auch als prätherapeutische Einstufung bezeichnet.

Die pTNM- Klassifikation (englisch: pathological, postoperative) ist die postoperative histopathologische TNM-Klassifikation. Sie setzt eine Resektion oder Biopsie des Primärtumors, beziehungsweise eine Entfernung der Lymphknoten voraus, um den Primärtumor (pT) oder die regionären Lymphknoten (pN) histopathologisch zu beurteilen. Die pT- und pN-Kategorien sind synchron mit der entsprechenden Einteilung der T- , N- und M-Kategorien (38).

pN0	Nach selektiver Neck dissection und histologischer Untersuchung üblicherweise von sechs oder mehr Lymphknoten oder radikale oder modifiziert-radikale Neck dissection und histologische Untersuchung üblicherweise von zehn oder mehr Lymphknoten
pMX	Fernmetastasen können makroskopisch nicht beurteilt werden
pM0	Mikroskopisch keine Fernmetastasen nachweisbar
pM1	Mikroskopisch Fernmetastasen nachweisbar

Tabelle 2: pTNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle, dargestellt ist die pTNM-Einteilung der Mundhöhlentumore aus der UICC 2018

Erfolgt eine Resektion oder Biopsie nach stattgehabter Strahlen- oder Radiochemotherapie, zeigen sich histologisch oftmals posttherapeutische Gewebeveränderungen wie Narben oder Fibrosen. Bei der posttherapeutischen, pathologischen Untersuchung kann dann eventuell kein Tumorgewebe oder bereits regressiv verändertes Resttumorgewebe festgestellt werden. In derartigen Fällen, oder wenn eine erfolgte Radio-/chemotherapie bekannt ist wird die Tumorformel mittels „y“ als yTNM gekennzeichnet.

Bildlich dargestellt ist die T-Klassifikation der Tumore der Mundhöhle aus dem TNM-Atlas der UICC 2014 bezüglich ihrer Größe und Ausdehnung

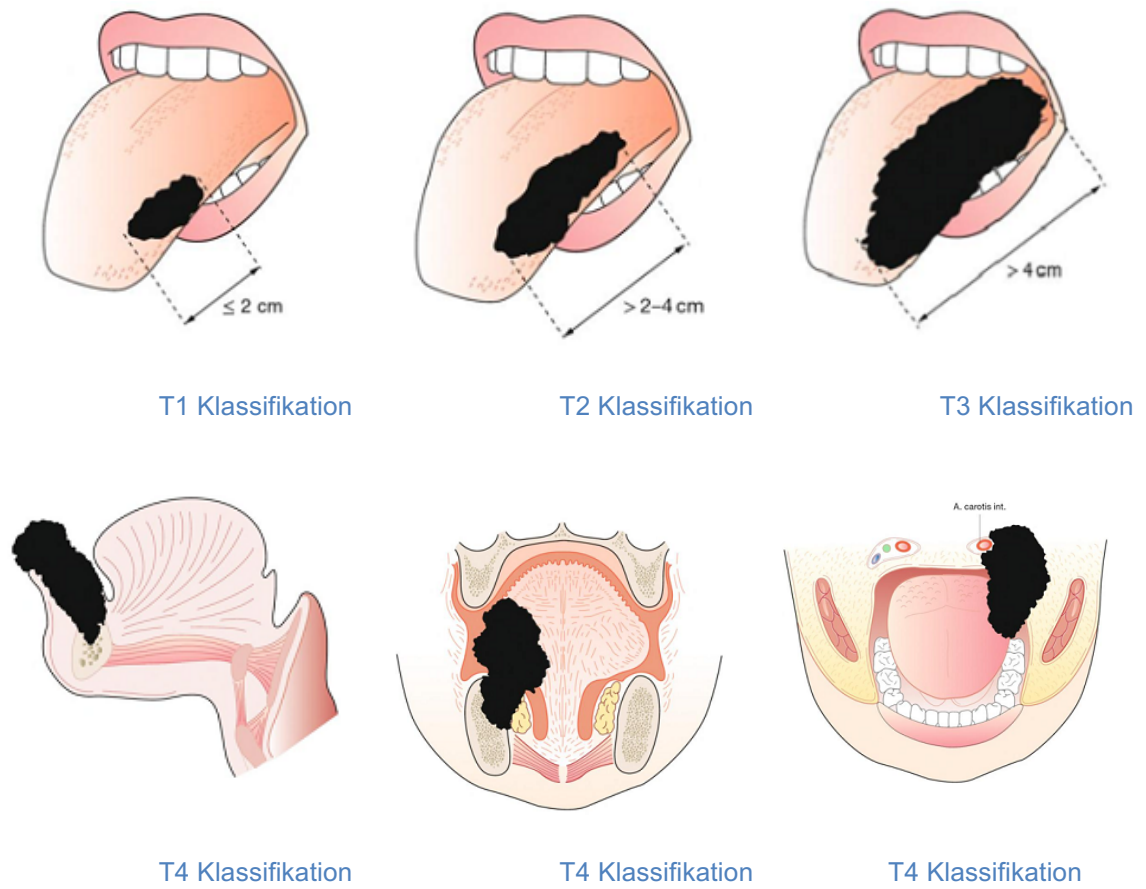


Abbildung 4: Grafische Darstellung der T-Klassifikation

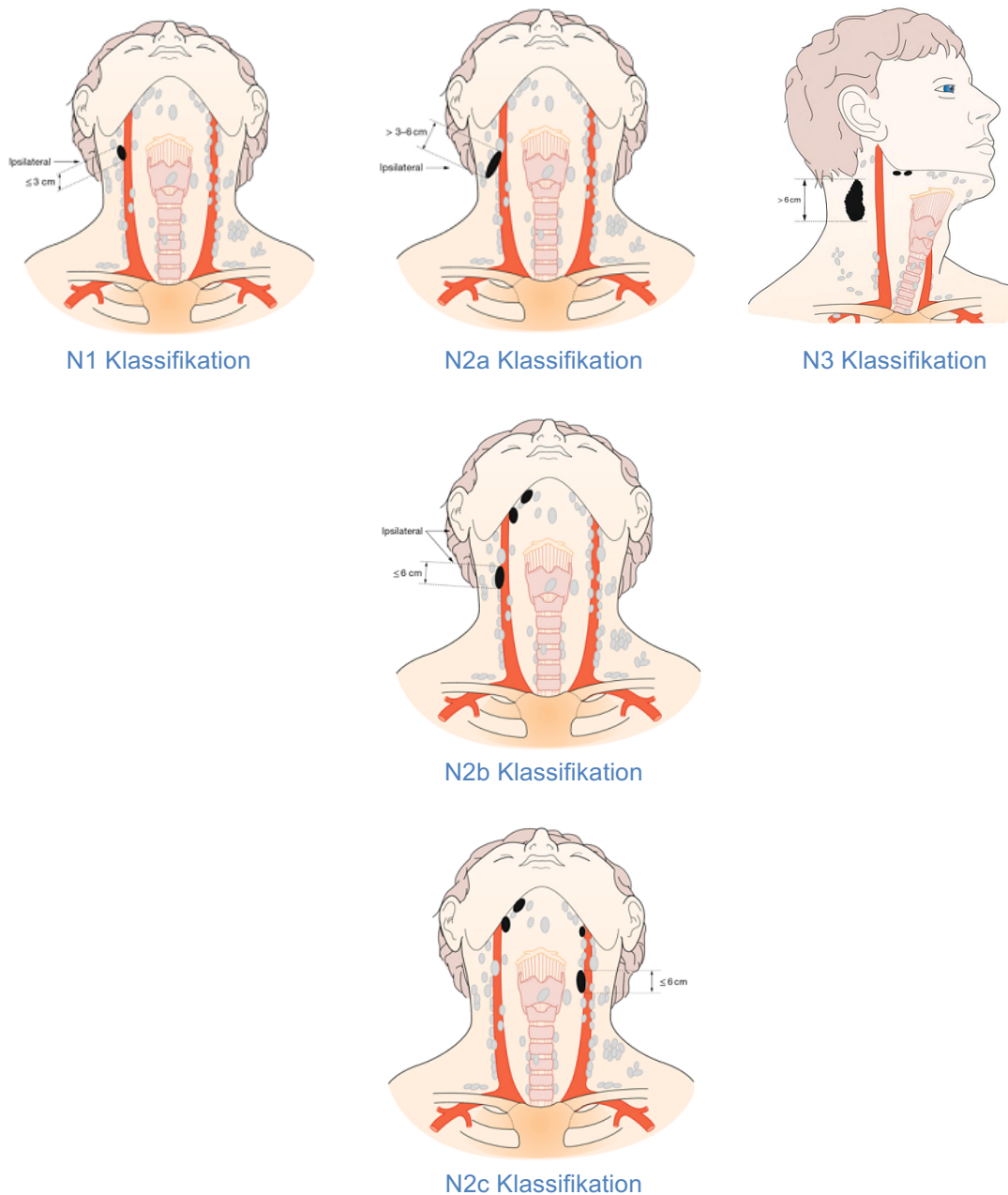


Abbildung 5: Grafische Darstellung der N-Klassifikation

2.4.1. Stadiengruppierung

Die TNM-Klassifikation ermöglicht es, jeden Tumor einem bestimmten Tumorschweregrad nach UICC (Union Internationale contre le Cancer) zuzuweisen und ein entsprechendes Stadium zu definieren (36, 37). Patienten eines Stadiums weisen normalerweise ähnliche Überlebensraten auf. Die Stadiengruppierung

erleichtert dem Kliniker die Behandlungsplanung, hilft bei der Prognosebeurteilung sowie dem interdisziplinären Informationsaustausch.

Stadium	T	N	M
0	Tcis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV B	jedes T	N3	M0
	T4b	jedes N	M0
IV C	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 3: Stadiengruppierung für Tumore der Mundhöhle, dargestellt ist die Einteilung der Stadien der Mundhöhlentumore der UICC 2018

2.4.2. Residualtumor (R-Klassifikation)

Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach einer Behandlung wird mit Hilfe der R-Klassifikation beschrieben (38). Die R-Klassifikation gibt an, ob noch Resttumorgewebe nachweisbar ist und beeinflusst so die weitere therapeutische Behandlung und Prognose (38).

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 4: R-Klassifikation, dargestellt ist die Einteilung der UICC

2.4.3. Grading

Mithilfe des Gradings ist es möglich, den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes zu bestimmen, also wie sehr sich das Gewebe im Vergleich zu seinem ursprünglichen Gewebe verändert hat. Das Grading wird in gut, mäßig und schlecht eingeteilt, wobei die gut differenzierten Neoplasien noch eine große Ähnlichkeit mit dem ursprünglichen Plattenepithel haben. Die mäßig differenzierten Tumore haben bereits vermehrt Mitosen und zeigen eine höhere mitotische Aktivität, während man bei den schlecht differenzierten Karzinomen zumeist unreife Zellen und atypische Mitosen vorfindet. Dies ist entscheidend um den Malignitätsgrad des Tumors zu bestimmen und lässt unmittelbar Rückschlüsse auf die Prognose des Patienten zu. Je entdifferenzierter das Gewebe, desto schlechter die Prognose (39, 40). Statistisch weisen die meisten Tumore eine mäßige Differenzierung auf (18).

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 5: Histopathologisches Grading, dargestellt ist die Einteilung der UICC

2.5. Therapie

Das primäre Ziel aller Therapieformen ist das Erreichen von möglichst langanhaltender Tumorfreiheit im Sinne einer langen lokoregionären Tumorkontrolle. Dies wird durch eine möglichst vollständige Entfernung des Tumorgewebes, sowie der evtl. befallenen Lymphknoten erreicht (41). Ein weiteres wichtiges Behandlungsziel stellt die Bewahrung der Lebensqualität und somit der Erhalt wichtiger anatomischer Strukturen und die Wiederherstellung von Form und Funktion dar (42). Die radikale Resektion eines bösartigen Tumors bedingt unter Umständen Einbußen bei der Lebensqualität,

da vitale Strukturen zugunsten der vollständigen Tumorentfernung geopfert werden müssen.

Die leitliniengerechte Therapie des Mundhöhlenkarzinoms erfolgt adaptiert an die zuvor beschriebene TNM-Klassifikation mit ihrer Stadieneinteilung. In diesem Zusammenhang kommen Chirurgie, Strahlentherapie oder Chemotherapie ggfs. in Kombination miteinander zum Einsatz (6).

2.5.1. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Intervention ist die wichtigste Säule in der Therapie und lässt sich in die Resektion des Primärtumors, die Lymphknotendissektion und die Rekonstruktion nach chirurgischer Tumorentfernung aufteilen (43).

2.5.1.1. Resektion des Primärtumors

Bei der Therapieplanung muss die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion des Tumors abgeklärt werden. Wichtig in der Therapieplanung sind neben der Einschätzung der Durchführbarkeit der Tumorsektion, Faktoren wie eine potentielle funktionelle Beeinträchtigung des Patienten, der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten und nicht zuletzt den Therapiewunsch des Patienten mit zu berücksichtigen (7).

Grundsätzlich muss zwischen einem kurativen Vorgehen, welches auf eine vollständige Entfernung des Tumors und eine dauerhafte Heilung abzielt und einem palliativen Behandlungskonzept unterschieden werden. Das palliative Therapiekonzept hingegen hat nicht die Heilung zum Ziel, sondern es steht der Erhalt der bestmöglichen Lebensqualität durch Linderung der Schmerzen und Minimierung der Funktionseinschränkungen im Vordergrund und kann seitens der Chirurgie beispielsweise eine Tumormassenreduktion, englisch „debulking“, beinhalten.

Das Erzielen eines R0-Status ist bei der operativen Therapie einer der stärksten Prognosefaktoren (26). Ein positiver Schnittrand liegt vor, wenn zwischen dem Resektionsrand und der histologischen Tumorgrenze weniger als 1 Millimeter liegt. Als

knapp bezeichnet man einen Abstand von 1-3 mm und als einen sicheren Resektionsrand wenn mindestens 5 mm Abstand zum gesunden Gewebe vorliegen (7). So liegt bei Tumoren des Stadiums I oder II mit R0-Resektion (>5mm Sicherheitsabstand) die 5 Jahres- Überlebensrate bei über 80 %, wobei sie bei Tumoren, die eine R1-Resektion oder ein kapselüberschreitendes Wachstum von Lymphknotenmetastasen zeigen auf 30 bis 40% sinkt (28). Um die Resektionsgrenzen intraoperativ zu überprüfen und um mögliche positive Resektionsränder zu vermeiden, kann eine intraoperative Schnellschnitt histologie durchgeführt werden (27). So kann bei einer gezielten Nachresektion der notwendige Sicherheitsabstand hergestellt werden, die Prognose verbessert und die lokale Rezidivgefahr gesenkt werden (44).

Sollte der Tumor bereits den Kieferknochen infiltriert haben oder das Erreichen von sicheren Resektionsrändern das Entfernen von Kieferknochen nötig macht, muss eventuell eine Kasten- oder Innenspangenresektion, bis hin zur Kontinuitätsresektion des Unterkiefers erfolgen. Bei einem makroskopischen Tumorabstand von mehr als 5 mm zum Unterkiefer oder falls in der Schnellschnittuntersuchung das Periost keine Tumorfiltration aufzeigt, ist eine Kontinuitätserhaltende Resektion indiziert (45). Wenn die Bildgebung und der intraoperative Befund keine Infiltration der Kortikalis zeigen, kann auch bei einer Infiltration des Periosts auf eine Kontinuitätsresektion verzichtet werden (46) und damit die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden (47). Sollte jedoch bereits in der präoperativen Bilddiagnostik ein Knochenbefall festgestellt werden, besteht eine Indikation für eine Kontinuitätsresektion (45).

2.5.1.2. Lymphknotendissektion

Der histologische Lymphknotenbefund ist ein weiterer wichtiger Prognosefaktor und damit bedeutsamer Baustein in der Therapie (48). Ungünstig für den weiteren Therapieverlauf sind hier, wenn mehrere Lymphknoten, oder die kaudalen Level IV und V befallen sind oder aber kapselüberschreitendes Wachstum diagnostiziert wurde (49, 50).

Zu beachten ist auch, dass bei klinisch und in der Bildgebung unauffälligen Befunden (cN0), histologisch trotzdem in 20-40% okkulte Metastasen gefunden werden (7),

weswegen bei jedem neudiagnostizierten Mundhöhlenkarzinom eine elektive Neck Dissektion durchgeführt werden soll. Mit zunehmender Infiltrationstiefe des Tumors steigt auch das Risiko für eine zervikale Metastasierung. So wurde ab einer Tiefeninfiltration von 4mm im MRT eine erhöhte Rate an zervikalen Metastasen festgestellt (51).

Level	Bezeichnung	Anatomische Begrenzung
IA und IB	submentale Knoten und submandibuläre Knoten	ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
IIA und IIB	obere juguläre Lymphknotengruppe	ventral und dorsal der V. jugularis
III	mittlere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen der Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea
IV	untere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
VA und VB	hinteres Halsdreieck	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum
VI	anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

Tabelle 6: Klassifikation nach Robbins der 6 Lymphknotenlevel, welche bei der Neck Dissection ausgeräumt werden (52)

Man unterscheidet die elektive Neck Dissection (ND) beim cN0 Hals von der kurativen ND, wenn bereits klinisch oder radiologisch der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen besteht.

Radikale Neck Dissection	Ausräumung der Level I-V zusammen mit Opferung des N. accessorius, der V. jugularis und des M. sternocleidomastoideus
Modifizierte Neck Dissection	Ausräumung der Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Selektive Neck Dissection	Ausräumung von weniger Levels beim oralen Plattenepithelkarzinom, nach Robbins ist die Ausräumung der Level I-III die Therapie der Wahl bei Mundhöhlenkarzinomen
Erweiterte Neck Dissection	Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen

Tabelle 7: Neck Dissection und ihre Modifikationen (52)

Die bereits oben beschriebene okkulte Metastasierung von 20% - 40% bei unauffälligen klinischen Befunden (7), rechtfertigt eine elektive Neck Dissection (53). Dies schließt auch bereits im Anfangsstadium befindliche Tumore ein (7). Die elektive Neck Dissection umfasst die Ausräumung der möglicherweise befallenen Lymphknotengruppen anhand der typischen Metastasierungswege des Primärtumors (54).

2.5.1.3. Rekonstruktion

Wichtiger Bestandteil eines Therapiekonzeptes ist die Planung der Rekonstruktion anatomischer Strukturen bei Vorliegen einer Defektsituation, welche im Zuge der Resektion des Tumors mit Sicherheitsabstand entstanden sind. Oft ist die Indikation für eine sofortige Weich- oder auch Knochengeweberekonstruktion bereits durch die Notwendigkeit einer sicheren Defektdeckung gestellt. Kleinere Weichteildefekte können oft primär verschlossen werden oder mit lokalen Lappenplastiken suffizient abgedeckt werden, zum Beispiel aus dem Gaumen, der Zunge oder der Wange. Für größere Defekte reichen lokale Lappenplastiken nicht aus, weshalb dann neben gestielten Nah- und Fernlappen auf freie mikrovaskulär-anastomosierte weichgewebliche und/oder knöcherne Transplantate zurückgegriffen werden muss.

2.5.2 Radiotherapie- Kombinierte Radiatio-Chemotherapie

Die Radiotherapie ist neben der Chirurgie die zweite wichtige Säule in der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Sie kann als alleinige Therapie, in Kombination mit Chirurgie beziehungsweise in Form einer Radio-Chemotherapie erfolgen und in kurativer, adjuvanter oder palliativer Absicht eingesetzt werden (55).

Bei der Strahlentherapie wird meist durch konventionelle Fraktionierung, das heißt 1.8-2.0 Gray pro Fraktion an 5 Behandlungstagen eine Gesamtdosis zwischen 50 und 70 Gray erreicht (55). Es gibt inzwischen mehrere Modifikationen, wie zum Beispiel die Hypo- und Hyperfraktionierung. Hierbei werden bei der Hypofraktionierung höhere Einzeldosen als 1.8-2 Gy verabreicht, meist jedoch in palliativen Situationen. Bei der

Hyperfraktionierung gibt es geringere, jedoch zahlreichere Einzeldosen, wodurch die Gesamtdosis erhöht werden kann. Beide Modifikationen zeigen in Studien zwar eine besser lokoregionäre Tumorkontrolle, jedoch meist in Kombination mit einer erhöhten Strahlentoxizität (56-58).

Es ist zwar bei der Bestrahlung grundsätzlich möglich gesundes Gewebe zu schonen, allerdings nie ohne Nebenwirkungen. Akute Nebenwirkungen sind vor allem die strahleninduzierte Mukositis und Dermatitis, sowie die Schädigung der im Strahlenfeld liegenden Speicheldrüsen und die damit einhergehende Xerostomie, sowie orale Infekte und Störungen des Geschmacksinns (55). Spätfolgen, welche ab dem 90. Tag nach Radiatio auftreten (59), sind die radiogene Karies, fibrotische Gewebeveränderungen mit Mundöffnungsbehinderung, sowie die Osteoradionekrose der Kiefer (55, 60).

Um das radiogene Nebenwirkungsspektrum möglichst gering zu halten, ohne jedoch eine schlechtere lokale Tumorkontrolle in Kauf nehmen zu müssen, wurde bei Tumoren des Kopf-Halsbereiches die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) eingeführt. Durch diese Technik gelingt eine Dosisreduktion an den großen Speicheldrüsen, vor allem den Glandulae parotidae, wodurch das Risiko für eine strahlentherapie-induzierte Xerostomie sinkt (61).

Eine kombinierte postoperative Radio- oder Radiochemotherapie sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten bei größeren Tumoren (T3 / T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, sowie bei Lymphknotenbefall ab N2 erfolgen (7). Eine solitäre Metastase pN1 und die Invasion von Perineuralscheiden, Lymph- oder Blutgefäßen stellen eine kann Option für eine adjuvante Strahlentherapie dar.

Eine alleinige Chemotherapie hat in der Primärtherapie von Plattenepithelkarzinomen des Kopfhalsbereiches keine Relevanz, wohingegen sich eine kombinierte Radio-Chemotherapie positiv auf die Prognose auswirkt (62, 63). Eine Studie von Bourhis et al. aus dem Jahr 2004 ergab eine um 8 % gesteigerte 5-Jahres Gesamtüberlebensrate sowie eine ebenfalls um 8% verbesserte Tumorkontrolle beim Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie (64).

Bei der adjuvanten Radiochemotherapie wird nach chirurgischer Intervention die Chemotherapie begleitend zur Strahlentherapie durchgeführt. So kann bei bestehender Indikation für eine Bestrahlung bei Patienten mit erhöhtem Risiko (R1-Situation, extrakapsuläres Tumorwachstum) begleitend zur adjuvanten Bestrahlung eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erfolgen (65). Dies führt gegenüber einer alleinigen adjuvanten Strahlentherapie zu einer erhöhten Gesamtüberlebensrate (65, 66), wobei insbesondere nach R1-Resektionen und / oder befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum Patienten von einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin profitierten (67). Bei Patienten, deren Allgemeinzustand oder Tumorausdehnung eine operative Tumorentfernung nicht möglich macht, gibt es die Möglichkeit eine simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin / 5-Fluoruracil (5-FU) durchzuführen. Die 5 Jahres-Überlebensrate liegt allerdings nur bei 20-30 % (43). Erste Ergebnisse einer Studie zeigen eine signifikante Prognoseverbesserung durch zusätzliche Gabe von Docetaxel zu einer Cisplatin/ 5-FU- Therapie (68). Eine weitere Prognoseverbesserung hat die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab herbeigeführt, wobei hier in der Studie lediglich fortgeschrittene Kopf-Hals Karzinome untersucht wurden und nicht explizit Mundhöhlenkarzinome (69, 70). Jedoch sind im Hinblick auf die Toxizität und Langzeiteffekte noch keine sicheren Aussagen möglich. Seit 2017 ist Nivolumab in Deutschland zugelassen und wird bei Patienten, bei denen die Platin-basierte Chemotherapie nicht angeschlagen hat oder es danach noch zu einem Tumorwachstum gekommen ist eingesetzt. Der Einsatzzeitraum ist dabei begrenzt auf maximal 6 Monate nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie, kann aber auch während der laufenden Chemotherapie eingesetzt werden (71). Im Rahmen eines palliativen Therapiekonzepts wird darüber hinaus auch der gegen den PD-1 Rezeptor gerichtete Antikörper Pembrolizumab eingesetzt (6).

2.6. Lebensqualität

2.6.1. Definition

Ursprünglich ist der Begriff Lebensqualität („Quality of life“, QoL) eine politische und sozioökonomisch geprägte Größe und erfasst auf gesellschaftlicher Ebene Lebensbedingungen, die Ressourcen eines Landes, die politische Situation und den gemeinschaftlichen Umgang, welche die Selbstwahrnehmung und die Funktion des Individuums beeinflussen (72). Die World Health Organisation definiert 1997 das Wort Lebensqualität wie folgt: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, dass in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt“ (73). Diese Definition lässt die Komplexität und die verschiedenen Ebenen, die zur Betrachtung berücksichtigt werden müssen, erahnen. Lebensqualität ist somit ein multifaktorielles Produkt, welches sich aus vielen Aspekten zusammensetzt und durch die subjektive Wahrnehmung jedes Einzelnen maßgeblich beeinflusst wird. Meistens ist die Zufriedenheit mit dem eigenen Leben ein Hauptaspekt. Weitere häufig genannte Aspekte sind Gesundheit, Familie, die gesellschaftliche Stellung und der Beruf (74, 75). In der heutigen Zeit hat die Lebensqualität eine hohe Bedeutung für die Auswahl der Therapie und die individuelle Behandlung von Patienten (76). Gerade bei chronisch kranken und onkologischen Patienten gewinnt die Frage nach Wahrung und Erhalt der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung und ist Gegenstand verschiedener klinischer Studien, was die wachsende Relevanz verdeutlicht (77-79).

In der Medizin wird der Begriff der Lebensqualität immer in Bezug zur Gesundheit und den Lebensbereichen gesetzt, die speziell durch eine Krankheit oder der damit einhergehenden Behandlung beeinflusst werden. Hier wurde der Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life - HRQoL)“ geprägt. Die WHO definiert Gesundheit wie folgt: „Gesundheit ist ein Zustand

vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht allein das Fehlen von Krankheit und Gebrechen.“ Verschiedene subjektive Dimensionen spielen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Rolle. Sie setzt sich aus physischen, psychischen und sozialen Komponenten zusammen. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gaben Schumacher et al. 2003 eine mögliche Definition, nach der sich die Lebensqualität aus 4 Aspekten zusammensetzt (80): krankheitsbedingte körperliche Beschwerden, psychische Verfassung (emotionale Befindlichkeit, allgemeines Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit), erkrankungsbedingte funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen (Beruf, Haushalt, Freizeit) und Ausgestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen und sozialer Interaktion sowie krankheitsbedingte Einschränkungen in diesem Bereich (73). Die Definition spiegelt die Komplexität und die Vielschichtigkeit des Begriffes gut wider.

Auch im Sozialgesetzbuch V wird der Begriff „QoL“ bei der Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln genannt: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität... angemessen berücksichtigt werden.“ (§35b SGB V). Damit haben Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität auch eine medizinrechtliche Verankerung.

Gerade in der Onkologie ist der Stellenwert der Lebensqualität ein wichtiger Schlüssel, um den Nutzen einer Therapie abzuwägen. Die Lebensqualitätsforschung beschäftigt sich zunehmend mit der Erfassung dieses wichtigen Parameters, um das Therapieergebnis oder „Outcome“ für den Patienten besser beurteilen zu können. Auch bei der Nutzenbewertung einer medizinischen Behandlung spielt die Messung der Lebensqualität eine wichtige Rolle (81). Neben den objektiven Indikatoren für den Therapieerfolg (Tumorheilungsrate, Therapieansprechen, Rezidivfreiheit oder Gesamtüberlebensrate) sind subjektive Parameter für das Patienten-relevante Outcome ein bedeutender Aspekt. Die Lebenszeit soll verlängert werden, die Lebensqualität durch starke Nebenwirkungen aber nicht vermindert werden. Der Blickwinkel der Patienten kann verwendet werden, um die Zufriedenheit mit einer Behandlung oder die Nebenwirkungen von Therapien besser zu bewerten. Diese Selbsteinschätzung des Betroffenen wird in der Medizin auch unter dem Begriff PRO:

„patient reported outcome“ beschrieben. Die Aussagen von Patienten zu ihrer gesundheitlichen Situation und die individuelle Bewertung der medizinischen Behandlung sind als Maß für den Erfolg der Therapie zu berücksichtigen (81). Eng verbunden mit dieser subjektiven Einschätzung ist der komplexe Begriff der Lebensqualität.

In den letzten Jahren konnte die reine Überlebensrate im Bereich der Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms nicht deutlich verbessert werden. Daraus lässt sich ableiten, dass es sich hierbei nicht mehr um den einzig relevanten Entscheidungsparameter in Bezug auf eine effektive und umfassende Tumorthherapie handelt und sich das Augenmerk zunehmend mehr auf die Lebensqualität von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom richtet (82).

2.6.2. Erhebung und Evaluation von Lebensqualität

Da Lebensqualität ein hypothetisches, mehrdimensionales Konstrukt ist, ist ihre Erfassung mittels direkter Messung und Beobachtung nur schwer möglich. Es liegt also eine methodische Problematik bei der Bewertung der unterschiedlichen Charakteristika und individuellen Faktoren, welche gemeinsam die Lebensqualität ausmachen, vor. Betrachtet man den geschichtlichen Hintergrund der Erfassung der Lebensqualität, so entwickelten 1949 Karnofsky und Burchenal zum ersten Mal eine klinische Skala zur Bewertung des physischen Befindens von Tumorpatienten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem sogenannten Karnofsky Performance Status erfasst. Dabei wird eine Zahl zwischen 0 („Tod“) und 100 („keine Beschwerden, Anzeichen von Krankheit“) vom medizinischen Personal erfasst. Der Karnofsky-Index wird heute noch verwendet, stellt allerdings das individuelle Wohlbefinden und die unterschiedlichen Aspekte der Lebensqualität von Patienten nicht ausreichend dar (74). Zu Erfassung der Lebensqualität gibt es unterschiedliche Verfahren. Die Erhebung von Daten mittels Fragebögen ist eine einfache und praktische Methode für die Erkenntnisgewinnung (83). Zur systematischen Bewertung der Lebensqualität von Krebspatienten wird in klinischen Studien mit standardisierten Fragebögen gearbeitet, welche von den Patienten eigenständig ausgefüllt werden. Vermehrt werden auch soziale und psychische Faktoren hinsichtlich der Erkrankung

erfasst. Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelte einen Kernfragebogen Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) für die Erfassung von allgemeinen Daten zur Lebensqualität. Für sensitivere Analysen wurden tumorentität- und behandlungsspezifische Module als Ergänzung erarbeitet. Ein Beispiel für ein Zusatzmodul-Questionnaire ist der heute, klinisch viel verwendete Fragebogen „Head and Neck Module 35“ (H&N35) zur Evaluation der QoL von Patienten mit Tumoren im Kopf- Halsbereich. Darüber hinaus gibt es noch weitere für diesen spezifischen Bereich erstellte und viel verwendete Fragebögen, zum Beispiel den FACT-H&N (Functional Assessment of Cancer Therapy- Head and Neck) oder den UW-QOL v4 (University of Washington – Quality of Life questionnaire version 4) (84, 85).

2.6.3. EORTC, QLQ-C30 und H&N-35 Fragebögen

1968 wurde die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) in Brüssel gegründet. Sie fördert auf internationaler Ebene die Zusammenarbeit von multidisziplinären Forschungsgruppen. Die EORTC hat es sich zur besonderen Aufgabe gemacht die Anregung und Entwicklung sowie die Ausführung und Koordination im Bereich der europaweiten Krebsforschung in den Kliniken zu verbessern. Für die Betroffenen soll dadurch die Überlebenszeit verlängert und die Lebensqualität verbessert werden. Die Ergebnisse und neuen Erkenntnisse aus der klinischen Forschung sollen die Therapiestandards international verbessern und leichter in den klinischen Alltag implementiert werden.

Ziel der Lebensqualitätsforschung in den achtziger Jahren war die Entwicklung von geeigneten Messinstrumenten, um die verschiedenen Dimensionen und Aspekte der Lebensqualität auf möglichst einfache Art und Weise zu erfassen: Zur Erhebung von Daten zur Lebensqualität bei Tumorerkrankten wurde mit 30 Items / Kernfragen der QLC-Core 30 und der H&N35 mit 35 Items entwickelt. Die Entwicklung erfolgte unter standardisierten Bedingungen in einem 4-Phasen-Prozess entsprechend den Leitlinien zur Fragebogenentwicklung des EORTC („EORTC guidelines for developing a questionnaire“).Erstmals wurden dieser spezifische Fragebogen für die Tumorentität im Kopf-Halsbereich als QLQ-H&N37-Module 1992 publiziert und anschließend in

Lebensqualitätsstudien eingeführt, geprüft und angepasst (86). Durch Bjordal et al. konnte 1999 die Reliabilität und Validität bestätigt werden (87, 88). Sämtliche Aktualisierungen der Fragebögen erfolgen entsprechend dieses Verfahrens. 2015 wurde das H&N Module 35 um 8 erkrankungsbedingte Fragen erweitert und teilweise zum H&N43-Fragebogen erneuert (79). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war dieses Modul noch nicht veröffentlicht und validiert.

Für diese Studie wurde der QLQ-C30 Version 3.0 in Kombination mit dem QLQ-H&N35 Modul zur Patientenbefragung verwendet. Vorteile des Fragebogens sind die prägnanten, aussagekräftigen Fragen und der einfache verständliche Aufbau. Er fragt nach funktionellen und psychischen Aspekten ab und bewertet damit die allgemeine Lebensqualität. Im Schnitt werden zur Beantwortung der Fragen ca. 18 Minuten gebraucht. Die Fragebögen sind langjährig validiert und etabliert. Sie werden und wurden in vielen Studien verwendet, was die Ergebnisse international leichter vergleichbar macht und durch die Bereitstellung der EORTC Questionnaires in etwa 100 Sprachen vereinfacht wird. Dies lässt länderübergreifende Auswertungen und Vergleiche zu. Die Auswahl des verwendeten Fragebogens wird von Zielsetzung und Aufbau der Studie sowie den persönlichen Vorlieben bestimmt (84). Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit wurde entsprechend den Anforderungen der EORTC QLQ-C30 Version 3.0. in Kombination mit dem H&N35 verwendet, um spezifische Aspekte der mundbezogenen Lebensqualität zu erfassen.

2.6.4. Lebensqualitätsforschung bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom

Bei Kopf-Hals-Tumoren schränkt die Erkrankung selbst, sowie die kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Therapie die Lebensqualität von Betroffenen nachhaltig ein. Probleme beim Sprechen und Schlucken können stark ausgeprägt sein und psychologische Beeinträchtigungen durch ästhetische Veränderungen im Kopfbereich können den Umgang mit den entsprechenden Funktionseinschränkungen zusätzlich erschweren (89). Die Lebensqualität bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Aspekte die die Lebensqualität diese Patientenkollektivs betreffen sind auch im Rahmen der aktuellen

S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ berücksichtigt (90). Die Evaluation der Lebensqualität der betroffenen Patienten in Abhängigkeit vom gewählten Therapieverfahren und dessen Nebenwirkungen wird auch weiterhin ein spannendes Forschungsfeld mit hoher klinischer Relevanz darstellen.

3. Material und Methode

Die Studie zum Vergleich der prä- und postoperativen Lebensqualität, in Abhängigkeit von Therapieform und dem Operationsverfahren (rein weichgewebliche Resektion, Kasten-/Spangenresektion und Kontinuitätsresektion), bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom wurde an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Plastische Operationen, der Universitätsmedizin Mainz, durchgeführt. Es handelt sich bei um eine prospektive Studie mit Befragung von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom zur Lebensqualität, welche mittels standardisierter, validierter Fragebögen in einem prospektiven Studiendesign zu den Zeitpunkten präoperativ und 1 Jahr postoperativ durchgeführt wurde.

3.1. Patientenkollektiv

186 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Plastische Operationen der Universitätsmedizin Mainz und einer bevorstehenden, stationären Behandlung wurden präoperativ gefragt, ob Sie an einer Studie zur Lebensqualität teilnehmen möchten. 163 Patienten willigten mit der Datenerhebung ein, während 23 Patienten die Teilnahme ablehnten.

Das Gesamtkollektiv (n=163) erhielt die validierten Fragebögen, EORTC QLQ-C30 mit dem spezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-H&N35, zu definierten Zeitpunkten, nämlich bei der präoperativen Besprechung sowie den postoperativen Tumornachsorgeterminen (t1 = präoperativ, t2 = 1 Jahr postoperativ, t3 = 2 Jahre postoperativ). Die umfangreichen Questionnaires wurden gemeinsam mit den Patienten ausgefüllt und alle relevanten Rückfragen beantwortet.

Das Studienkollektiv, welches für die Fragestellung dieser Arbeit betrachtet werden konnte bestand aus 93 Patienten. Gegenüber dem Gesamtkollektiv handelt es sich um einen deutlichen Schwund von 70 Patienten, der am Ausschluss aller Patienten liegt, welche den 2. Fragebogen 12 Monate postoperativ (Abweichung +/- 8 Wochen) nicht ausgefüllt haben. Bei 48 Patienten war bei der Erstellung der Arbeit noch nicht der Recall-Termin 1 Jahr postoperativ fällig. Leider können keine genauen Gründe für das

Ausscheiden der übrigen Patienten genannt werden. Zum einen könnte das Interesse an einer weiteren Studienteilnahme nach Genesung reduziert sein. Die Hürde des zeitlichen Aufwands während einer ambulanten Nachsorgebehandlung ist höher als beim präoperativen stationären Aufenthalt und die Überweiserstruktur der Klinik könnte auch ein Grund sein, dass die postoperative Nachsorge einzelner Patienten durch niedergelassene Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen durchgeführt wurde oder Patienten ihre Nachsorgetermine schlicht nicht wahrgenommen haben. Einige Patienten kamen deutlich früher oder später (>Abweichung +/- 8 Wochen) zu ihrem Nachsorgetermin und fielen aus diesem Grund aus dem Studienkollektiv. Ein weiterer Faktor könnte das Versterben der Patienten sein.

Bei allen Patienten lag ein Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich vor. Zeitraum der Datenerhebung / Ausgabe der Fragebögen waren die Jahre 2011-2015.

Bei den Patienten wurden anhand der stationären und digitalen Patientenakten (SAP/VISIdent) folgende zusätzliche Parameter erhoben:

- Alter bei Erstdiagnose
- Geschlecht
- TNM-Status (N2a, b, c zusammengefasst unter N2)
- UICC- Stadium (Stadium 4a, b, c zusammengefasst unter Stadium 4)
- Nikotinabusus (Nichtraucher, <20 Pack Years mäßiger Raucher, >20 Pack Years starker Raucher)
- Alkoholkonsum (Kein Alkoholkonsum, gelegentlicher Alkoholkonsum, Abusus (Frauen: täglicher Konsum über 40g reinem Alkohol, Männer über 60g reinem Alkohol)
- Therapie (Chirurgie, Chirurgie kombiniert mit Radiatio, Chirurgie kombiniert mit einer Radiochemotherapie)
- Art des chirurgischen Eingriffes (rein weichgewebliche Resektion, Kasten-/Spangenresektion und Kontinuitätsresektion)

Alleiniges Einschlusskriterium für das Studienkollektiv war die Erstdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms. Als Ausschlusskriterium wurde ein neu diagnostiziertes Rezidiv oder das Auftreten von Metastasen nach stattgehabter Therapie definiert.

3.2 Fragebögen

Es wurde der generische Fragebogen QLQ-C30 sowie das spezifische Zusatzmodul für den Kopf-Hals-Bereich, QLQ-H&N35 verwendet (88). Der zeitliche Aufwand zum Ausfüllen der Fragebögen liegt bei etwa fünfzehn bis zwanzig Minuten und der Patient benötigt in der Regel keine Hilfe beim Ausfüllen der Fragebögen. Trotzdem wurde beim erstmaligen Ausfüllen der Fragebögen den Patienten Hilfestellung angeboten und ggfs. geleistet, um etwaige Fehler zu vermeiden und Rückfragen der Patienten beantworten zu können. Es wurde sichergestellt, dass dieses Vorgehen analog bei allen Studienteilnehmern und zu allen Befragungszeitpunkten erfolgen konnte. Die Fragen sind klar formuliert und verzichten auf medizinische Fachbegriffe. Alle Angaben wurden streng vertraulich behandelt und in anonymisierter Form ausgewertet.

3.2.1. EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wird seit 1993, nach einer Entwicklungszeit von etwa einem Jahrzehnt wegen seiner spezifischen Aussagekraft und Ausführlichkeit, vor allem in klinischen Studien häufig eingesetzt (91). Der Fragebogen wurde übersetzt und ist in 100 Sprachen verfügbar. Es handelt sich hierbei um einen validierten, tumorspezifischen Fragebogen, welcher durch seinen modularen Aufbau einzigartige Verknüpfungen zulässt. Dadurch erlaubt er eine tiefere Beurteilung von onkologischen Outcomes, was ein Vorteil gegenüber anderen Messinstrumenten darstellt. Bedingt durch seinen großen Umfang und dem damit verbundenen, erhöhten Zeitaufwand, ist die regelmäßige Nutzung im klinischen Alltag schwierig. Dies stellt einen Nachteil dieses Messinstrumentes dar. Für die klinische Forschung und zur Erzielung von möglichst präzisen, validen Ergebnissen ist er, auch durch die Modul-Erweiterbarkeit angemessen und wird in vielen Studien genutzt. QLQ-C30 ist das sogenannte Core- oder Basismodul, es beinhaltet eine Reihe von körperlichen, emotionalen und sozialen Gesichtspunkten und kann um weitere tumorspezifische Module, wie das EORTC QLQ-H&N35 Modul, bei Kopf-Hals-Tumoren ergänzt werden (92, 93). Für diese Arbeit wurde die weiterentwickelte und angepasste aktuelle 3.0 Version verwendet.

Insgesamt beinhaltet der EORTC QLQ-C30 fünf Funktionsskalen, drei symptomorientierte Skalen, sechs einzelne Symptomskalen und zum Schluss die Skala für den globalen Gesundheitszustand. Dazu stehen 30 Fragen zur Verfügung, die der Patient mit einem 4-stufigen Nominalskala: überhaupt nicht – wenig - mäßig - sehr beantworten kann.

Die Fragen nach dem globalen Gesundheitszustand wird mittels einer linearen „Analogskala“ beantwortet: sehr schlecht bis ausgezeichnet.

Funktionsskalen		
Physical functioning	Körperliches Befinden (PF2)	Items 1-5
Role functioning	Rollenfunktion (RF2)	Items 6-7
Emotional functioning	Emotionales Befinden (EF)	Items 21-24
Cognitive functioning	Kognitives Befinden (CF)	Items 20, 25
Social functioning	Soziales Befinden (SF)	Items 26-27
Symptomskala		
Fatigue	Mattigkeit (FA)	Items 10, 12, 18
Nausea/Vomiting	Erbrechen/Übelkeit (NV)	Items 14-15
Pain	Schmerz (PA)	Items 9, 19
Dyspnoe	Atemwegprobleme (DY)	Item 8
Insomnia	Schlaflosigkeit (SL)	Item 13
Appetite loss	Appetitverlust (AP)	Item 16
Constipation	Verstopfung (DI)	Item 16
Diarrhoea	Durchfall (DI)	Item 17
Financial difficulties	finanzielle Auswirkungen der Erkrankung (FI)	Item 28
Globaler Gesundheitsstatus		
Global health status (QoL)	Globaler Gesundheitsstatus (QL2)	Items 29-30

Tabelle 8: Aufbau des Fragebogens EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse der Skalen und „single-item“ Symptomskalen werden in einer Skala von 0-100 abgebildet. Höhere Werte beim globalen Gesundheitsstatus spiegeln eine höhere Lebensqualität dar, ebenso stellt es sich bei der Funktionsskala dar, bei der höhere Werte ein besseres Funktionsniveau darstellen.

Gegensätzlich dazu verhält es sich mit hohen Werten bei der Symptomskala, diese zeigen eine stärkere Symptombelastung und damit einhergehend eine schlechtere Lebensqualität. (94)

3.2.2. EORTC QLQ-H&N35

Unbestritten ist der QLQ-C30 Fragebogen ein wichtiges Instrument und die Basis für alle Fragen und Studien bezüglich der Lebensqualität. Er ist jedoch in seiner Aussagekraft, gerade bei speziellen Tumorerkrankungen limitiert. Deshalb wurden zusätzlich zum QLQ-C30 Zusatzmodule für detailliertere Informationen bezüglich der jeweiligen Erkrankung, ihrer Symptome, den Nebenwirkungen der Behandlungen und der spezifischen Lebensqualitätsbereiche entwickelt.

Der QLQ-H&N35, das Head & Neck Cancer- Modul, wurde speziell auf Patienten mit Tumoren im Kopf-Halsbereich und ihre spezifischen Bedürfnissen ausgerichtet (87, 88). Insgesamt umfasst der Fragebogen 35 Fragen und Items, welche auf Symptome und Nebenwirkungen, soziale Funktionen, das Körperbild sowie die Sexualität abzielen.

Es gibt fünf Symptomskalen, mit den Antwortmöglichkeiten: „ja“ oder „nein“. Die restlichen Fragen werden mit der gleichen vierstufigen Nominalskala: überhaupt nicht - wenig - mäßig - sehr, welche auch schon beim QLQ-C30 Fragebogen benutzt wurden, beantwortet.

Multi-Item Scales		
Pain	Schmerz (HNPA)	Items 31-34
Swallowing	Schlucken (HNSW)	Items 35-38
Senses problems	Gefühlsstörungen (HNSE)	Items 43-44
Speech problems	Sprachprobleme (HNSP)	Items 46, 53, 54
Trouble with social eating	Probleme beim Essen in Gesellschaft (HNSO)	Items 49-52
Trouble with social contact	Probleme bei sozialen Kontakten (HNSC)	Items 48, 55-58
Less sexuality	Probleme mit der Sexualität (HNSX)	Items 58 - 60

Single Items		
Teeth	Zähne (HNTE)	Item 39
Opening mouth	Mundöffnung (HNOM)	Item 40
Dry mouth	Trockener Mund (HNDR)	Item 41
Sticky saliva	Zäher Speichel (HNSS)	Item 42
Coughing	Husten (HNCO)	Item 45
Felt ill	Krankheitsgefühl (HNFI)	Item 47
Pain Killers	Schmerzmittel (HNPK)	Item 61
Nutritional supplements	Nahrungsergänzung (HNNU)	Item 62
Feeding tube	Ernährungssonde (HNFE)	Item 63
Weight loss	Gewichtsverlust (HNWL)	Item 64
Weight gain	Gewichtszunahme (HNWG)	Item 65

Tabelle 9: Aufbau des Fragebogen EORTC QLQ-H&N35

Der Fragebogen enthält sieben Fragen, welche sich aus mehreren Fragen zusammensetzen („Multi Item scales“) sowie 11 Einzelfragen („Single Items“). Bei allen geht eine höhere Punktzahl mit einer verminderten Lebensqualität und erhöhten Problemen einher.

3.2.3 Berechnung der Rohwerte EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35

Zu Beginn der Auswertung wird innerhalb der Skalen ein Mittelwert ermittelt. Für alle Skalen berechnen sich die Rohwerte, der sogenannte „Raw Score“, gleich.

$$\mathbf{Rohwert} = \mathbf{RS} = (\mathbf{I1} + \mathbf{I2} + \dots + \mathbf{IN})/\mathbf{N}$$

Formel 1: für die Berechnung der Rohwerte (95)

Zum Beispiel für die generalisierte Lebensqualität:

$$\mathit{Rohwert\ GLQ} = (F29 + F30)/2$$

Dieser Wert muss dann transformiert (lineare Transformation) werden, sodass sich Werte zwischen 0 und 100 ergeben. Mit der „range“ wird die Differenz zwischen dem minimalen und dem maximalen Rohwert beziffert, welcher pro Frage erreicht wird.

In der Symptomskala sowie der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand/LQ“ wird wie folgt berechnet:

$$\mathbf{Symptomskalen} = \{(\mathbf{RS} - \mathbf{1})/\mathbf{Range}\} * \mathbf{100}$$

Formel 2: für die Berechnung der Scores (0-100) / Lineare Transformation (95)

Zum Beispiel für die G-LQ:

$$\mathit{Linearwert\ GLQ} = \{(\mathit{Rohwert\ GLQ} - 1)/6\} * 100$$

Auch für nicht beantwortete Fragen gibt die EORTC einen Lösungsweg vor. Sollte die Hälfte der Fragen einer Untergruppe beantwortet sein, geht die EORTC bei den fehlenden Fragen von ähnlichen Werten wie bei den vorhandenen Antworten der gleichen Untergruppe aus. Dadurch wird auch bei diesen Werten ein „Raw-Score“ bestimmt und eine Lineare Transformation kann durchgeführt werden.

Es wurden 5 Skalen aus den beiden Fragebögen ausgewählt und als Variable in Bezug auf das Therapieverfahren, OP-Verfahren und Tumorstadium gesetzt. Durch die Fragebögen wird eine Vielzahl von Daten generiert, die Aufschluss über unterschiedliche therapiebedingte Begleiterscheinungen gibt. Die Skala Müdigkeit aus der Symptomskala des C30 Fragebogens ist viel untersucht und bietet daher eine gute Einordnungs- und Vergleichsmöglichkeit mit anderen Studien. Zudem ist es eine häufige Nebenwirkung bei Tumorerkrankungen. Da diese Untersuchung sich mit der Lebensqualität der Patienten beschäftigt, ist die Auswahl der Core-30 Item Globale

Lebensqualität zur Bewertung der Selbsteinschätzung aus Patientensicht ein wichtiger Aspekt aus der Vielzahl der generierten Daten. Hiermit erhält man einen guten Überblick über die anderen Aspekte der Lebensqualität und damit die subjektive Einschätzung des Patienten zu seiner Situation. Die Skalen Probleme beim Essen, Mundöffnung und trockener Mund spiegeln die vielen Funktionen der Mundhöhle wider und geben hier ein gutes Abbild, welche Auswirkungen Eingriffe und Erkrankungen in diesem Bereich mit sich bringen. Sowohl das Essen, aber auch Sprechen, Schlucken und die damit verbundenen sozialen Interaktionen beeinflussen die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

1.	Müdigkeit (Fatigue)	Items 10, 12 und 18
2.	Globale Lebensqualität (Global health status)	Items 29 und 30
3.	Probleme beim Essen in Gesellschaft (Trouble with social eating)	Items 49-52
4.	Mundöffnung (Opening mouth)	Item 41
5.	Trockener Mund (Dry mouth)	Item 40

Tabelle 10: Auswahl der Skalen für die vorliegende Arbeit

3.3 Methoden

3.3.1. Statistische Analyse

Die erhobenen Daten aus den Patientenakten und klinischen Dokumentationssystemen SAP und visident, sowie die Ergebnisse aus den EORTC-QLQ-C30 und QLQ-H&N35-Fragebögen wurden mittels der Statistik- und Analyse-Software SPSS® in der Version 22.0 V für Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ausgewertet. Die graphischen Darstellungen und Tabellen wurden mittels SPSS® und Excel 2010 erstellt. Für die Auswertung wurde ein T-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Für den T-Test müssen die vorliegenden Daten zweidimensional, normalverteilt und metrisch sein (96). Da die prä- und postoperativen Werte miteinander verknüpft sind und miteinander verglichen werden sollen handelt es sich um abhängige Stichproben. Hierbei werden die Mittelwerte nicht direkt miteinander verglichen, sondern die Differenz (Delta) zwischen den Stichproben wird für jedes Paar gebildet. Dadurch werden Korrelationen zwischen den Messwerten und damit mögliche Verzerrungen der Ergebnisse reduziert (97). Im Rahmen der Analyse der erfassten Daten erfolgte auch ein Vergleich mit den Referenzdaten von Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle der EORTC was eine weitere Interpretation ermöglichte. Folgende Studien wurden für den Vergleich der Daten zur Lebensqualität mit der „gesunden“ Allgemeinbevölkerung herangezogen: Eine deutsche Studie von Schwarz und Hinz aus 2001 (98) sowie eine skandinavische Studie von Hammerlid (87). Beide Studien dienten der EORTC als Teststudien und prüften die Reliabilität und Validität (99).

Um klinisch signifikante aber ggfs. im Rahmen des statistischen Messverfahrens nicht signifikant abbildbare Unterschiede oder Zusammenhänge in der Lebensqualität zu erfassen, wurde bei der Auswertung auf ein spezielles Verfahren zurückgegriffen: Die Bewertung und Erfassung von klinisch signifikanten Unterschieden wurde anhand der publizierten Methode von Osoba et al. durchgeführt. Diese lässt eine klinische Interpretation von Mittelwerten zu und bewertet eine Differenz von 5-10 Punkten innerhalb des QLQ-C30-Scores als gering, 10-20 Punkte als mäßig und mehr als 20 Punkte Abweichung als sehr großen Unterschied. (100)

Abweichung des mittleren QLQ-Wertes	Interpretation
Differenz von 5-10 Punkten	geringe klinische Signifikanz
Differenz von 10-20 Punkte	mäßige klinisch signifikanten Abweichungen
mehr als 20 Punkte Abweichung	starke klinische Signifikanz

Tabelle 11 Klinische Interpretation von Mittelwerten der QLQ-Werte nach Osoba et al.

3.3.2. Deskriptive Analyse des Kollektivs

Die deskriptive Statistik dient dazu, die Häufigkeitsverteilung der gewonnenen Daten zu zeigen, dadurch statistische Kennwerte und Verteilungen deutlich zu machen und eine Beurteilung der Daten zu ermöglichen. Durch die Analyse der Aufteilung und einzelnen Merkmalausprägungen des Patientenkollektivs können die Daten und Ergebnisse besser beurteilt und verglichen werden. Dargestellt wurden deskriptive statistische Parameter wie Median, Mittelwert, Fallzahl und Standardabweichung.

3.3.3. Vergleich der gewonnenen Daten mit Referenzstudien

Abschließend wurden in der Diskussion die gewonnenen Daten mit den beiden o.g. Studien von Schwarz und Hammerlid verglichen (87,100).

In der deutschen Studie wurden von 2081 gesunden Menschen der QLQ-C30 Fragebogen beantwortet (96). Um auch eine Aussage zum QLQ-HN35 zu ermöglichen, wurde zusätzlich ein Vergleich mit der schwedischen Studie von Hammerlid aus 2017 herangezogen. In dieser beantworteten 1504 gesunde Personen sowohl den QLQ-C30 als auch den QLQ-HN35 Fragebogen was eine gute Vergleichsmöglichkeit mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv zulässt.

Das von der EORTC bereitgestellte „reference values manual“ aus 2008 diente zum Vergleich der Mainzer Patientengruppe mit anderen onkologischen Patienten. Hier wurden einmal die Daten der Gruppe „all stages“ (Mundhöhle, Oropharynx,

Hypopharynx, Larynx, Auge und Schilddrüsen) und die Daten der Gruppe „oral cavity/oropharynx“ verwendet. Letztere bietet nochmal die Möglichkeit einen spezifischeren Vergleich zu ermöglichen, da Sie lediglich die Mundhöhle und den Oropharynx als Tumorlokalisation erfasst und damit eine gute Vergleichsgruppe mit den Patienten aus der vorliegenden Studie dargestellt (105).

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik des Studienkollektivs

Für die prä- und 1 Jahr postoperative Beurteilung der Lebensqualität konnten nur die Daten von Patienten ausgewählt werden, welche beide Fragebögen (präoperativ und 1 Jahr postoperativ) ausgefüllt und abgegeben hatten. Bei 70 Patienten lag am Tag der Erhebung der Statistik die Operation noch nicht 12 Monate zurück oder Sie kamen nicht zum Recall-Termin in die Uniklinik. Von den initial 163 Patienten des Gesamtkollektivs blieben noch 93 übrig die für die Datenerhebung eingeschlossen werden konnten.

4.1.1. Geschlechter- und Altersverteilung des Patientenkollektivs

Von den 93 eingeschlossenen Patienten, welche die Fragebögen präoperativ (t1) und postoperativ (t3) ausgefüllt hatten waren 54 Männer (58%) und 39 Frauen (42%). Im Durchschnitt waren die Patienten 62,7 Jahre alt.

Die Männer waren im Schnitt mit 59,5 Jahren mehr als 6 Jahre jünger bei der Erstdiagnose als die Frauen (66,7 Jahre).

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent %
Männlich	54	58
Weiblich	39	42
Gesamtsumme	93	100

Tabelle 12: Tabellarische Übersicht der Geschlechtsverteilung

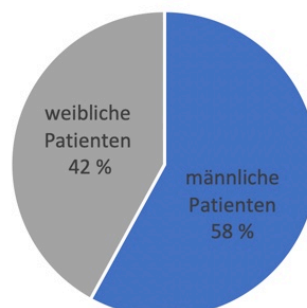


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Geschlechtsverteilung

Alter	Geschlecht		
	männlich	Mittelwert	
	Median		59,5
	Standartabweichung		11,219
	Minimum		33
	Maximum		83
weiblich	Mittelwert		67
	Median		70
	Standartabweichung		13,633
	Minimum		32
	Maximum		89
insgesamt	Mittelwert		62,7
	Median		62
	Standartabweichung		12,755
	Minimum		32
	Maximum		89

Tabelle 13: Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung

4.1.2. TNM-Status des Patientenkollektivs

Der TNM-Status wurde nach der TNM Klassifikation maligner Tumore des UICC bestimmt (36, 37). Wie in Tabelle 14 dargestellt, hatten 39,8% des Patientenkollektivs einen Tumor der Größe T1, gefolgt von 25,8% mit einem T2-Status und 21,5% mit einem T4 Tumor. Bei jeweils sechs Patienten wurde ein Carcinoma in situ (Tcis) (6,5%) bzw. ein T3-Stadium (6,5%) diagnostiziert.

T-Stadium	Häufigkeit	Prozent %
Tcis	6	6,5
T1	37	39,8
T2	24	25,8
T3	6	6,5
T4	20	21,5
Gesamt	93	100

Tabelle 14: Verteilung T-Klassifikation nach der UICC

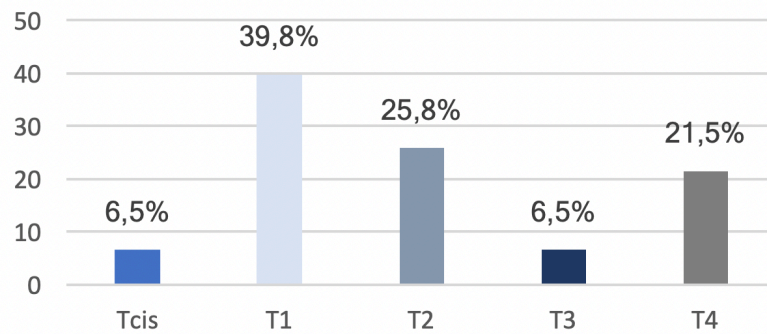


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung T-Stadien

In Tabelle 15 und Abbildung 8 ist die Verteilung der N-Stadien des Gesamtkollektivs dargestellt. Die Untergruppen N2a, N2b, N2c wurden unter N2 zusammengefasst. Mit großem Abstand hatten die meisten Patienten, 67,7% mit pN0 einen unauffälligen Lymphknoten Befund. Die Befunde N1 und N2 sind relativ homogen mit 14 % (N1) und 16,1 % (N2) verteilt. Lediglich bei 2 Patienten (2,2%) wurde ein N3-Stadium klassifiziert.

N-Stadium	Häufigkeit	Prozent %
N0	63	67,7
N1	13	14
N2 a, b, c	15	16,1
N3	2	2,2
Gesamt	93	100

Tabelle 15: N-Klassifikation nach UICC (mit zusammengefasster Gruppe N2)

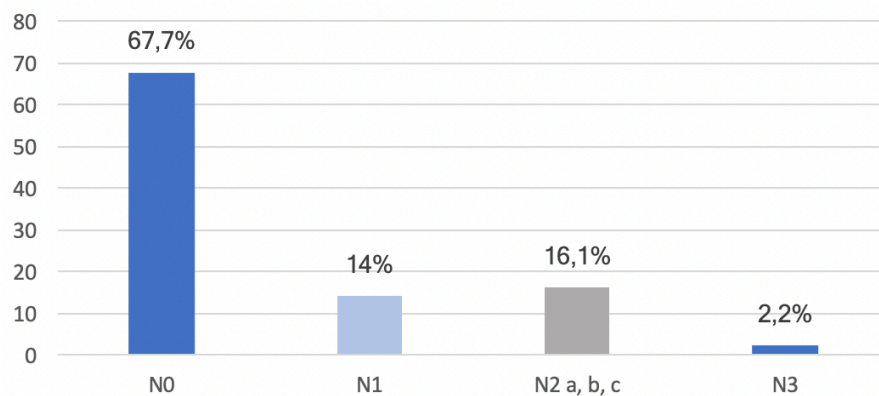


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der N-Stadien

Bei 97,8% der Patienten lagen zum Zeitpunkt der Studie keine Fernmetastasen vor. Lediglich 2 Patienten (2,2%) hatten eine, klinisch gesicherte, Fernmetastasierung zu Beginn der Behandlung.

M-Stadium	Häufigkeit	Prozent %
M0	91	97,8
M1	2	2,2
Gesamt	93	100

Tabelle 16: M-Stadien nach UICC

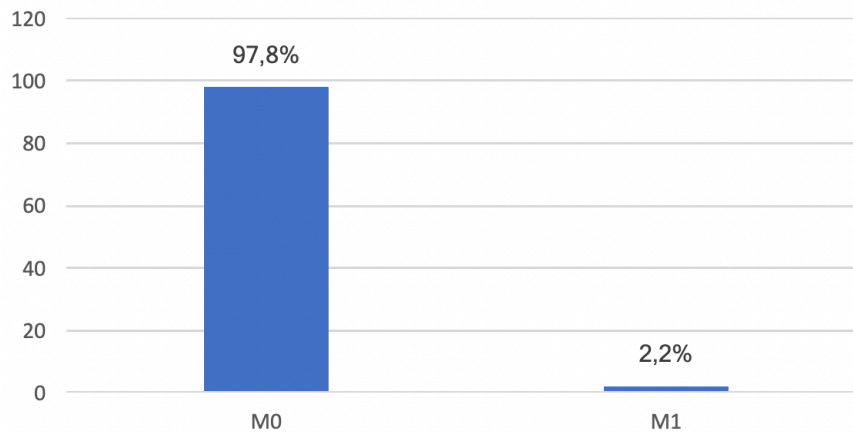


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der M-Stadien

4.1.3. Verteilung der UICC-Stadien im Patientenkollektiv

Für die Stadien-Einteilung nach UICC (36, 37), wurden die Substadien 4a, 4b und 4c zum Stadium 4 zusammengefasst. Bei Betrachtung des Patientenkollektives fällt auf, dass das Stadium 1 mit 35,5% die größte Gruppe des Patientenkollektives ausmachte, gefolgt vom Stadium 2 mit 32,3%. Die Stadien 2 und 3 waren etwa gleich oft vertreten, mit jeweils 14,0 und 11,8 %. Das Stadium 0 mit der besten Prognose war lediglich bei 6 Patienten (6,5%) vorhanden.

UICC-Stadium	Häufigkeit	Prozent %
0	6	6,5
1	33	35,5
2	13	14,0
3	11	11,8
4 a, b, c	30	32,2
Gesamt	93	100

Tabelle 17: UICC-Stadien-Verteilung mit zusammengefasstem Stadium 4 der UICC

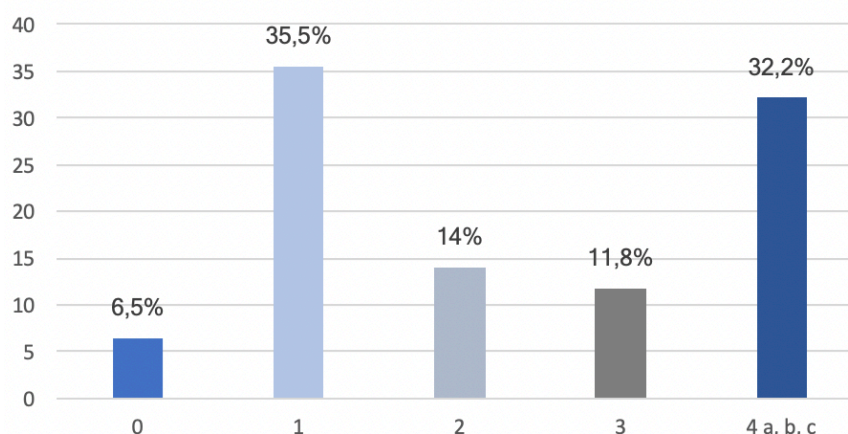


Abbildung 10: Verteilung der UICC-Stadien nach Häufigkeit mit zusammengefasstem Stadium 4

4.1.4. Tabak und Alkoholkonsum des Patientenkollektivs

Insgesamt 43% der Befragten gaben an Nichtraucher zu sein: 25,9 % der Männer und bei den Frauen die Mehrheit mit 66,7%. Bei den mäßigen Rauchern war die Verteilung mit 9,3% der Frauen und 10,3% der Männer homogener. Die Mehrheit der Männer (64,8 %) hatten über 20 Py, wohingegen nur 7,7% der weiblichen Patienten über 20 Py kamen. Insgesamt waren 29% der Patienten starke Raucher.

Geschlecht und Tabakkonsum	Nichtraucher		Mäßige Raucher (<20 Py)		Starke Raucher (>20 Py)		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
männlich	14	25,9%	5	9,3%	35	64,8%	54	100%
weiblich	26	66,7%	4	10,3%	9	23,0%	39	100%
Gesamt	40	43,0%	9	9,7%	44	47,3%	93	100%

Tabelle 18: Geschlechtsverteilung in Korrelation mit Tabakkonsum

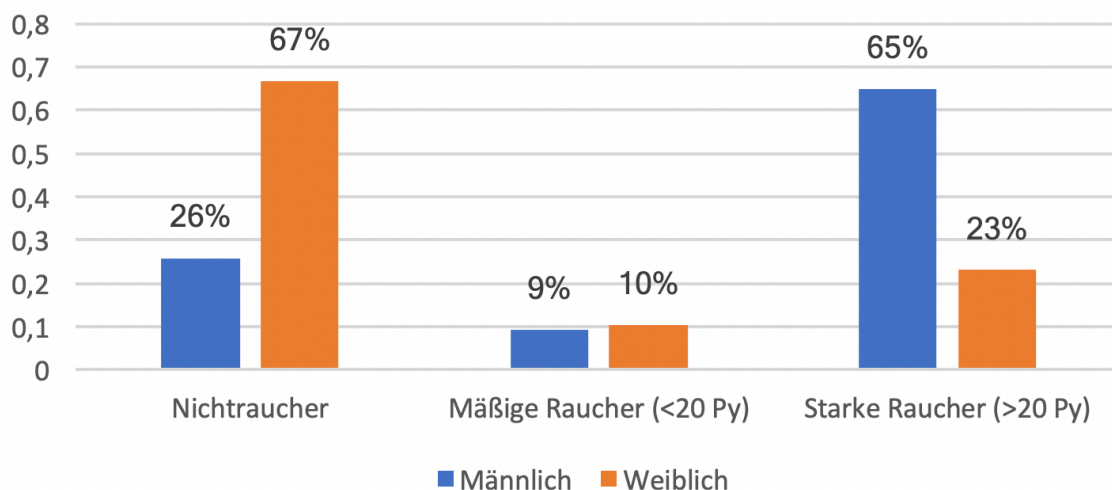


Abbildung 11: Geschlechtsverteilung in Korrelation mit Tabakkonsum

Eine ähnliche Verteilung gab es beim Alkoholkonsum. 47,3% der Patienten gaben an, keinen Alkohol zu trinken, 38,9% der Männer und 59% der Frauen. Gelegentlichen Alkoholkonsum gaben 23,7% der Patienten an, 16,7% der Männer und 33,3 % der Frauen. Lediglich 3 weibliche Patienten (7,7% der Frauen) gehörten zur Gruppe "Alkoholabusus", während sich dies bei 44,4 % der Männer diagnostizieren ließ.

Geschlecht und Alkohol	Kein Alkoholkonsum		Gelegentlicher Alkoholkonsum		Alkoholabusus		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
männlich	21	38,9%	9	16,7%	24	44,4%	54	100%
weiblich	23	59,0%	13	33,3%	3	7,7%	39	100%
Gesamt	44	47,3%	22	23,7%	27	29,0%	93	100%

Tabelle 19: Geschlechterverteilung in Korrelation mit Alkoholkonsum

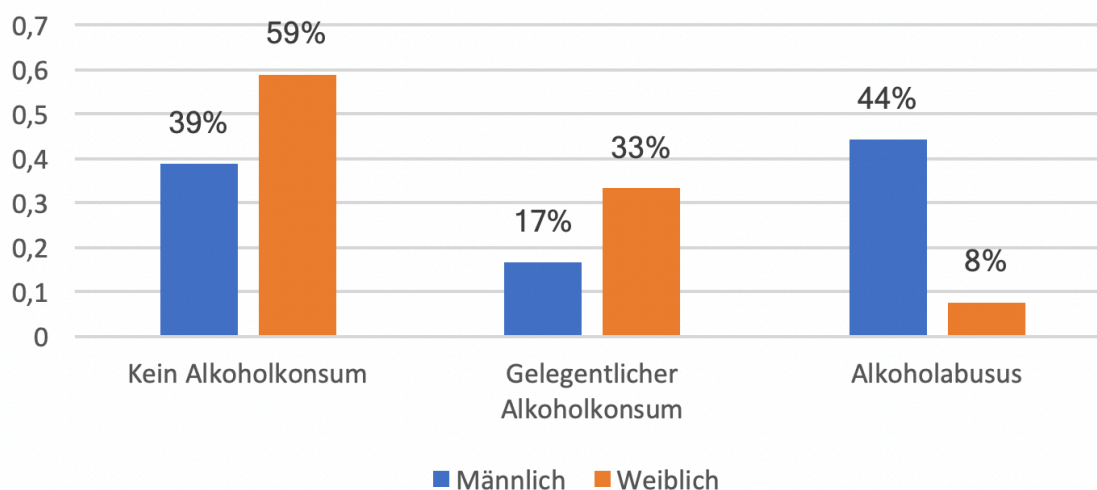


Abbildung 12: Geschlechtsverteilung in Korrelation mit Alkoholkonsum

Bei der Korrelation beider Risikofaktoren fällt auf, dass insgesamt 37% der Männer sowohl in die Risikogruppe der starken Raucher fiel bei gleichzeitig vorliegendem Alkoholabusus. Bei den Frauen waren es lediglich 7,7% welche beide Risikofaktoren auf sich vereinten. 24,1% der Männer und 51,3% der Frauen tranken weder Alkohol, noch konsumierten sie Tabak.

Korrelation von beiden Risikofaktoren in Abhängigkeit des Geschlechtes		Nichtraucher		Mäßige Raucher (<20 Py)		Starke Raucher (>20 Py)		Gesamtsumme
		n	%	n	%	n	%	n
männlich	Kein Alkoholkonsum	13	24,1%	1	1,9%	7	13,0%	21
	Gelegentlicher Alkoholkonsum	0	0,0%	1	1,9%	8	14,7%	9
	Alkoholabusus	1	1,9%	3	5,5%	20	37,0%	24
	Gesamt	14	26%	5	9,3%	35	64,7%	54
weiblich	Kein Alkoholkonsum	20	51,3%	1	2,6%	2	5,1%	23
	Gelegentlicher Alkoholkonsum	6	15,4%	3	7,7%	4	10,2%	13
	Alkoholabusus	0	0,0%	0	0,0%	3	7,7%	3
	Gesamtsumme	26	66,7%	4	10,3%	9	23,0%	39
Alle	Gesamt	40	43,0%	9	9,7%	44	47,3%	93

Tabelle 20: Korrelation von beiden Risikofaktoren

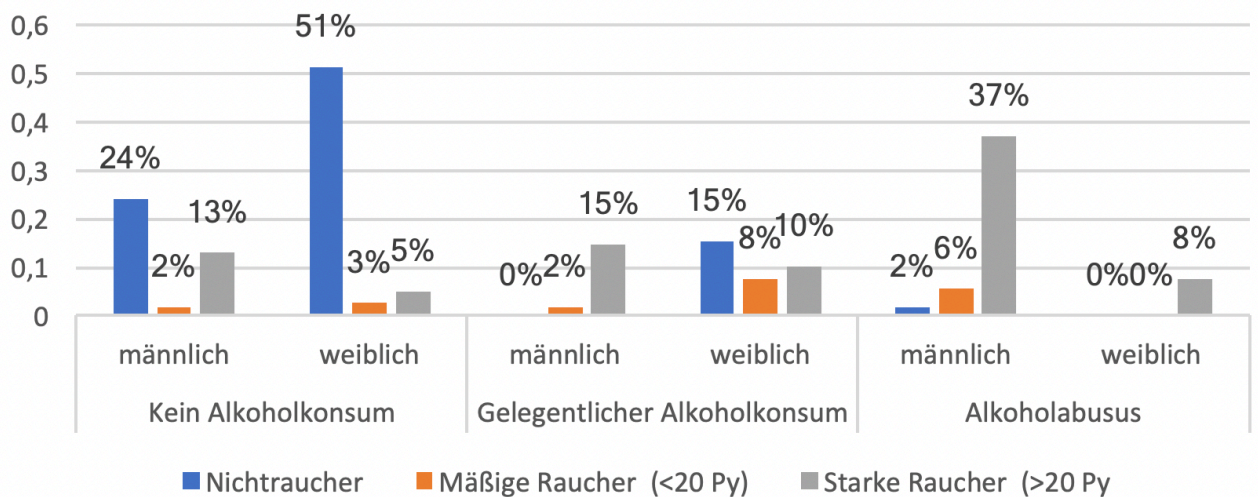


Abbildung 13: Korrelation beider Risikofaktoren in Abhängigkeit des Geschlechtes

4.1.5. Therapieverteilung des Patientenkollektivs

Über die Hälfte der Patienten (52,7%) erhielt eine rein chirurgische Therapie. Die restlichen 47,3% teilen sich in die Patienten auf, welche eine Kombination aus Chirurgie und Radiatio erhielten (29,0%) und die Patienten mit einer kombinierten Chirurgie und Radiochemotherapie (18,3%). In Tabelle 22 wird die Aufteilung der Therapie nach dem UICC-Stadium abgebildet. Alle Patienten im Stadium 0 erhielten eine rein chirurgische Therapie. Im Stadium 1 waren es 84,9%, 15,1% erhielten eine Kombination aus Chirurgie und Bestrahlung.

82,3% der Patienten (n=14), welche zusätzlich zur Chirurgie eine Radiochemotherapie bekamen, befanden sich im Stadium IV. Die meisten Patienten aus der Gruppe Chirurgie und Bestrahlung (54,5%) befanden sich im UICC Stadium III:

Therapie	Häufigkeit	Prozent %
Chirurgie	49	52,7
Chirurgie mit Radiatio	27	29
Chirurgie mit Radiochemotherapie	17	18,3
Gesamt	93	100

Tabelle 21: Verteilung der verschiedenen Therapieformen

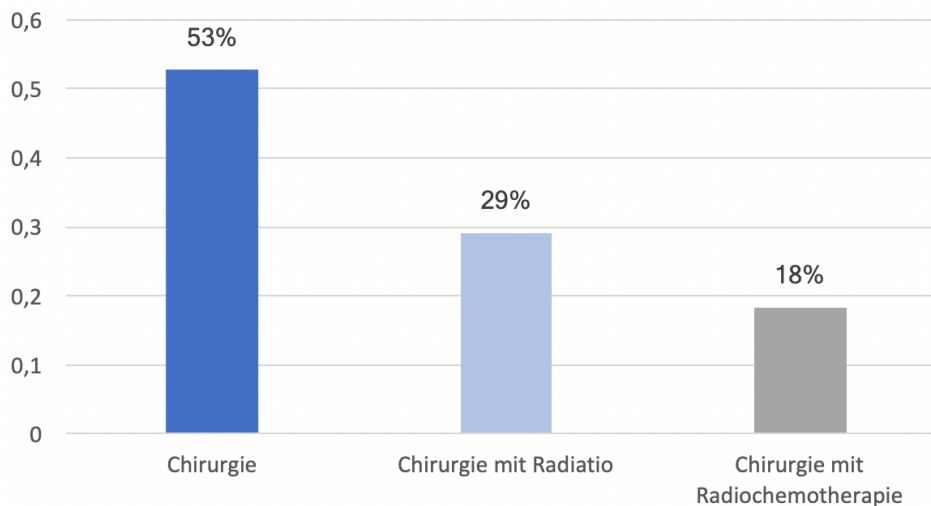


Abbildung 14: Verteilung der verschiedenen Therapieformen

Therapieabhängigkeit vom UICC Stadium		Therapie			Gesamt
		Chirurgie	Chirurgie-Radiatio	Chirurgie-Radiochemotherapie	
Stadium 0	Anzahl (n)	6	0	0	6
	% UICC	100%	0,0%	0,0%	100%
	% Therapie	12,2%	0,0%	0,0%	6,4%
Stadium I	Anzahl	28	5	0	33
	% UICC	84,9%	15,1%	0,0%	100%
	% Therapie	57,1%	18,5%	0,0%	35,5%
Stadium II	Anzahl (n)	7	4	2	13
	% UICC	53,8%	30,8%	15,4%	100%
	% Therapie	14,3%	14,8%	11,8%	14,0%
Stadium III	Anzahl (n)	4	6	1	11
	% UICC	36,4%	54,5%	9,1%	100%
	% Therapie	8,2%	22,3%	5,9%	11,8%
Stadium IV	Anzahl (n)	4	12	14	30
	% UICC	13,3%	40,0%	46,7%	100%
	% Therapie	8,2%	44,4%	82,3%	32,3%
Gesamt	Anzahl (n)	49	27	17	93
	% UICC	55,2%	28,8%	16,0%	100%
	% Therapie	100%	100%	100%	100%

Tabelle 22: Therapie in Abhängigkeit vom UICC Stadium

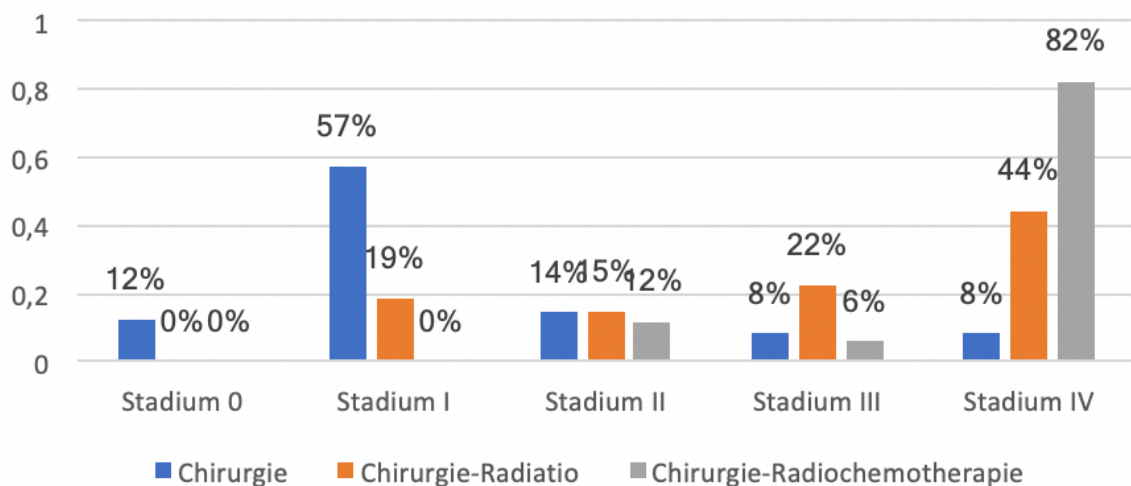


Abbildung 15: Therapieform in Abhängigkeit vom UICC Stadium

4.1.6. Resektionsart des Patientenkollektivs

Alle Patienten erhielten eine chirurgische Intervention, wobei eine rein auf das Weichgewebe begrenzte Resektion den größten Anteil mit 47,3% (n=44) einnahm, gefolgt von der Kasten- oder Spangenresektion mit 31,2% (n=29) und der Kontinuitätsresektion mit 21,5%.

In Tabelle 22 wird die Korrelation der Resektionsart zu den Therapiemodalitäten dargestellt. 63,6% der auf das Weichgewebe begrenzten Resektionen und 55,2% der Kasten- beziehungsweise Spangenresektion fanden bei Patienten statt, die lediglich chirurgisch behandelt wurden.

Bei der Kontinuitätsresektion wurden 30,0% mit einer Kombination aus Chirurgie und Bestrahlung behandelt und 45,0% mit einer Kombination aus Chirurgie und Radiochemotherapie.

Resektionsart	Anzahl (=n)	Prozent %
Keine chirurgische Therapie	0	0
Rein weichgewebliche Resektion	44	47,3
Kasten- oder Spangenresektion	29	31,2
Kontinuitätsresektion	20	21,5
Gesamt	93	100

Tabelle 23: Verteilung der Resektionsart

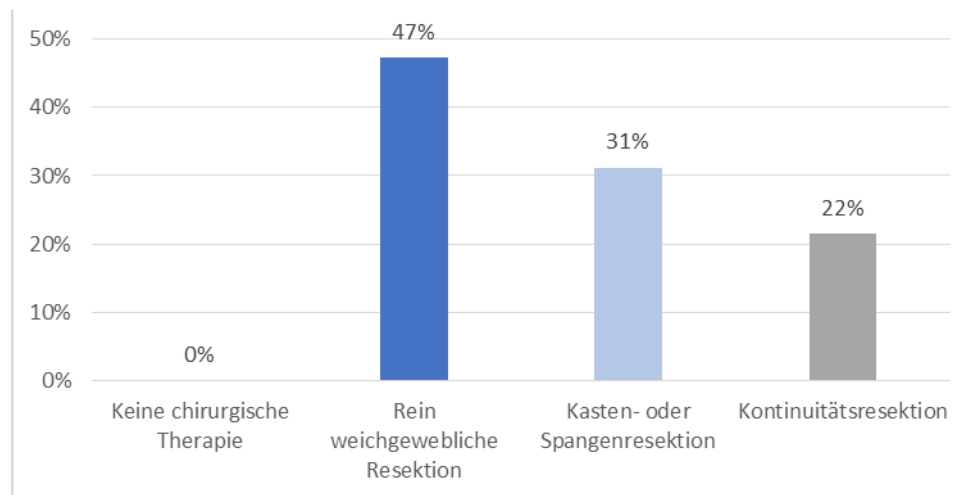


Abbildung 16: Verteilung der Resektionsarten im Studienkollektiv

Therapieart in Korrelation zur Resektionsart		Therapie			Gesamt
		Chirurgie	Chirurgie-Radiatio	Chirurgie-Radiochemotherapie	
Keine chirurgische Therapie	Anzahl (n)	0	0	0	0
	% OP	0	0	0	0
	% Therapie	0	0	0	0
Rein weichgewebliche Resektion	Anzahl	28	12	4	44
	% OP	63,6	27,3	9,1	100
	% Therapie	57,1	44,5	23,5	47,3
Kasten-/Spangen Resektion	Anzahl (n)	16	9	4	29
	% OP	55,2	31	13,8	100
	% Therapie	32,7	33,3	23,5	31,2
Kontinuitätsresektion	Anzahl (n)	5	6	9	20
	% OP	25	30	45	100
	% Therapie	10,2	22,2	53	21,5
Gesamt	Anzahl (n)	49	27	17	93
	% OP	52,7	29	18,3	100
	% Therapie	100	100	100	100

Tabelle 24: Therapieart in Korrelation zur Resektionsart

Therapieart in Korrelation zur Resektionsart - Studienkollektiv

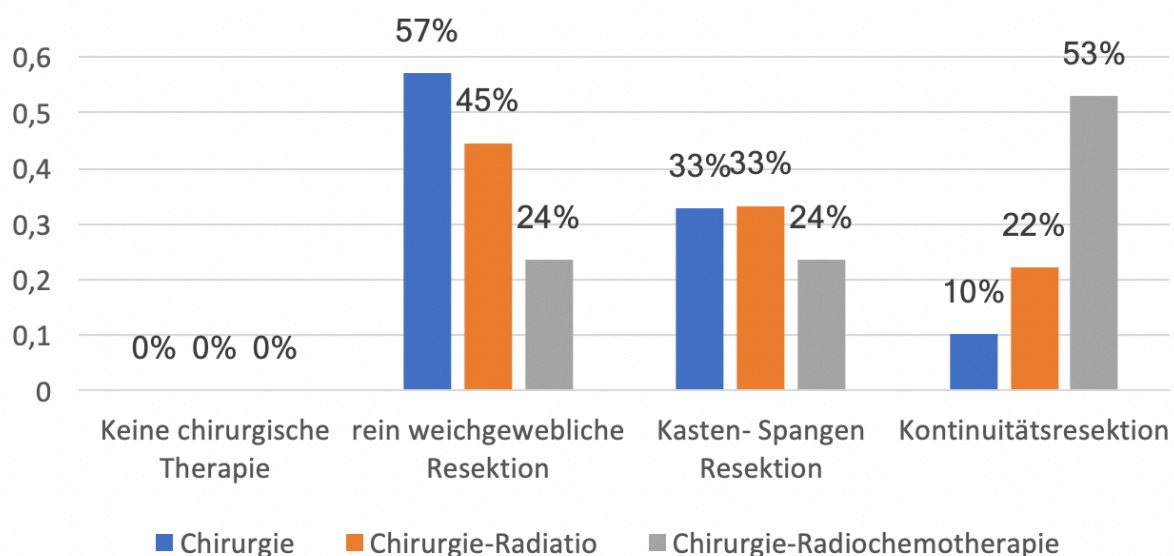


Abbildung 17: Therapieart in Korrelation zur Resektionsart, dargestellt ist die Anzahl der Patienten

4.2. Beurteilung der Lebensqualität

Zur Evaluation der Lebensqualität wurden die Fragebögen der Patienten des Studienkollektivs (n=93) präoperativ (t1) und 1 Jahr postoperativ (t2) verwendet. Zunächst erfolgte lediglich ein Vergleich der Mittelwerte der Skalen zu den Zeitpunkten t1 und t2. Entsprechend der Methode von Osoba sind Unterschiede von 5-10 Punkten als gering, 10-20 Punkte als mäßig und mehr als 20 Punkte Abweichung als sehr großer Unterschied zu werten.

4.2.1. Vergleich der Lebensqualität prä- (t1) und 1 Jahr postoperativ (t2)

Die Müdigkeit der Patienten (t1: 21,09) war 1 Jahr nach Therapie mit 34 um 13,1 Punkte höher als vor der Erkrankung und zeigt somit eine mäßige klinisch signifikante Änderung.

Vergleich „Müdigkeit“ t1 und t2	Anzahl		Mittelwert	Standardabweichung	Sig.
	n	%			
Müdigkeit t1	93	100%	21,09	24,71	0,001
Müdigkeit t2	93	100%	34,00	25,25	0,001

Tabelle 25: Vergleich Müdigkeit t1 und t2

Bei der Globalen Lebensqualität gab es zwischen der prä- und postoperativen Werten mit 56,37 und 57,02 (Differenz= 0,65) keinen großen Unterschied beim Patientenkollektiv.

Vergleich „Globale Lebensqualität“ t1 und t2	Anzahl		Mittelwert	Standardabweichung	Sig.
	n	%			
Globale Lebensqualität t1	89	96,7%	56,37	22,16	0,011
Globale Lebensqualität t2	89	96,7%	57,02	22,33	0,011

Tabelle 26: Vergleich Globale Lebensqualität t1 und t2

Die Patienten hatten im Durchschnitt nach der Therapie (34,61) deutlich mehr Probleme beim Essen als präoperativ (19,00). Der Unterschied von 15,61 ist klinisch mäßig signifikant.

Vergleich Probleme beim Essen t1 und t2	Anzahl		Mittelwert	Standardabweichung	Sig.
	n	%			
Probleme beim Essen t1	87	93,5%	19,00	26,51	0,033
Probleme beim Essen t2	87	93,5%	34,61	29,60	0,033

Tabelle 27: Vergleich Probleme beim Essen t1 und t2

Auch die Mundöffnung wurde beim gesamten Patientenkollektiv von 20,88 präoperativ auf 34,07 Punkte postoperativ schlechter. Dieser Unterschied von 13,19 ist mäßig klinisch signifikant.

Vergleich „Probleme mit Mundöffnung“ t1 und t2	Anzahl		Mittelwert	Standardabweichung	Sig.
	n	%			
Probleme mit Mundöffnung t1	91	97,8%	20,88	32,83	0,010
Probleme mit Mundöffnung t2	91	97,8%	34,07	34,78	0,010

Tabelle 28: Vergleich Probleme mit der Mundöffnung t1 und t2

Die Mundtrockenheit verschlechterte sich von t1 21,25 auf postoperativ 45,79 Punkte klinisch stark signifikant (+24.54) bei der gesamten Patientengruppe.

Vergleich „Trockener Mund“ t1 und t2	Anzahl		Mittelwert	Standardabweichung	Sig.
	n	%			
Trockener Mund t1	91	98,9%	21,25	31,63	0,001
Trockener Mund t2	91	98,9%	45,79	36,73	0,001

Tabelle 29: Vergleich Trockener Mund t1 und t2

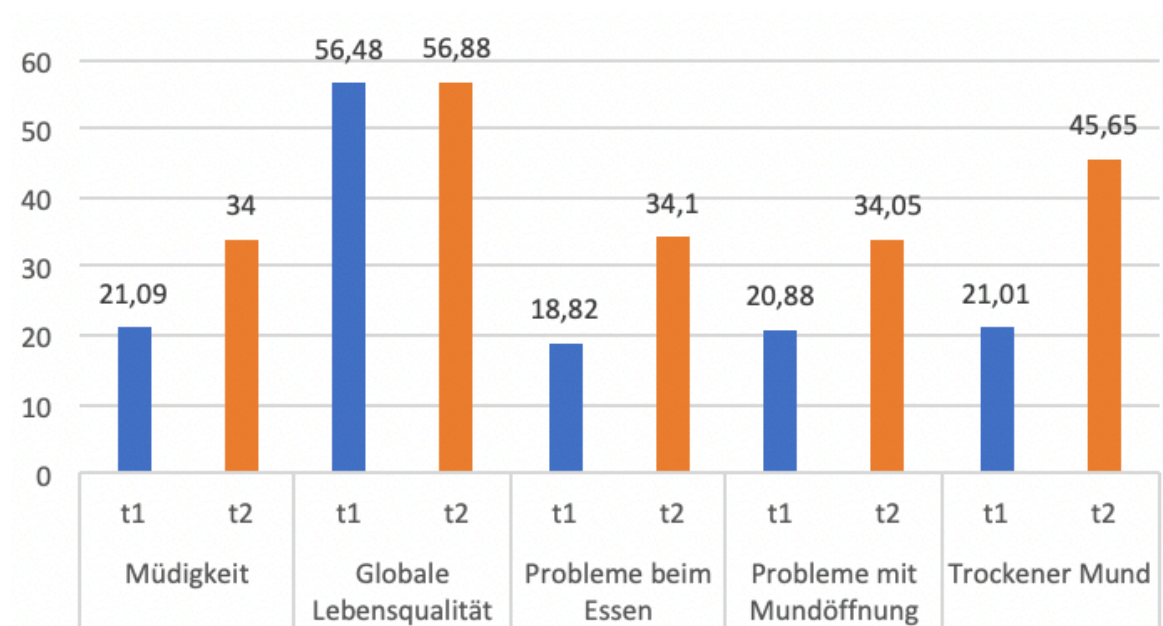


Abbildung 18: Vergleich und Übersicht der Skalen zur Lebensqualität zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.2. Vergleich der prä- und postoperativen Lebensqualität in Abhängigkeit von der Therapie

4.2.2.1. Müdigkeit

Die Müdigkeit der Patienten nahm mit dem Ausmaß der Therapie präoperativ zu, wobei die Patienten, welche lediglich operativ behandelt wurden mit 15,42 Punkten den niedrigsten Score erzielten, gefolgt von Chirurgie und Radiatio mit 26,13. Schlechtester Wert erzielte die kombinierte Therapie aus Radiatio und Chemotherapie mit 29,41. Bei der postoperativen Erfassung wiesen wieder die Patienten, welche rein chirurgisch therapiert wurden, den geringsten Mittelwert mit 31,18 auf, jedoch war die Veränderung im Vergleich zu präoperativ auf 31,18 mit einem Delta von 15,76 am stärksten. Die Unterschiede zwischen der Müdigkeit t2 war bei Chirurgie + Radiatio mit 37,45 und der Gruppe mit Chirurgie und Radiochemotherapie mit 36,60 nicht groß. Letztere wies die geringste Verschlechterung mit einem Delta von 7,19 auf.

Therapie und Müdigkeit	Müdigkeit t1			Müdigkeit t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Chirurgie	49	15,42	23,00	49	31,18	25,28	+15,76	0,001
Chirurgie und Radiatio	27	26,13	23,46	27	37,45	25,62	+11,32	0,065
Chirurgie mit Radiatio und Chemotherapie	17	29,41	28,58	17	36,60	25,08	+7,19	0,292
Gesamt	93	21,09	24,71	93	34,00	25,25	+12,91	0,001

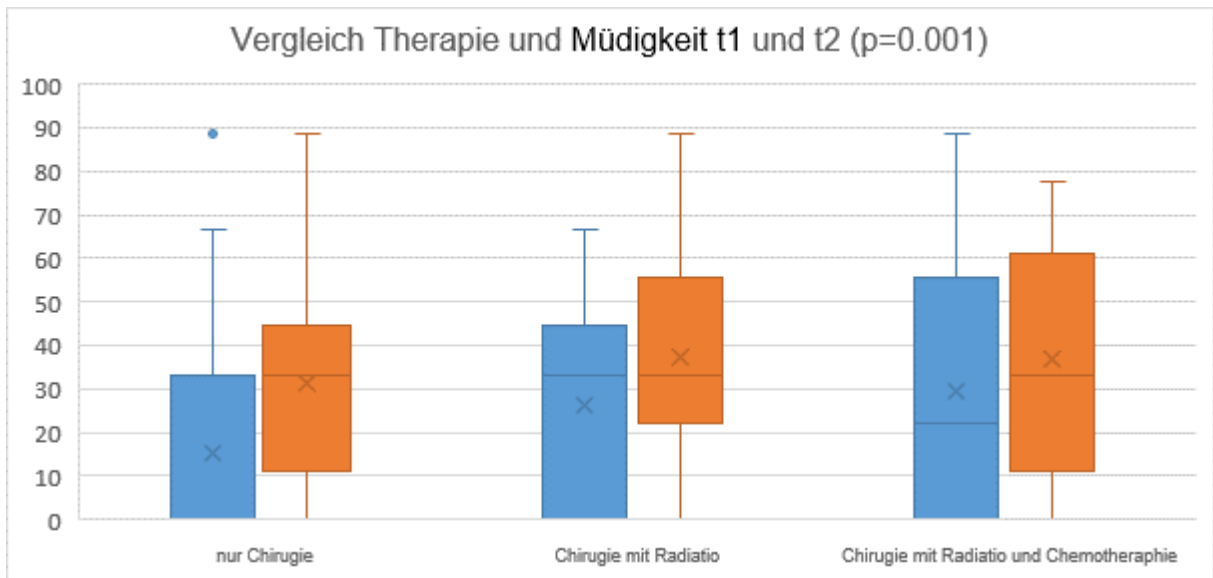


Tabelle und Boxplot 30: Vergleich von Therapie und Müdigkeit zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.2.2. Globale Lebensqualität

Die geringste globale Lebensqualität wiesen bei t1 die Patienten aus der Gruppe „Chirurgie + Radiochemotherapie“ auf. Sie lagen mit 48,44 knapp 11 Punkte unter der Gruppe „Chirurgie“ mit 59,40 und circa 6 Punkte schlechter als die Gruppe „Chirurgie + Radiatio“ (55,77). Die Werte von t2 liegen nahe beieinander. Die Gruppe „Chirurgie“ hat mit 57,45 einen leicht schlechteren Wert als bei t1. Bei „Chirurgie und Radiatio“ (52,60) und „Chirurgie + Radiochemotherapie“ (52,60) gab es sogar eine Verbesserung der Lebensqualität, wenn auch in einem nur gering klinisch relevanten Ausmaß.

Therapie und globale Lebensqualität	Globale Lebensqualität t1			Globale Lebensqualität t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Chirurgie	47	59,40	22,83	47	57,45	25,19	-1,95	0,614
Chirurgie und Radiatio	26	55,77	20,10	26	58,97	16,49	+3,2	0,534
Chirurgie mit Radiatio und Chemotherapie	16	48,44	22,61	16	52,60	22,30	+4,16	0,597
Gesamt	89	56,37	22,16	89	57,02	22,33	+0,65	0,819

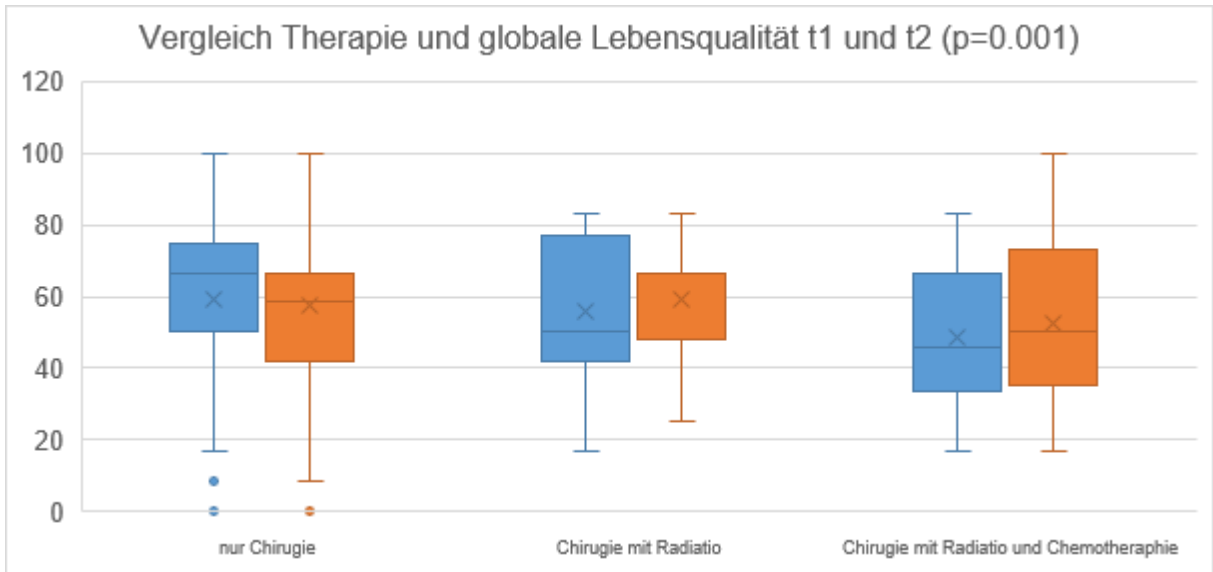


Tabelle und Boxplot 31: Vergleich von Therapie und Globale Lebensqualität zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.2.3. Probleme beim Essen

Die Patienten hatten präoperativ vergleichbare Probleme beim Essen in der Gruppe "Chirurgie" und "Chirurgie + Radiatio" (18,02 und 16,67). „Chirurgie + Radiochemotherapie“ waren präoperativ mit 26,11 um 8 Punkten schlechter. Nach der Therapie waren die Probleme der Gruppe "Chirurgie" (26,54) mit einem Delta von knapp 8,52 deutlich geringer im Vergleich zu den anderen Gruppen. Die Patienten mit Radiatio verschlechterten sich am stärksten auf 44,44 (Delta: 27,77) und hatten damit die größten Probleme beim Essen. „Chirurgie + Radiochemotherapie verschlechterte sich um 15 Punkte auf 41,11.

Therapie und Probleme beim Essen	Probleme beim Essen t1			Probleme beim Essen t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Chirurgie	45	18,02	26,33	45	26,54	28,01	+8,52	0,091
Chirurgie und Radiatio	27	16,67	25,00	27	44,44	28,96	+27,77	0,001
Chirurgie mit Radiatio und Chemotherapie	15	26,11	30,19	15	41,11	30,29	+15	0,087
Gesamt	87	19,00	26,51	87	34,61	29,60	+15,1	0,001

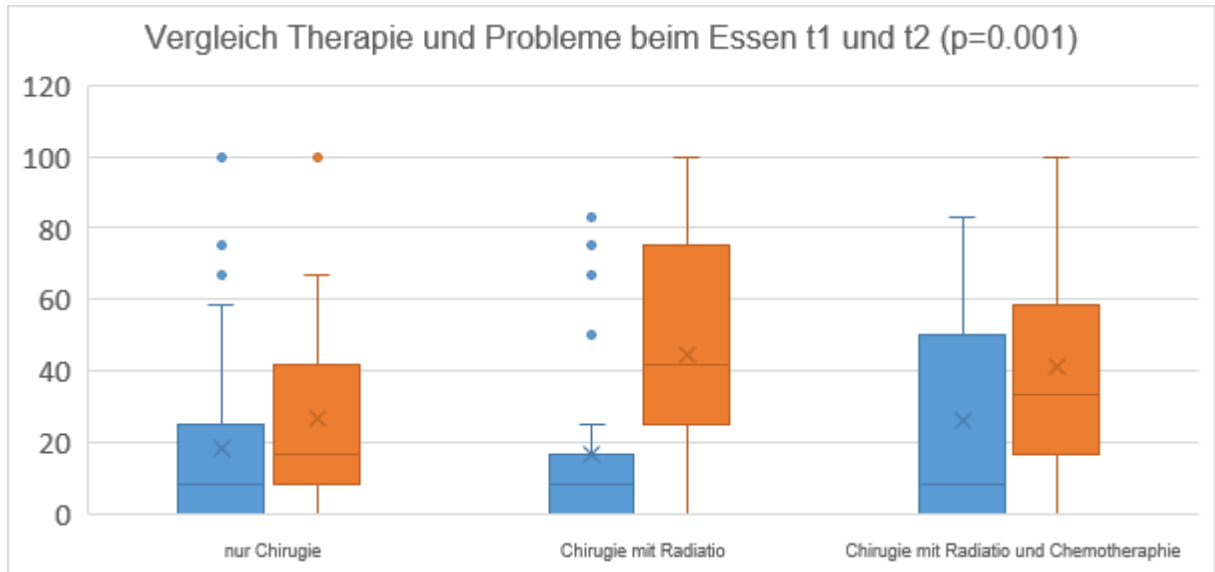


Tabelle und Boxplot 32: Vergleich von Therapie und Probleme beim Essen zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.2.4. Probleme beim Mundöffnen

Bei der präoperativen Befragung erzielten die Patienten mit „Chirurgie“ den besten Wert (16,67), gefolgt von „Chirurgie + Radiochemotherapie“ mit 22,92. Den schlechtesten Wert erzielte die Gruppe „Chirurgie und Radiatio“ mit 27,16 an.

Postoperativ hatte die Gruppe „Chirurgie“ weiterhin die geringsten Probleme bei der Mundöffnung mit 23,61 und einem Delta von 6,94. Bei „Chirurgie + Radiatio“ verschlechterten sich die Werte um 16,04 auf 43,21. Die „Chirurgie + Radiochemotherapie“ hatte mit einer Verschlechterung von 27,08 auf 49,02 sowohl die stärkste Verschlechterung als auch die größten Probleme postoperativ bei der Mundöffnung.

Therapie und Probleme beim Mundöffnen	Probleme beim Mundöffnen t1			Probleme beim Mundöffnen t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
	Chirurgie	48	16,67	29,17	48	23,61		
Chirurgie und Radiatio	27	27,16	38,16	27	43,21	30,40	+16,04	0,085
Chirurgie mit Radiatio und Chemotherapie	16	22,92	33,82	16	50,00	42,16	+27,08	0,010
Gesamt	91	20,88	32,83	91	34,07	34,78	+13,19	0,003

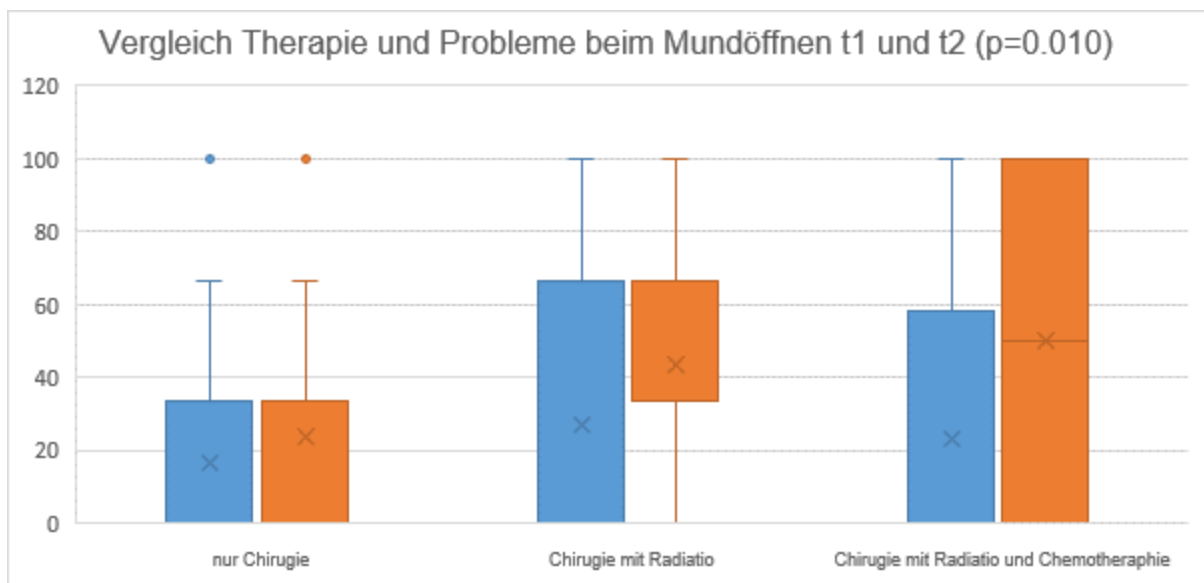


Tabelle und Boxplot 33: Vergleich von Therapie und Probleme beim Mundöffnen zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.2.5. Trockener Mund

Bei t1 erzielte die Gruppe „Chirurgie“ mit 13,89 den besten Wert. Die Werte von „Chirurgie + Radiatio“ und „Chirurgie + Radiochemotherapie“ waren mit 29,63 und 29,17 annähernd identisch. Postoperativ verschlechterte sich bei der Gruppe „Chirurgie“ der Wert um 22,22 auf 32,13. Den stärksten Anstieg (28,39) und den schlechtesten Wert bei t2 erzielte die Gruppe „Chirurgie + Radiatio“ mit 58,02. Chirurgie + Radiochemotherapie verschlechterte sich um 25 auf 54,17 postoperativ.

Therapie und trockener Mund	Trockener Mund t1			Trockener Mund t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Chirurgie	48	13,89	24,63	48	36,11	32,13	+22,22	0,001
Chirurgie und Radiatio	27	29,63	38,16	27	58,02	30,40	+28,39	0,002
Chirurgie mit Radiatio und Chemotherapie	16	29,17	36,26	16	54,17	41,94	+25	0,029
Gesamt	91	21,25	31,63	91	45,79	36,73	+26,54	0,001

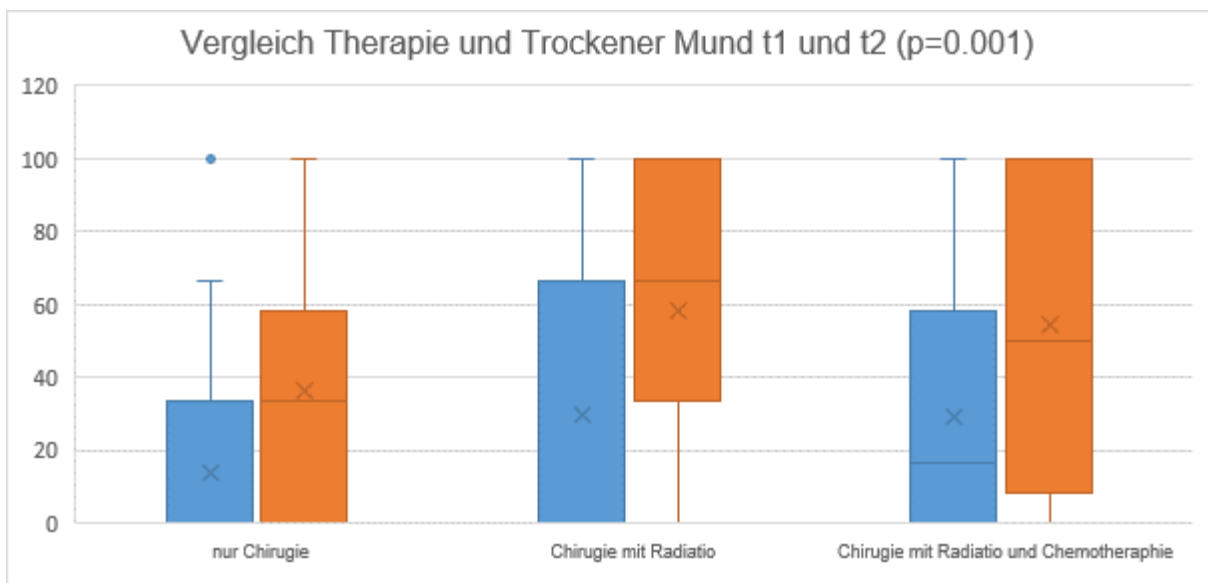


Tabelle und Boxplot 34: Vergleich von Therapie und trockener Mund zum Zeitpunkt t1 und t2

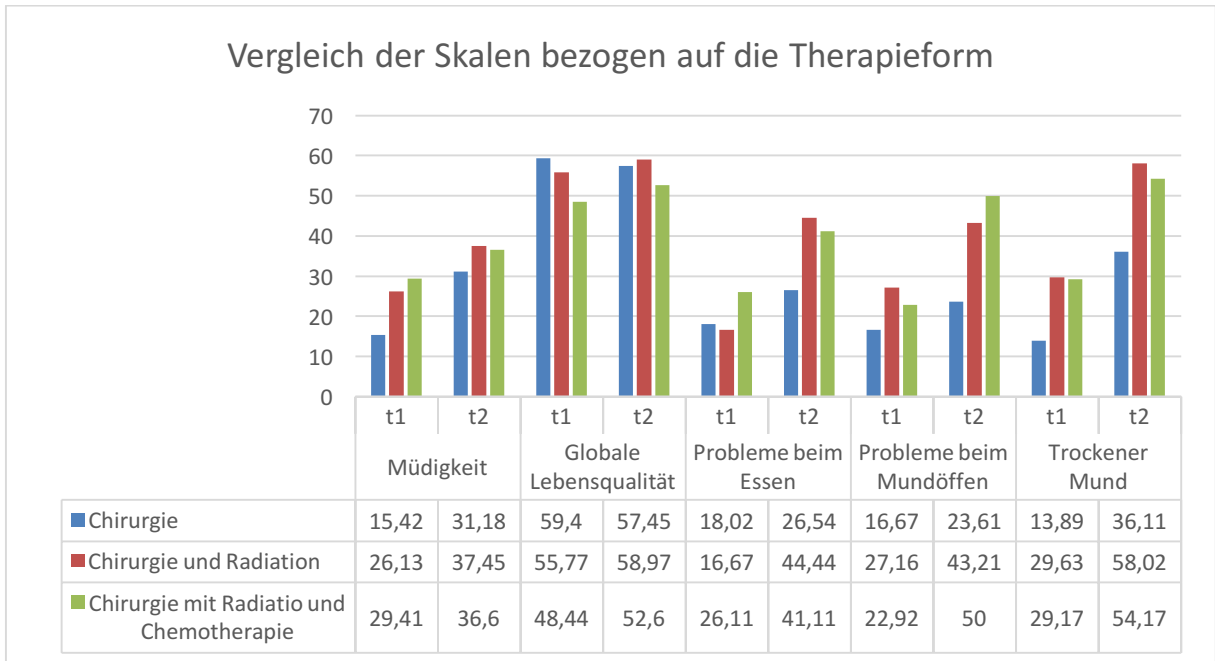


Abbildung 19: Vergleich von Therapie und allen Skalen zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.3. Vergleich der prä- und postoperativen Lebensqualität in Abhängigkeit der Resektionsart

4.2.3.1. Müdigkeit

Die Patienten mit einer rein weichgeweblichen Resektion gaben bei t1 einen Wert von 20,45 Punkten an. Den besten Wert erzielte die Gruppe „Kastenresektion“ mit 17,43, die „Kontinuitätsresektion“ erzielte mit 27,78 das schlechteste Ergebnis. Die geringste Verschlechterung mit einem Delta von 9,98 und damit die geringsten Probleme hatten die Patienten mit rein weichgeweblicher Resektion (30,43). Die stärkste Verschlechterung gab es bei der Kastenresektion mit einem Delta von 16,29 auf 33,72. Die größten Probleme mit der Müdigkeit hatten auch bei t2 die Patienten mit einer Kontinuitätsresektion mit 42,22 Punkten (Delta 12,91).

OP-Verfahren und Müdigkeit	Müdigkeit t1			Müdigkeit t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Rein weichgewebliche Resektion	44	20,45	25,80	44	30,43	24,25	+9,98	0,026
Kasten-, Spangenresektion	29	17,43	20,56	29	33,72	26,31	+16,29	0,001
Kontinuitätsresektion	20	27,78	27,57	20	42,22	25,13	+14,44	0,046
Gesamt	93	21,09	24,72	93	34,00	25,25	+12,91	0,001

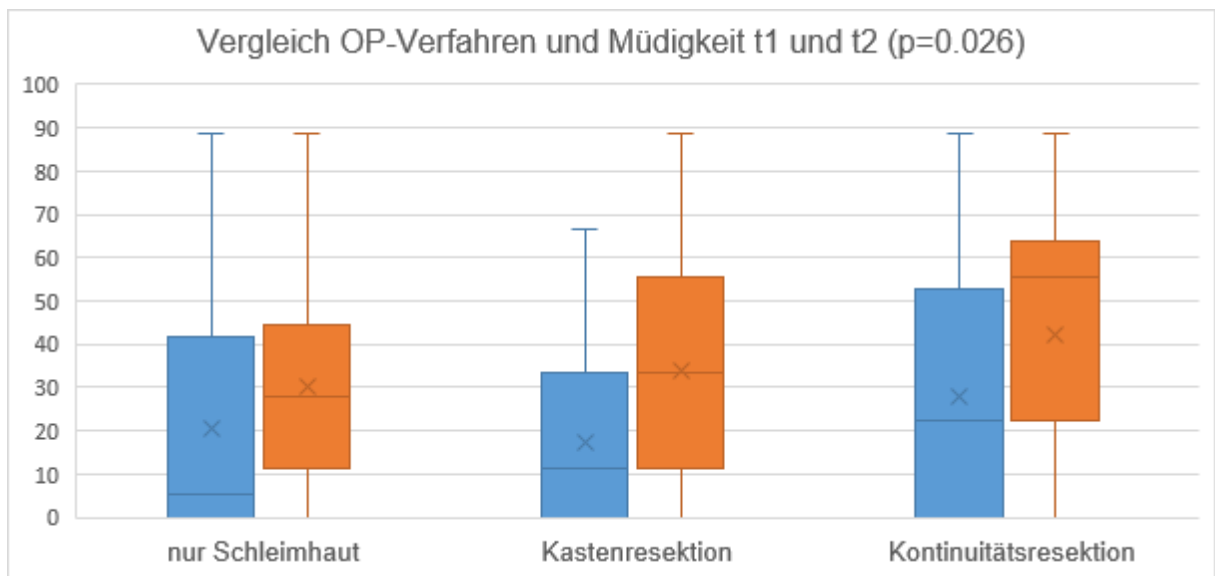


Tabelle und Boxplot 35: Vergleich von OP-Verfahren und Müdigkeit zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.3.2. Globale Lebensqualität

Die Werte bei der globalen Lebensqualität liegen, wie auch bei der Therapieart, unter 5 Punkte auseinander. Präoperativ wurde der höchste Wert bei der Kastenresektion erzielt (58,33), die rein weichgewebliche Resektion lag mit 56,94 knapp dahinter. Die Kontinuitätsresektion hatte den schlechtesten Wert mit 52. Bei t2 kam es in der Gruppe „rein weichgewebliche Resektion“ (59,96) und Kontinuitätsresektion (54,17) zu einer leichten, klinisch nicht relevanten Steigerung der globalen Lebensqualität. Lediglich die „Kastenresektion“ verschlechterte sich um 3,57 auf 54,76 Punkte und damit nur minimal höher als die „Kontinuitätsresektion.“

OP-Verfahren und globale Lebensqualität	Globale Lebensqualität t1			Globale Lebensqualität t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Rein weichgewebliche Resektion	41	56,71	22,69	41	59,96	21,83	+3,25	0,449
Kasten-, Spangenresektion	28	58,33	20,16	28	54,76	23,07	-3,57	0,465
Kontinuitätsresektion	20	52,92	24,37	20	54,17	22,70	+1,25	0,847
Gesamt	89	56,37	22,16	59	57,02	22,33	+0,65	0,819

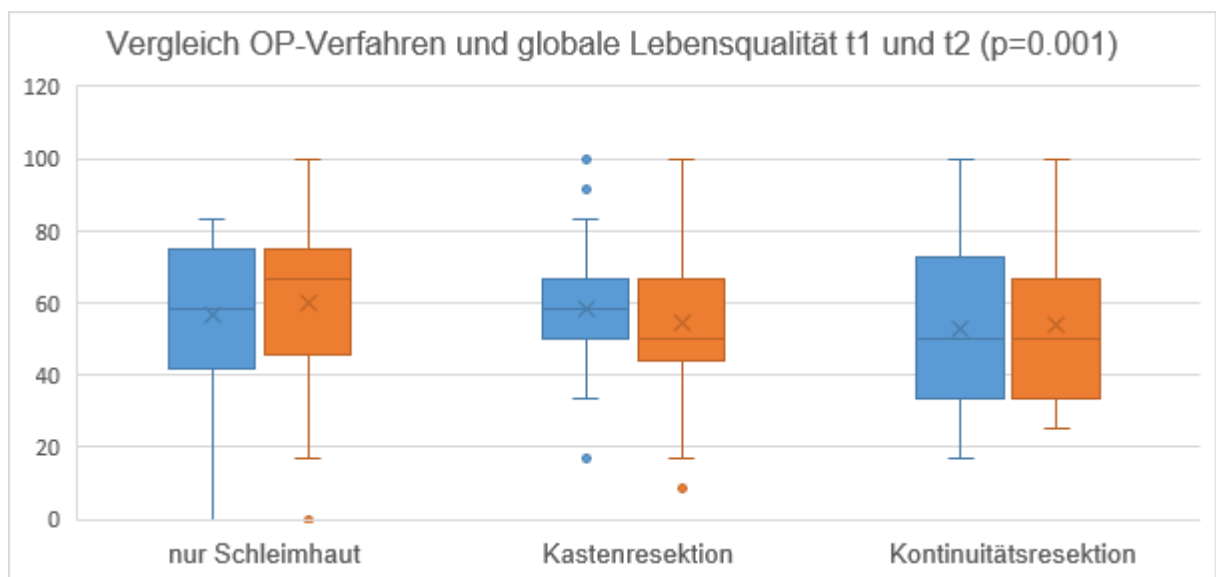


Tabelle und Boxplot 36: Vergleich von OP-Verfahren und globaler Lebensqualität zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.3.3. Probleme beim Essen

Die größten Probleme beim Essen hatte bei t1 die Gruppe „Rein weichgewebliche Resektion“ mit 25,07. Die Gruppe „Kastenresektion“ erzielte den niedrigsten Score mit 12,50, die Gruppe „Kontinuitätsresektion“ mit 16,25 lag nur leicht darüber. Bei t2 verschlechtert sich die Gruppe „Rein weichgewebliche Resektion“ lediglich um +7,2 auf 32,27 und erzielte hier die geringsten Beschwerden. Die „Kastenresektion“ verschlechterte sich deutlich um +20,54 auf 33,04 Punkte. Die größte Veränderung hat

die „Kontinuitätsresektion“ mit +25,14 auf 41,39 und erzielte damit den schlechtesten Wert bei t2.

OP-Verfahren und Probleme beim Essen	Probleme beim Essen t1			Probleme beim Essen t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Rein weichgewebliche Resektion	39	25,07	30,55	39	32,27	27,78	+7,2	0,212
Kasten-, Spangenresektion	28	12,50	19,31	28	33,04	29,18	+20,54	0,003
Kontinuitätsresektion	20	16,25	25,29	20	41,39	33,90	+25,14	0,004
Gesamt	87	19,00	26,51	87	34,61	29,60	15,61	0,001

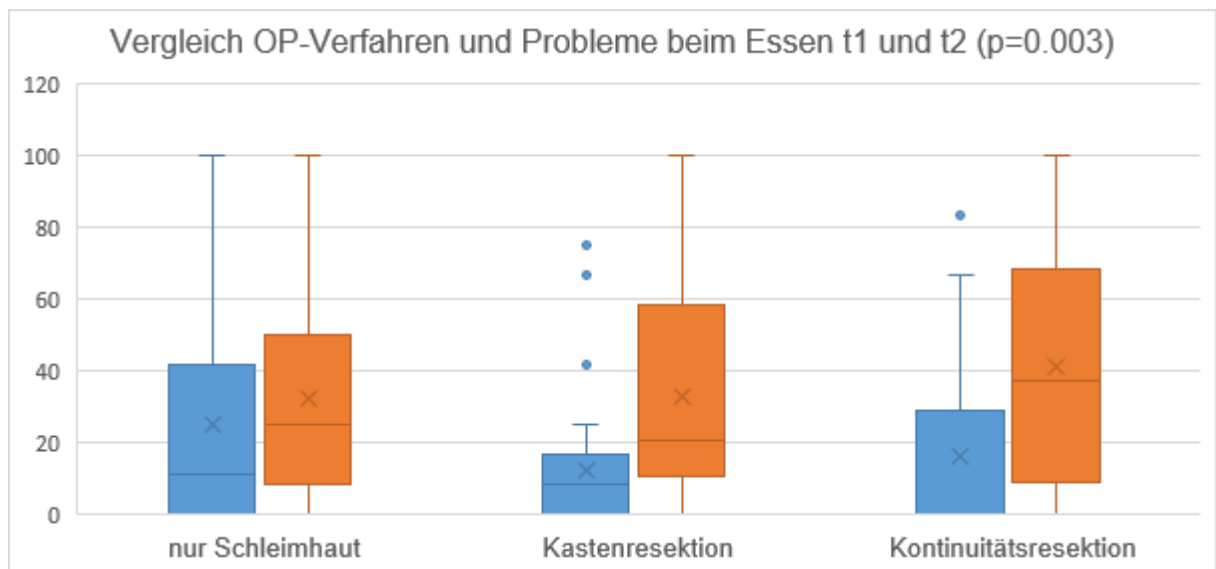


Tabelle und Boxplot 37: Vergleich von OP-Verfahren und Probleme beim Essen zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.3.4. Probleme beim Mundöffnen

Mundöffnungseinschränkungen bei t1 wurden bei der rein weichgeweblichen Resektion mit 20,16 angegeben. Den Besten Wert erzielte die „Kastenresektion“ mit 16,09, die größten Probleme hatten die Patienten mit Kontinuitätsresektion mit 29,82. Postoperativ hatte die „Rein weichgewebliche Resektion“ mit 22,73 den besten Wert mit der geringsten Veränderung von + 2,32. Die „Kastenresektion“ verschlechterte sich

klinisch stark signifikant deutlich um +21,84 Punkte auf 37,93, ebenso die „Kontinuitätsresektion“ mit + 24,57 auf 54,39 Punkte. Damit waren die Beschwerden bei der Mundöffnung mit fast 32 Punkten größer als bei der „Rein weichgeweblichen Resektion“, was einer starken klinischen Signifikanz entspricht.

OP-Verfahren und Probleme beim Mundöffnen	Probleme beim Mundöffnen t1			Probleme beim Mundöffnen t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Rein weichgewebliche Resektion	43	20,16	30,98	43	22,48	30,62	+2,32	0,680
Kasten-, Spangenresektion	29	16,09	31,65	29	37,93	29,17	+21,84	0,005
Kontinuitätsresektion	19	29,82	38,32	19	54,39	41,89	+24,57	0,044
Gesamt	91	20,88	32,83	91	34,07	34,78	+13,19	0,003

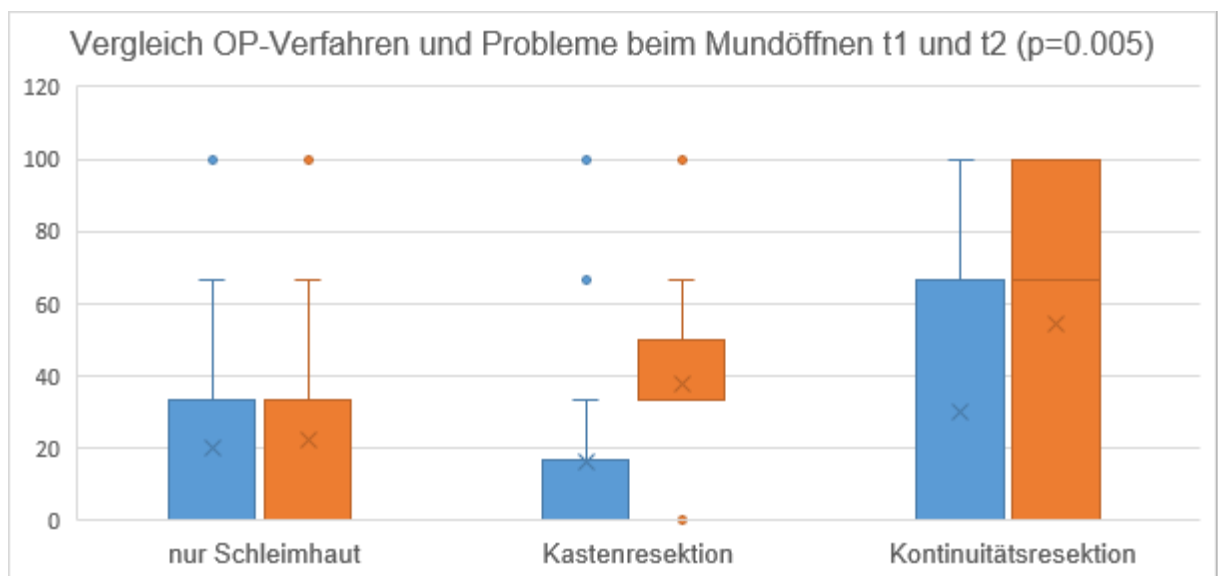


Tabelle und Boxplot 38: Vergleich von OP-Verfahren und Probleme beim Mundöffnen zum Zeitpunkt t1 und t2

4.2.3.5. Probleme trockener Mund

Bei der Skala „trockener Mund“ lagen alle Werte bei t1 weniger als 5 Punkte auseinander und es gab damit präoperativ keine klinisch relevante Abweichung. Die „rein weichgewebliche Resektion“ erzielte 21,21, die „Kastenresektion“ mit 19,75 den

besten und die „Kontinuitätsresektion“ mit 23,33 den schlechtesten Wert. Es kam bei allen Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung bei t2. Die „rein weichgewebliche Resektion“ verschlechterte sich um +21,97 (43,18). Die „Kastenresektion“ gab ähnlich große Beschwerden mit 43,21 an (+23,46). Die „Kontinuitätsresektion“ verschlechterte sich am stärksten (+31,67) und hatte mit 55,00 nun auch deutlich mehr Beschwerden als die anderen Resektionsarten (+11,82 im Vergleich zur rein weichgewebliche Resektion).

OP-Verfahren und trockener Mund	Trockener Mund t1			Trockener Mund t2			Delta	Sig.
	n	Mittel	SD	n	Mittel	SD		
Rein weichgewebliche Resektion	44	21,21	32,22	44	43,18	34,91	+21,97	0,001
Kasten-, Spangenresektion	27	19,75	29,61	27	43,21	37,91	+23,46	0,004
Kontinuitätsresektion	20	23,33	34,37	20	55,00	39,40	+31,67	0,004
Gesamt	91	21,25	31,63	91	45,79	36,73	24,54	0,001

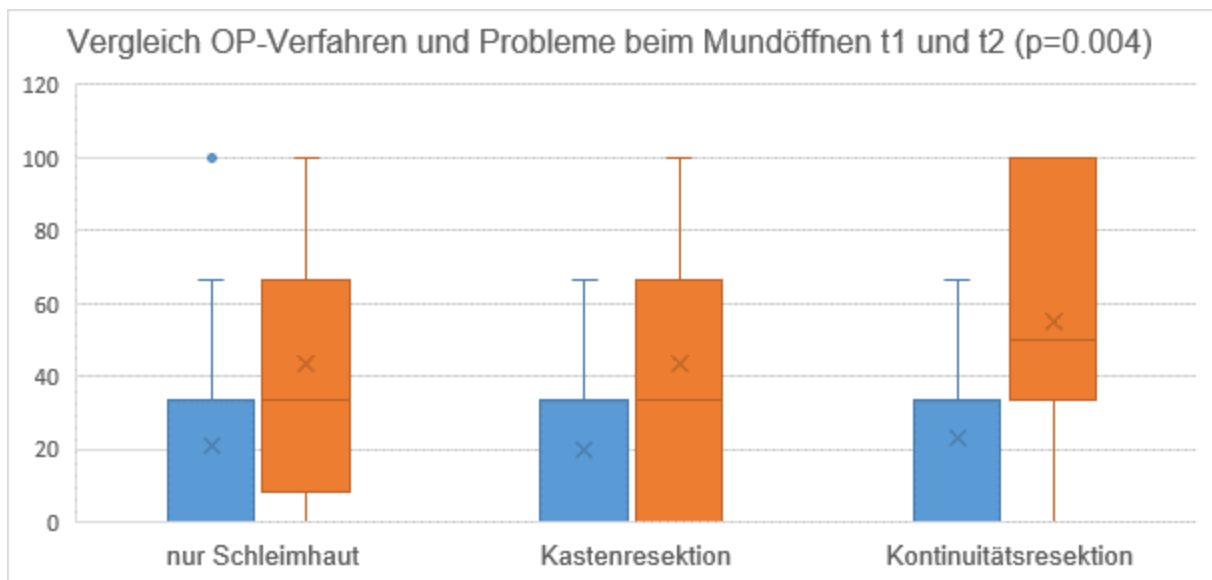


Tabelle und Boxplot 39: Vergleich von OP-Verfahren und trockener Mund zum Zeitpunkt t1 und t2

Vergleich der Skalen bezogen auf das OP-Verfahren

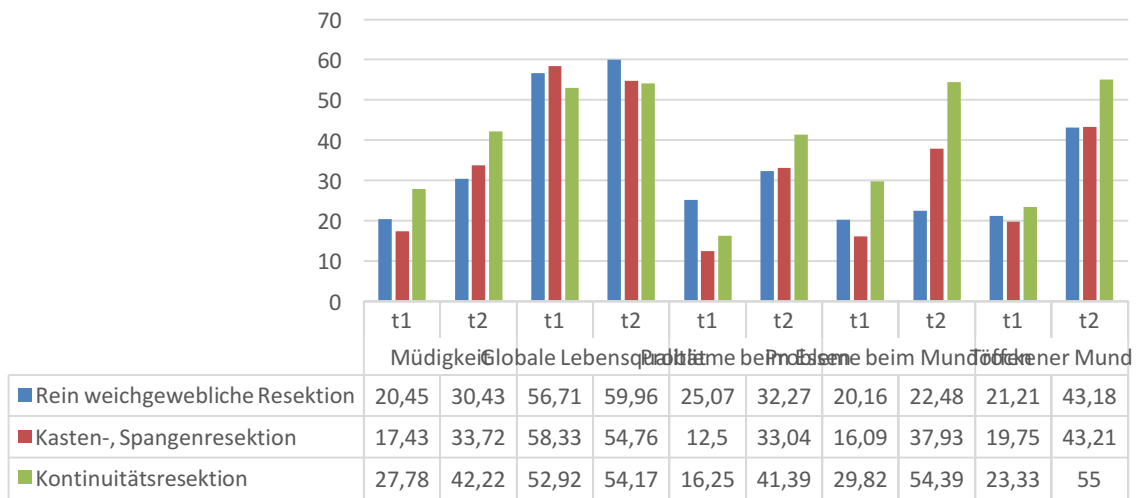


Abbildung 20: Vergleich von OP-Verfahren und allen Skalen in der Übersicht zum Zeitpunkt t1 und t2

5. Diskussion

5.1 Objektive Bestimmung und Messung von Lebensqualität

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Gesundheit als vollständiges körperliches, geistliches und soziales Wohlbefinden. Bezogen auf diese Definition nimmt der Begriff der Lebensqualität, welcher eine Vielzahl psychosozialer Variablen enthält in der Tumortherapie eine immer größer werdende Bedeutung ein (101). Das orale Plattenepithelkarzinom ist mit 95% der häufigste Tumor im zahnärztlichen Bereich. Der Fokus in der Tumortherapie lag früher auf der Entfernung des Tumors, der Verlängerung der Überlebensdauer des Patienten und der Wachstumskontrolle des Tumors. Die Lebensqualität bei Tumorerkrankungen ist ein sich wandelnder und dynamischer Prozess, der Schwankungen während des Krankheitsverlauf unterworfen ist. Wichtige, die Lebensqualität beeinflussende Einschnitte sind unter anderem das Auftreten der ersten Symptome der Tumorerkrankung, der Zeitpunkt der Diagnose, der Zeitraum der Therapie, sowie die postoperativen Kontrolltermine im Rahmen der fachonkologischen Nachsorge (92, 102). Generell hängt die Lebensqualität von vielen Aspekten ab und steht nicht nur im Zusammenhang mit der Erkrankung. Finanzielle Sicherheit, soziale Kontakte, sonstige Erkrankungen und Lebensumstände beeinflussen die Lebensqualität unabhängig von der Krebserkrankung.

Da die Aufgaben und Funktionen der Mundhöhle vielfällig sind und unter anderem den Kau- und Schluckakt, die Speichelbildung, die Atmung und auch das Sprechen, beziehungsweise die Lautformung beinhalten, greift die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms zwangsläufig stark in das Leben und die Lebensqualität der erkrankten Patienten ein und kann mit großen Veränderungen für die Patienten einhergehen. Neben der direkten Beeinflussung des Gesundheitszustandes des Patienten durch die Diagnose Krebs treten auch soziale, emotionale und physische Belastungen auf. Dies hat direkten Einfluss auf interfamiliäre Beziehungen und Partnerschaften, die durch Krankheit und Therapie belastet werden (87, 92, 101).

Vor diesem Hintergrund war das Ziel der Studie, die präoperative Lebensqualität anhand definierter Parameter von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom zu

bestimmen und mit der postoperativen Lebensqualität 12 Monate nach Abschluss der Therapie zu vergleichen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf den Zusammenhang zwischen Ausmaß der Therapie und Lebensqualität und innerhalb der chirurgischen Therapie auf den Einfluss des Resektionsumfangs gelegt. Dadurch, dass alle Patienten den gleichen Abstand zwischen Therapie und dem Zeitpunkt der zweiten Befragung hatten, kann hinsichtlich der erhobenen Daten von einem gleichen, konstanten Niveau des Patientenkollektives ausgegangen werden (103, 104). Es wurden aus den Items der Fragebögen QLQ-C30 H&N 35 die Skalen Globale Lebensqualität, Probleme beim Essen, Probleme bei der Mundöffnung, Müdigkeit und Trockener Mund verwendet. Für die objektive Bestimmung und Messung von Lebensqualität wurden schon früh Fragebögen entwickelt, welche allerdings nur unspezifische Krankheitssymptome als Inhalt hatten (105, 106). Der Bedarf von tumorspezifischen Fragebögen, welche auf die spezielle Problematik der verschiedenen Tumorentitäten- und Lokalisationen präzise eingehen, wurde erst im Laufe der Zeit erkannt und hier verwendet, um möglichst sensitiv die Lebensqualität des hier untersuchten Patientenkollektivs zu erfassen und valide Aussage darüber machen zu können (103).

5.2. Vergleich des Patientenkollektives mit anderen Studien

Bei der statistischen Auswertung wurde zunächst das Gesamtkollektiv der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom analysiert. Die Zahlen zu folgenden Parametern wurden näher betrachtet: Geschlecht, Alter, Tumorstadium, Verteilung der Risikofaktoren, Therapieform und Art des Resektionsverfahrens. Um diese allgemein einordnen zu können wurden vorhandene Angaben mit den Referenzwerten des User Manuals des EORTCs und anderen erhobenen Daten aus ähnlichen Studien verglichen. Der Vergleich soll über die Repräsentativität der Studiendaten Aufschluss geben und helfen die gefunden Ergebnisse besser zu verstehen. Die EORTC-Referenzdaten eignen sich sehr gut für einen Vergleich, da hier ein großes Kollektiv von mehreren tausend Patienten betrachtet wurde und man damit sehr verlässliche Daten für die Vergleichsgruppe erhält. Demgegenüber liefert die verwendete Referenzstudie von Schwarz mit der deutschen Normalbevölkerung einen Einblick, ob es

länderspezifische Unterschiede in der Lebensqualität der Patienten gibt. Zudem wurde auch hier ein sehr großes Patientenkollektiv von über 2000 Patienten erfasst, welche jedoch nur den QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt hatten (96). Die Schwedische Studiengruppe um Hammerlid erfasste zusätzlich 1504 Patienten aus einer randomisierten, gesunden schwedischen Bevölkerung. Hier wurde zusätzlich zum QLQ-C30- auch der QLQ-HN35 Fragebogen abgefragt (107). Hierdurch eignet sich die schwedische Studie sehr gut zum Vergleich, da es kaum Studien gibt, die den HN35 Fragebogen bei einem gesunden Patientenkollektiv erfasst haben.

Betrachtet man die Verteilung der Geschlechter, so ist der Männeranteil in unserem Patientenkollektiv niedriger als in den Referenzzahlen des EORCT (108). Hier lag der Anteil der männlichen Patienten bei 67% und fast 9% höher als in der vorliegenden Studie mit 57%.

Der Altersdurchschnitt ist mit fast 64 Jahren (SD 13,1) knapp 3 Jahre höher als in einer vergleichbaren deutschsprachigen Studie. Dies könnte darin begründet sein, dass Frauen im Schnitt später erkranken und in der hier durchgeführten Studie ein höherer Anteil weiblicher Patienten vorlag.

Im Bereich der Verteilung der Tumorstadien gab es deutliche Abweichungen zu den Referenzwerten aus den Vergleichsstudien. In der Mainzer Studiengruppe lagen keine Metastasen vor. In der EORCT-Studie lag hier der Anteil bei 1 % und wurde in der Auswertung berücksichtigt. Der Anteil an Patienten bei der EORTC-Studie im Stadium 1-2 lag bei 17%, während 82% der Betroffenen dem Stadium 3-4 zugeordnet wurden (108). Diese Verteilung unterscheidet sich von den vorliegenden Ergebnissen unserer Studie, in welcher sich der größte Anteil mit fast 69,9% im Stadium Tcis, 1, 2 befand und der kleinere Anteil in die höheren Stadien 3-4 (30,1%) eingestuft wurde.

Ein Faktor könnte auch hier der höhere Frauenanteil sein, da bei Frauen im Schnitt die Erkrankung früher festgestellt wird. Eine andere Rolle könnte die chirurgische Ausrichtung der mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Abteilung sein, deren Patienten für die Studie befragt wurden. Hierfür spricht, dass 100% der Befragten einen operativen Eingriff erhielten. Spätere Stadien werden häufiger mit einer primären, ggfs. palliativ intendierten Radio(chemo)therapie behandelt und ohne eine chirurgische Intention.

Aus der EORTC-Studie ließen sich keine Angaben zu Alkohol- oder Nikotinkonsum der Patienten ableiten. In unserem Kollektiv waren 44,8 % der Patienten Nichtraucher, dies ist deutlich mehr im Vergleich zu einer Studie aus Düsseldorf, in der lediglich 28% der Patienten kein Nikotin konsumiert haben. Der Anteil der mäßigen Raucher war hier 46,2 %. Dies ist für die Prognose entscheidend, da die Patienten die nie geraucht oder getrunken haben eine bessere Langzeitprognose und insgesamt ein besseres Therapie-Outcome besitzen (109). Allerdings stellen ein vorherrschender Nikotin- und Alkoholabusus bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom entsprechend seiner Ätiologie bekanntermaßen anerkannte Risikofaktoren dar.

5.3. Vergleich der präoperativen Lebensqualität von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom mit der gesunden Normalbevölkerung

Bei der Betrachtung und zur besseren Einordnung der Entwicklung der postoperativen Lebensqualität mittels QLQ-C30 Fragebogen und H&N-35-Modul ist ein Vergleich mit der gesunden Normalbevölkerung hilfreich, um die Ergebnisse besser in Relation zueinander setzen zu können. Aus diesem Grund wurden die Daten mit denen der Studie von Hammerlid und Schwarz als repräsentative Vergleichsgruppen aus der Normalbevölkerung gegenübergestellt (96,109).

In den Core-Fragebogen gingen zur Ermittlung der Referenzwerte Daten aus mehreren verschiedenen Studien ein. Die Skalen „Probleme beim Essen“, Probleme bei der Mundöffnung“, und „Trockener Mund“, welcher Bestandteil des spezifischeren H&N-35-Modul sind, untersuchte nur die schwedische Studie von Hammerlid. Werte für diese Parameter sind für gesunde Vergleichsgruppen schwer in der Literatur zu finden (Siehe Tabelle 40).

Vergleich der Daten mit den Referenzwerten der Normalbevölkerung	Studiendaten Mainz		Referenzwerte Deutsche Normalbevölkerung		Referenzwerte Hammerlid Schweden	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
QLQ-C30						
Müdigkeit	21,09	24,71	17	22	19,7	21,4
Globale Lebensqualität	56,48	22,06	71	16,7	76,5	22
QLQ-H&N35						
Probleme beim Essen	18,82	26,32	N/A	N/A	2,7	10
Probleme mit Mundöffnung	20,88	32,83	N/A	N/A	1,8	10,8
Trockener Mund	21,01	31,53	N/A	N/A	12,3	22,3

Tabelle 40: Vergleich der Daten mit den Referenzwerten der Normalbevölkerung

5.3.1. Skala „Müdigkeit“

Beim Item „Müdigkeit“ war der Unterschied klinisch nicht relevant. In den Mainzer Studiendaten wurde ein Mittelwert von 21,09 erzielt, hier erreichte die Normalbevölkerung einen um 4,09 (17) höheren Score, das Kollektiv aus Schweden mit 19,7 einen um 2,2 Punkte höheren Score.

5.3.2. Skala „Globale Lebensqualität“

Das Item „Globale Lebensqualität“ wurde in der vorliegenden Studie im Durchschnitt mit 56,48 Punkten angegeben. Die Vergleichswerte der Normalbevölkerung lagen mit 14,52 Punkten (71) mäßig klinisch signifikant höher. Die Referenzwerte aus Schweden lagen sogar 20,2 Punkte (76,5) höher und hatten damit eine starke klinische Signifikanz.

5.3.3. Skala „Probleme beim Essen“

Das Item „Probleme beim Essen“ wurde in der vorliegenden Studie mit 18,82 angegeben. In der schwedischen Studie lagen diese lediglich bei 2,7 und damit um 16,12 klinisch mäßig signifikant besser.

5.3.4. Skala „Probleme bei der Mundöffnung“

In der vorliegenden Studie wurde bei der Skala „Probleme bei der Mundöffnung“ ein Wert von 20,88 erzielt. Die schwedische Studie gab einen Wert von 1,8 an und damit einen mäßig klinisch signifikanten besseren Wert von 19,08 Punkten.

5.3.5. Skala „Trockener Mund“

Das untersuchte Studienkollektiv gab bei dieser Skala 21,01 Punkte an, die schwedischen Referenzdaten waren mit 12,3 klinisch nur geringfügig klinisch relevant besser (8,71).

5.4. Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und von Patienten mit anderen Tumorlokalisationen

Auch ein Vergleich mit anderen Tumorlokalisationen zur Einordnung ist sinnvoll, weshalb die EORTC hierzu das Reference Values Manual aus 2008 bereitstellt (108). Im folgenden Kapitel werden die erhobenen Daten und Ergebnisse zum Zeitpunkt t1 (präoperativ) mit den angebenen Referenzwerten des EORTC-Manuals aus 2008 für die ausgewählten C30 und H&N35 Items verglichen. Dargestellt ist die Gesamtwertung „all stages“, welche die Mundhöhle, den Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Auge und Schilddrüsen umfasst. Zusätzlich wurde die Tumorlokalisation „oral cavity/oropharynx“ in den Vergleich mit aufgenommen. Dieser bezieht sich nur auf die Lokalisationen Mundhöhle und Oropharynx und ist damit nochmals spezifischer als die Kategorie „all stages“.

Vergleich der Daten mit den Referenzwerten des EORTC	Studiendaten Mainz		Head and neck module: „all stages“		Head and neck module: Oral cavity/oropharynx	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Müdigkeit	21,09	24,72	26,9	24,9	26,9	27,1
Globale Lebensqualität	56,37	22,16	64,1	22,7	64,4	23,6
Probleme beim Essen	19,00	26,51	20,9	25,1	18,0	21
Probleme Mundöffnen	20,88	32,83	19,5	29,5	17,9	30,8
Trockener Mund	21,25	31,63	30,7	33,4	22,0	29,2

Tabelle 41: Vergleich der Skalen mit Referenzwerten des EORTC „all stages“ und der Tumorlokalisation „oral cavity/oropharynx“

5.4.1. Skala „Müdigkeit“

Für das Item Müdigkeit war der Mittelwert der vorliegenden Studie mit 21,09 der niedrigste, jedoch lagen die beiden Vergleichsgruppen mit jeweils 26,9 Punkten weniger als 5 Punkte schlechter und damit klinisch nicht relevant schlechter.

5.4.2 Skala „Globale Lebensqualität“

Die globale Lebensqualität des Vergleichskollektiv der EORTCs mit Tumorerkrankung lag knapp 8 Punkte höher (64,4), als der Durchschnittswert in unserem Studienkollektiv. Damit liegt der Wert des EORTCs näher an den Werten der gesunden Normalbevölkerung mit 71 Punkten.

5.4.3. Skala „Probleme beim Essen“

Die Vergleichswerte „all stages“ mit 20,9 und „oral cavity/oropharynx“ mit 18 Punkten lagen unter 5 Punkten von den Mainzer Ergebnissen (19) entfernt, was keinen klinisch relevanten Unterschied darstellt.

5.4.4. Skala „Probleme bei der Mundöffnung“

Die Scores in unserem Kollektiv waren etwas höher mit 20,88 im Vergleich zur EORTC mit 17,9 („oral cavity/oropharynx“) und 19,5 („all stages“), jedoch nicht klinisch relevant. Eine mögliche Ursache könnte die größere Anzahl an chirurgischen Interventionen in unserem Kollektiv sein.

5.4.5. Skala „Trockener Mund“

Im Vergleich zur EORTC ist der Wert 0,9 Punkte niedriger (22). Diese Abweichung ist nicht im klinisch signifikanten Bereich.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass sich die im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit erhobenen Daten, mit denen aus der Literatur decken. Dies gilt sowohl für ein Vergleichskollektiv ähnlicher Tumorlokalisation als auch für die Gruppe „all stages“.

5.5. Einfluss der Therapieart auf die posttherapeutische Lebensqualität

Die Therapieart wurde eingeteilt in eine rein chirurgische Therapie, eine chirurgische Therapie in Kombination mit einer Bestrahlung und Chirurgie mit einer kombinierten Radiochemotherapie. Alle Patienten erhielten eine chirurgische Intervention, wobei mehr als die Hälfte (55,2 %) nur operiert wurden. Bei einem vergleichbaren Kollektiv aus Düsseldorf wurden von 102 Patienten 63 nur operiert, somit ist der Wert mit 62% leicht höher als im Mainzer Kollektiv (109).

In einer Studie von Bilal et al. aus 2015, welche die Lebensqualität von 309 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in Entwicklungsländern untersucht hatte, lag der Anteil an Patienten, welche nur eine chirurgische Behandlung erhielten bei lediglich 45%. Eine Grund hierfür könnte die schlechtere medizinische Versorgung der untersuchten Regionen sein, welche zu einer späteren Diagnose und damit höherem Tumorstadium führen könnte (110).

Insgesamt scheint die Therapieart auf die Müdigkeit der Patienten den geringsten Einfluss zu haben. Zwar verschlechterte sich diese bei der Patientengruppe „Chirurgie“ deutlich, jedoch waren die Scores t2 bei allen 3 Gruppen insgesamt mit 34 Punkten die niedrigsten aller untersuchten Skalen. Die Werte untereinander hatten zudem nur einen geringen klinisch signifikanten Unterschied, indem die Chirurgie-Gruppe 5 Punkte besser lag. Häufig wird als entscheidender Faktor in der Literatur für den Anstieg der Müdigkeit die Bestrahlung genannt. Sawada et al. erfassten 2012 einen deutlichen Anstieg von Müdigkeit und Depressionen während gleichzeitigem Abfallen der globalen Lebensqualität der Patienten während der Radiatio. (111)

Hier wäre eine Befragung des Mainzer Patientenkollektives während der Bestrahlung interessant, da 1 Jahr postoperativ die Nebenwirkungen bezüglich der Müdigkeit der Patienten bereits zurückgegangen sein könnten. In der Studie von Janaki et al. stieg die Müdigkeit der Patienten während der Bestrahlung an und erreichte in der letzten Woche der Radiatio ihren Höhepunkt. Einige Wochen postradiatio näherten sich die Scores bereits wieder den Werten vor der Bestrahlung an (112).

Einen interessanten Zusammenhang zwischen der Skala „Müdigkeit“ und dem Überleben der Patienten mit Radiatio stellte die Gruppe um de Graeff 2001 heraus. Ein Anstieg um 10 Punkte im Score der Müdigkeit verringerte die Überlebenschancen der Patienten um 17%, wobei die anderen untersuchten Parameter hier keinen Zusammenhang erkennen ließen (113). Patienten, die eine radiatio benötigen, haben oft einen Tumor in einem höheren T-Stadium, welches wiederum einen Einfluss auf die Überlebenschancen der Patienten hat. Dies würde in unserem Kollektiv auf die Gruppe Chirurgie und Radiatio mit einem Delta von 11,32 zutreffen. Eine genauere Untersuchung, inwieweit der Parameter Müdigkeit mit dem Gesamtüberleben korreliert, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Grundsätzlich berichten die Patienten unter einer Bestrahlung oft von einer vermehrten Müdigkeit.

Die globale Lebensqualität nimmt eine Sonderstellung ein, da keinerlei klinisch relevanten Unterschiede zwischen t1 und t2 bestehen und der Wert insgesamt um 0,65 anstieg. Lediglich bei t1 gab es einen Unterschied von 11 Punkten zwischen der Gruppe „Chirurgie“ und „Chirurgie mit Radiochemotherapie“. Bei t2 sind die Werte der kombinierten Therapieformen nur gering schlechter als die rein chirurgische Therapie

und mit einem maximalen Delta von 6,37 nur knapp gering klinisch signifikant. In einer Studie von Mielcarek von 2018 lag die globale Lebensqualität bei operierten Patienten bei 66,66, bei der Kombinationsform Operation und Radiatio bei 63,19 (114). Die Daten dieser Studie sind somit ähnlich wie die hier erhobenen Daten. Zwischen den Therapiearten liegen keine klinisch signifikanten Unterschiede vor.

In der vorliegenden Studie zeigten die Gruppen mit einer kombinierten Therapieform mit Radiochemotherapie nur geringfügig schlechtere Scores, verglichen mit den Patienten, welche nur bestrahlt wurden. Von den fünf untersuchten Items weisen die Skalen der Items „Probleme beim Essen“ (44,44), „Trockener Mund“ (58,02) und „Müdigkeit“ (37,45) die schlechtesten Werte auf. Dies ist im Einklang mit einer Studie von Maurer aus dem Jahr 2011 welche ergab, dass es für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keinen Unterschied macht ob eine Bestrahlung mit einer Chemotherapie kombiniert wird oder nicht (115, 116). Dies stimmt mit den Beobachtungen dieser Studie überein. Lediglich bei der „Mundöffnung“ gab es einen gering klinisch signifikanten Unterschied von 7, wobei hier fraglich ist, ob dies auf die Radiochemotherapie zurückzuführen ist. So stellt die nicht durch eine Nachresektion behebbare R1-Resektion eine Indikation für eine Radiochemotherapie dar. Eine R1-Resektion ist bei Tumoren des Oberkiefers mit Ausdehnung in den retromaxillären Raum oder die Mastikatorloge wahrscheinlicher als bei beispielsweise bei im anterioren Mundboden lokalisierten Karzinomen. Während die Resektion für die Mundöffnung relevanten Strukturen und die damit einhergehende Vernarbung bereits eine Mundöffnungseinschränkung wahrscheinlicher macht, kann die durch eine Strahlentherapie bedingte Fibrose des Gewebes ebenfalls eine reduzierte Mundöffnung bewirken. Dies könnte den Zusammenhang zwischen Radiochemotherapie und eingeschränkter Mundöffnung erklären. Eine genauere Subgruppenanalyse könnte hier weiteren Aufschluss geben.

Bei den Items „Problemen beim Essen“ (Delta: Chir+Rad: 27,77, Chir+Rad+Chem: +15), „Probleme bei der Mundöffnung“ (Delta: Chir+Rad: 16,04, Chir+Rad+Chem: +27,08) und „trockener Mund“ (Delta: Chir+Rad: 28,39, Chir+Rad+Chem: +25) waren die Kombinationstherapien stark klinisch signifikant schlechter als die Gruppe, die allein chirurgisch behandelt wurde. Zu den langfristigen Folgen einer Bestrahlung im Kopf-Halsbereich zählt unter anderem die Mundtrockenheit (Xerostomie). Dieses Symptom erzielte auch die höchsten Scores in der Gruppe der Patienten mit Radiatio.

Die Werte verdoppelten sich fast innerhalb des ersten Jahres nach der Operation. Man geht bei einer Gesamtdosis von unter 50 Gy von einer Erholung der Speicheldrüsen innerhalb von 2 Jahren aus, während höhere Dosen eine dauerhafte Xerostomie verursachen, so die großen Speicheldrüsen nicht im Rahmen der Bestrahlungsplanung ausgespart wurden (117). Hier wäre eine Betrachtung nach 2 Jahre interessant, um eine mögliche Verbesserung der Xerostomie feststellen zu können. Beachtlich ist jedoch auch, dass die größte Verschlechterung der Werte vom t1 zum t2-Zeitpunkt in der „Chirurgie“-Gruppe ebenfalls beim Item „trockener Mund“ stattgefunden hat. Auch hier verschlechterte sich der geringe t1 Score um mehr als das doppelte innerhalb eines Jahres. Dies könnte darin begründet sein, dass im Rahmen der Halslymphknotenausräumung beim Mundhöhlenkarzinom standardmäßig das Level IB ausgeräumt wird und dabei die Gl. Submandibularis mitentfernt wird. Da diese Drüse den größten Anteil an der serösen Speichelproduktion hat, könnte somit das Symptom der Xerostomie bei rein chirurgisch therapierten Patienten erklärbar sein. Hier könnte eine Subgruppenanalyse mit Vergleich einer ein- oder beidseitigen Entfernung der Drüse im Rahmen der Neck Dissection interessant sein um etwaige Unterschiede im Hinblick auf die Xerostomie zu identifizieren. Gerade bei großen Resektionsdefekten kann die Xerostomie für die prothetische Versorgung der Patienten große Probleme aufwerfen, da Prothesen und Obturator-beziehungsweise Defektprothesen schlecht zum Halten gebracht werden können (118). Die größten Probleme hatten die Patienten mit der Mundtrockenheit, hier wurde der höchste Score mit im Schnitt 45,49 Punkten erreicht und damit lag auch eine hohe klinische Signifikanz (>10 Punkten) vor.

Die Skala „Probleme beim Essen“ wird indirekt auch von der Xerostomie beeinflusst, da eine schlechte prothetische Versorgung und schlechter Halt von Prothesen die mastikatorische Funktion einschränken. Dies erklärt auch, weshalb im vorliegenden Patientenkollektiv die Kombitherapien mit Bestrahlung klinisch signifikant schlechter waren bei t2 mit einem Delta von 27,77. Hier ermöglicht die dentale Implantologie im Hinblick auf den Prothesenhalt und damit der kaufunktionellen Rehabilitation eine Steigerung der Lebensqualität (119). Zudem stellte Koch heraus, dass die implantatgetragene Versorgung Verletzungen der Schleimhaut und damit die Gefahr einer Osteoradionekrose nach Bestrahlung reduziert (112). In der Studie von List et al. ernährten sich 82% der Patienten 12 Monate nach Behandlung noch mit weicher Kost.

Präoperativ gaben lediglich 42% der Patienten an, weiche Kost zu konsumieren. Auch die Geschmacksprobleme steigerten sich von 8% auf 32% (120). Eine Verlaufsbeobachtung 2 und 3 Jahre postoperativ wäre interessant, um zu sehen, ob die Patienten nach Bestrahlung langfristig wieder besser Essen können oder ob die Probleme dauerhaft sind.

Ein ähnliches Bild ergab sich beim Item Probleme mit der Mundöffnung. Hier hatte die Radiotherapie wieder den größten Einfluss, die zusätzliche Chemotherapie führte nur zu einem gering klinisch signifikant schlechteren Wert mit einem Delta von 6,79 zur alleinigen Bestrahlung. Steiner et al. publizierten 2015 ähnliche Ergebnisse. Patienten mit einer zusätzlichen Bestrahlung hatten die geringste Mundöffnung mit einer Verschlechterung von 40 mm auf 10 mm bei einer nachfolgenden Radiochemotherapie. Das Risiko für einen Trismus und verringerte Mundöffnung war bei den multimodalen Therapien deutlich erhöht. (121)

Die Mundöffnung ist bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom stärker betroffen im Vergleich zu Patienten mit Befunden im Larynx oder Hypopharynx. Eine Studiengruppe aus Rostock stellte 2010 heraus, dass Patienten mit einem oral lokalisierten Plattenepithelkarzinom in 64,9% der Fälle Probleme mit der Mundöffnung haben, beim Hypopharynx waren es nur 43,8% und beim Larynx sogar nur 31% der Patienten, welche eine Mundöffnung unter 36mm hatten. (122)

5.6. Einfluss der Resektionsart auf die postoperative Lebensqualität

Sollte bei der Resektion des Tumors Knochen im Ober- oder Unterkiefer entfernt werden müssen, um eine R0-Resektion zu erreichen, ist eine Kasten- oder sogar Kontinuitätsresektion nötig. Bei der Kastenresektion wird die Kontinuität erhalten, es wird jedoch um den Tumor ein Stück Knochen reseziert und damit der Sicherheitsabstand gewährleistet. Im Unterschied dazu, wird bei der Kontinuitätsresektion ein komplettes Kiefersegment entfernt und dabei im Unterkiefer oftmals der Nervus alveolaris inferior geopfert. Dadurch kommt es zu einem Sensibilitätsverlust des betroffenen Segmentes der Unterlippe, Zahnfleisch und Kinns, was Probleme beim Schlucken, Kauen und Sprechen mit sich bringen kann

(123, 124). Durch die Kontinuitätsresektion entstehen oft große, knöcherne Defekte, welche die Rekonstruktion deutlich erschweren und in Studien mit einem insgesamt erhöhten OP-Risiko einhergehen (125-128). Bei einer sofortigen Rekonstruktion, entsteht je nach Entnahmeort ein weiterer Defekt an einer anderen Körperstelle, beispielsweise bei Entnahme von einem Beckenkammtransplantat am Becken (125) oder im Falle einer Rekonstruktion mittels mikrovaskulärem Fibulatransplantat am Unterschenkel (129). Die Misserfolgsrate von mikrovaskulären Transplantaten wurde in einer Studie von Hirsch et al. bei der zwischen 1994 bis 2004 insgesamt 305 Patienten untersucht wurden, mit 12 Prozent angegeben. 21 % der Patienten musste sich einer Revisionsoperation im späteren Verlauf unterziehen (130). Mittlerweile sind die Erfolgsraten deutlich gestiegen und befinden sich nach aktueller Studienlage im niedrigen einstelligen Prozentbereich. So liegt das Risiko für einen vollständigen Transplantatverlust bei unter 1%, für eine Nekrose bei 3% und die perioperative Mortalität bei 1,3%. (7)

In der vorliegenden Studie gab es bei fast allen Resektionsarten und Skalen eine Verschlechterung der Werte bei der Befragung ein Jahr postoperativ (t2). Lediglich bei der Weichteilresektion und der Kontinuitätsresektion kam es in Bezug auf die globale Lebensqualität zu einer leichten Verbesserung der Werte, welche jedoch so marginal waren, dass keine klinische Signifikanz besteht (+3,25 und +1,25).

Insgesamt waren bei der Skala „Globale Lebensqualität“ als einziges Item weder zwischen den OP-Verfahren noch bei der t1 und t2 Befragung klinisch relevante Unterschiede (Mittelwertabweichung > 5 Punkte) vorhanden.

Erstaunlich ist, dass die Patientengruppe mit einer Kasten-, beziehungsweise einer Spangenresektion in allen Skalen präoperativ bessere Werte erreichten als die Gruppe mit einer reinen weichteilbegrenzten Resektion. Bei der Skala „Probleme beim Essen“ war der Unterschied mit circa 13 Punkten sogar klinisch relevant. In anderen Veröffentlichungen hatten Patienten ohne Knochenresektion besseren Werte und gaben postoperativ geringere Beschwerden an (131, 132). Eine mögliche Erklärung wäre, dass der Beginn einer Knocheninfiltration zunächst keine Beschwerden mit sich bringt und häufig von den Patienten nicht registriert wird. Dies ist auch ein Grund, warum viele Tumore erst in größeren Stadien diagnostiziert und therapiert werden, da

die Patienten keine Einschränkungen durch die Erkrankung haben. Deshalb sind auch die Werte die Kontinuitätsresektion präoperativ bei allen Skalen nur gering klinisch signifikant (<10) schlechter als bei der Weichteilresektion.

Ein Jahr postoperativ gibt es lediglich bei der Skala „Probleme beim Mundöffnen“ einen klinisch relevanten Unterschied von 15 Punkten zwischen der Weichteilresektion und der Kastenresektion. Die Kastenresektion stellt ein im Vergleich zur rein weichgeweblichen Resektion deutlich invasiveres Verfahren dar und macht dann oftmals eine aufwändigere Rekonstruktion notwendig. Dies und eine eventuell indizierte adjuvante Strahlentherapie können die Mundöffnung auch noch 1 Jahr postoperativ einschränken.

Bei der globalen Lebensqualität gab es bei t2 einen gering klinisch relevanten besseren Score bei der Weichteilresektion (5,2), bei allen anderen Skalen und Deltas gab es keinen klinisch relevanten Unterschied (>5 Punkte) zwischen den Resektionsarten. Ein möglicher Grund könnte sein, dass die Patienten ein Jahr nach Ihrer Behandlung genug Zeit hatten, sich mit Ihrer Erkrankung emotional und psychisch auseinanderzusetzen und die mit der Erkrankung einhergehenden Gefühle und Umstände zu akzeptieren und zu verarbeiten. Bedenkt man die geringen Unterschiede zur globalen Lebensqualität vor und nach der Therapie, sollte auch erwähnt werden, dass Patienten mit durch die klassischen Risikofaktoren Rauchen und Alkohol induzierten Mundhöhlenkarzinomen in der Regel eher ein reduziertes Gesundheitsbewusstsein aufweisen und erst den Weg zum Arzt finden, wenn deutliche Symptome wie Schmerzen oder größere Funktionseinschränkungen (z.B. Mundöffnungsbehinderungen) vorliegen. Zu diesem Zeitpunkt liegen dann schon erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität vor, was sich auch darin widerspiegelt, dass Patienten, die eine Kontinuitätsresektion erhalten hatten bei der präoperativen Befragung (t2), mit Ausnahme des Items „Probleme beim Essen“ und der postoperativen Befragung (t2) bei allen Items die schlechtesten Scores erzielten. Hinsichtlich des Einflusses der Art des Rekonstruktionsverfahrens bei Kontinuitätsresektionen auf die Skala „Probleme beim Essen“ zeigten Van Gemert et al. in ihrer Studie vergleichbare Ergebnisse bei untersuchten 37 Patienten, wovon 18 mittels Fibulatransplantat und 19 mittels Rekonstruktionsplatten versorgt wurden (133). Während die mikrovaskuläre Rekonstruktion mittlerweile zum festen Bestandteil

der Unterkieferrekonstruktion geworden ist, insbesondere das Fibulatransplantat, liegen derzeit noch keine validen Daten hinsichtlich der Wahl des Rekonstruktionsverfahrens oder der Verwendung alloplastischer patientenspezifischer Implantate (134-137). Etwaige Daten zu einer positiven Auswirkung auf die Lebensqualität liegen hierzu allerdings noch nicht vor.

Die Betrachtung der dentalen Rehabilitation nach Kontinuitätsresektion ist ein weiterer interessanter Aspekt im Hinblick auf die Lebensqualität von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom. Speziell bei der Funktionsskala „Probleme beim Essen“ spielt die kaufunktionelle Rehabilitation eine entscheidende Rolle. Im Vergleich zu rein herausnehmbarem Zahnersatz konnte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität in der Studie von Kumar et al. bei implantatgetragenen Zahnersatz festgestellt werden. Ob 2 oder 4 Implantate zur Versorgung gesetzt werden, hat in der vorliegenden Studien keinen signifikanten Unterschied ergeben (118, 138). Mittlerweile hat sich die implantatprothetische kaufunktionelle Rehabilitation fest etabliert und wird in der Regel entsprechend § 28 Abs. 2 Satz 9 SGB V als implantologische Leistung auch von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Dies hat zu einer deutlichen Verbesserung der Kaufunktion bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom geführt.

Interessanterweise schnitten alle OP-Verfahren im Vergleich zur Normalbevölkerung hinsichtlich der Skalen „Probleme beim Essen“, „Probleme bei der Mundöffnung“ und „trockener Mund“ deutlich schlechter ab. In allen 3 Skalen waren die Werte bei t2 im Vergleich zur gesunden Bevölkerung welche Hammerlid befragt hatte, um mehr als 20 Punkte schlechter (109). Dieser starke signifikante Unterschied verdeutlicht den generell großen Einfluss des oralen Plattenepithelkarzinoms und seiner Therapie auf die mundbezogene Lebensqualität und verdeutlicht den Stellenwert der Prävention dieser Erkrankung. Abschließend darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die postoperative Lebensqualität von Tumorpatienten nicht nur abhängig vom Ausgangsbefund, der Resektionsart und den ausgewählten Therapieformen, sondern auch von unveränderbaren Faktoren, wie den allgemeinen Lebensumständen und patientenindividuellen Coping-Strategien abhängig sind. Diese sind laut Hahn in kurzer Zeit kaum veränderbar. Das verwendete therapeutische Verfahren kann somit nur in

Kombination mit einem ganzheitlichen Versorgungskonzept erfolgreich sein, um die größtmögliche postoperative Lebensqualität zu gewährleisten. (12)

6. Zusammenfassung

Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom werden heute interdisziplinär im Rahmen einer integralen Behandlungsstrategie therapiert. Neben lokoregionärer Tumorkontrolle, Senkung von Mortalität, Morbidität und Rezidivrate als Primärziele der onkologischen Therapie spielen auch immer mehr Faktoren mit entscheidendem Einfluss auf die postoperative Lebensqualität wie die Kau-, Sprech- und Schluckfähigkeit sowie das ästhetische Ergebnis eine große Rolle.

In dieser Studie wurde die prä- und postoperative Lebensqualität von 93 Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom mit Hilfe der QLQ-C30 und H&N 35 Fragebögen zu den Zeitpunkten präoperativ (t1) und ein Jahr postoperativ (t2) erfasst und die 5 Items „Müdigkeit“, „globale Lebensqualität“, „Probleme beim Essen“, „Probleme bei der Mundöffnung“ und „trockener Mund“ ausgewertet. Der Einfluss der Therapie- und Resektionsart auf die oben genannten Skalen wurde zusätzlich untersucht.

Die Werte aller Skalen verschlechterten sich im Vergleich von t1 und t2. Lediglich die Skala „globale Lebensqualität“ zeigte einen kleinen Anstieg, der aber klinisch nicht signifikant war.

Insgesamt stellte sich in der Studie heraus, dass es bei der Skala „globale Lebensqualität“ keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen gab. Weder Therapieart noch die Resektionsart hatten einen signifikanten Einfluss auf die „globale Lebensqualität“.

Bei der Skala „Müdigkeit“ kam es bei allen Werten zu einer klinisch mäßig signifikanten Verschlechterung, unabhängig von der Therapieform oder Resektionsart. Hier hatte die Kastenresektion mit einem Delta von +16,29 die größte Verschlechterung und die Kontinuitätsresektion bei t2 mit 42,22 den schlechtesten Wert aller betrachteten Subgruppen.

Für die Skala „Probleme beim Essen“ gab es eine klinisch stark ausgeprägte Verschlechterung von >20 Punkten bei „Chirurgie + Radiatio“ mit einem Delta von 27,77 und einem Wert von 44,44.

Bei der Analyse der Operationsverfahren „Rein weichgewebliche Resektion“, „Kastenresektion“ und „Kontinuitätsresektion“ verschlechterten sich alle Skalen. Bei der Gruppe, die einer Kontinuitätsresektion unterzogen wurde, erhöhte sich der Score und die Beschwerden um mehr als das Doppelte. Die Gruppe Kontinuitätsresektion erzielte somit die größte Verschlechterung.

Die Skala „Mundöffnung“ wurde am stärksten durch die Begleittherapien beeinflusst. Hier verschlechterten sich die Gruppen der Patienten mit zusätzlicher Radiatio oder Radiochemotherapie klinisch deutlich und pendelten sich postoperativ auf einem ähnlichen Niveau ein.

Hinsichtlich des Einflusses der OP-Verfahren auf die Skala „Mundöffnung“ waren die Kasten- beziehungsweise Spangenresektion (37,93), sowie die Kontinuitätsresektion (54,39) deutlich schlechter bei t2, verglichen mit der rein weichgeweblichen Resektion (22,48).

Die Skala „trockener Mund“ verschlechterte sich bei allen drei Therapievarianten und Resektionsgruppen klinisch stark signifikant mit Score-Verschlechterungen von über 20. Der höchste Score von 58,02 Punkten zeigte die Gruppe „Chirurgie und Radiatio“.

Da die Wahl der Therapiemodalitäten und das Ausmaß der Resektion maßgeblich vom Tumorstadium bei Diagnosezeitpunkt abhängen, stellt die Früherkennung des Tumors den wichtigsten Faktor für eine Verbesserung der posttherapeutischen Lebensqualität dar. Während die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms im Frühstadium deutlich weniger invasiv ist, was Resektionsausmaß und Halslymphknotenmanagement angeht und die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer postoperativen Radio(-chemo)therapie sinkt, werden durch einen frühen Diagnosezeitpunkt alle Bereiche der peritherapeutischen Lebensqualität und nicht zuletzt des Gesamtüberlebens positiv beeinflusst. Dies unterstreicht die essentielle Rolle der zahnärztlichen Untersuchung, die idealerweise mindestens einmal pro Jahr erfolgen sollte. Durch eine gewissenhafte Inspektion der Mundschleimhaut haben Zahnärzte einen maßgeblichen Anteil an der Früherkennung von malignen Neuerkrankungen der Mundhöhle.

7. Literaturverzeichnis

1. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, et al. Krebs in Deutschland 2005/2006-Häufigkeiten und Trends. 2010.
2. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral oncology*. 1997;33(5):302-12.
3. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral oncology*. 2004;40(4):433-9.
4. Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Costa JPO, Simões AL, Di Matteo MAS, Zucoloto S. Prognostic factors and survival analysis in a sample of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;106(5):685-95.
5. Krüger EAM. Expression und Funktion der Paraoxonase-2 in Relation zur Strahlentherapieresistenz des oralen Plattenepithelkarzinoms: Johannes Gutenberg-Universität; 2015.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL. 2021;3.0.
7. Wolff K-D, Follmann M, Nast A. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF Leitlinie (German treatment guidelines). 2012.
8. Radoschewski M. Gesundheitsbezogene lebensqualität-konzepte und maße. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2000;43(3):165-89.
9. Tschuschke V. Psychoonkologie: Psychologische Aspekte der Entstehung und Bewältigung von Krebs: Klett-Cotta; 2018.
10. Ladehoff N, Koch U, Mehnert A. Körperliche und psychosoziale Belastung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer Krebserkrankung. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*. 2011.
11. Gellrich N-C, Schimming R, Schramm A, Schmalohr D, Bremerich A, Kugler J. Pain, function, and psychologic outcome before, during, and after intraoral tumor resection. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2002;60(7):772-7.
12. Hahn T, Krüskemper G, Enkling N, Kübler N. Zur Lebensqualität nach chirurgischer Therapie von Mundhöhlenkarzinomen—eine retrospektive Multicenterstudie. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 2007;11(1):27-32.
13. Schmelzeisen R, Ptok M, Schönweiler R, Hacki T, Neukam F. Reconstruction of speech and chewing function after extensive tumor resection in the area of the jaw and face. *Laryngo-rhino-otologie*. 1996;75(4):231-8.
14. Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. 2003.
15. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002;52(4):195-215.
16. Chen YJ, Chang JTC, Liao CT, Wang HM, Yen TC, Chiu CC, et al. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer science*. 2008;99(8):1507-14.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(4):225-49.
18. Ebhardt H, Reichart PA. curriculum Spezielle Pathologie für Zahnmediziner: Quintessenz-Verlag-GmbH; 2009.

19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
20. RKI. 2020 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Mundhoehle_Rachenkrebs/mundhoehle_rachen.html].
21. Hutarew G. Plattenepithelkarzinom und potenziell maligne Veränderungen der Mundschleimhaut. *Der Hautarzt*. 2009;60(11):859-65.
22. Maier H, Dietz A, Zielinski D, Jünemann K-H, Heller W-D. Risikofaktoren bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx< SUP>*</SUP>. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1990;115(22):843-50.
23. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes & Control*. 2002;13(10):957-64.
24. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*. 1988;48(11):3282-7.
25. Pytynia KB, Grant JR, Etzel CJ, Roberts DB, Wei Q, Sturgis EM. Matched-pair analysis of survival of never smokers and ever smokers with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(19):3981-8.
26. Critchley JA, Unal B. Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax*. 2003;58(5):435-43.
27. Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *International journal of cancer*. 2010;126(12):2879-84.
28. Krüger M, Pabst A, Walter C, Sagheb K, Günther C, Blatt S, et al. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 88 patients and literature overview. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(7):1506-14.
29. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(12):1992-8.
30. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral oncology*. 2014.
31. Sisk EA, Bradford CR, Jacob A, Yian CH, Staton KM, Tang G, et al. Human papillomavirus infection in "young" versus "old" patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. 2000.
32. Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L, et al. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *British journal of cancer*. 2002;87(11):1230-3.
33. Scheifele C, Reichart P. Orale leukoplakien bei manifestem plattenepithelkarzinom. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie*. 1998;2(6):326-30.
34. Werner J. Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1997;76(11):643-4.
35. Reichart P. Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie*. 2000;4(6):357-64.
36. Wittekind C. Prinzipien der Tumorklassifikation und Prognosefaktoren. *Praxis der Viszeralchirurgie*: Springer; 2006. p. 21-34.
37. Wittekind C. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*: John Wiley & Sons; 2016.

38. Wittekind C. TNM atlas: John Wiley & Sons; 2014.
39. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;102(1):67-76.
40. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head & neck*. 2002;24(3):258-61.
41. Hausamen J-E. Tumorchirurgie. Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie. 2000;4(1):S142-S54.
42. Metelmann H-R. Chemotherapie und Radiochemotherapie bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie. 2000;4(1):S155-S9.
43. Frerich B. Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien. *Der MKG-Chirurg*. 2010;3(1):16-24.
44. Bailey J, Blanchaert R, Ord R. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2001;59(9):1007-10.
45. Abler A, Roser M, Weingart D. [On the indications for and morbidity of segmental resection of the mandible for squamous cell carcinoma in the lower oral cavity]. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie: MKG*. 2005;9(3):137-42.
46. Muscatello L, Lenzi R, Pellini R, Giudice M, Spriano G. Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: A 13-year experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2010;267(5):759-64.
47. Namaki S, Matsumoto M, Ohba H, Tanaka H, Koshikawa N, Shinohara M. Masticatory efficiency before and after surgery in oral cancer patients: comparative study of glossectomy, marginal mandibulectomy and segmental mandibulectomy. *Journal of oral science*. 2004;46(2):113-7.
48. Gellrich N, Bremerich A, Akuamo-Boateng E, Brechtelsbauer D. Significance of lymph node staging in the trigonum caroticum in supra-hyoid lymph node excision. *Fortschritte der Kiefer-und Gesichtschirurgie*. 1992;37:115.
49. Suoglu Y, Erdamar B, Karatay MC, Katircioglu OS, Sunay T. Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2002;111(5):447-54.
50. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, et al. Extent of extracapsular spread. *Cancer*. 2003;97(6):1464-70.
51. Enepekides DJ, Sultanem K, Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Rochon L. Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1999;120(5):713-7.
52. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 2002;128(7):751-8.
53. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1994;120(7):699-702.
54. Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal P, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral oncology*. 2008;44(12):1134-8.

55. Bornstein M, Filippi A, Buser DF. Spätfolgen im intraoralen Bereich nach Strahlentherapie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2001;111(1):61.
56. Wiernik G, Bates T, Bleehen N, Brindle J, Bullimore J, Fowler J, et al. Final Report of the general clinical results of the British Institute of Radiology fractionation study of 3F/wk versus 5F/wk in radiotherapy of carcinoma of the laryngo-pharynx*. *The British journal of radiology.* 1990;63(747):169-80.
57. Rezvani M, Alcock C, Fowler J, Haybittle J, Hopewell J, Wiernik G. Normal tissue reactions in the British Institute of Radiology Study of 3 fractions per week versus 5 fractions per week in the treatment of carcinoma of the laryngo-pharynx by radiotherapy. *The British journal of radiology.* 1991;64(768):1122-33.
58. Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. *Radiotherapy and oncology.* 2003;68(2):105-11.
59. Sauer N, Leising D, Wild B, Treiber M, Henningsen P, Jakobsen T. Der Einfluss palliativer Strahlentherapie auf Schmerz und Lebensqualität bei Patienten mit Knochenmetastasen. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2006;182(9):550-6.
60. Al-Nawas B, Grötz MK, Krüger M, Fachgesellschaft MF, Fachgesellschaften B, ARO ARO, et al. S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer.
61. Chao KC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2001;49(4):907-16.
62. Pignon J, Bourhis J, Domenge Co, Designe 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):949-55.
63. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *Journal of Clinical Oncology.* 1996;14(3):838-47.
64. Bourhis J, Amand C, Pignon J-P, editors. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *ASCO Annual Meeting Proceedings; 2004.*
65. Bernier J. [Adjuvant treatment of head and neck cancers: advances and challenges]. *Bulletin du cancer.* 2007;94(9):823-7.
66. Bachaud J-M, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David J-M, Serrano E, Daly-Schweitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1996;36(5):999-1004.
67. Bernier J, Cooper JS, Pajak T, Van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (# 22931) and RTOG (# 9501). *Head & neck.* 2005;27(10):843-50.
68. Vermorcken J, Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, Stewart S, Gorlia T, et al., editors. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC# 24971). *ASCO Annual Meeting Proceedings; 2004.*

69. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(6):567-78.
70. Mazon R, Tao Y, Lusinchi A, Bourhis J. Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. *Oral oncology*. 2009;45(4):402-8.
71. IqWig. Nivolumab bei Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich: Zusatznutzen für bestimmte Patienten 01.09.2017 [Available from: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_10232.html].
72. Buddeberg C, Willi J. *Psychosoziale Medizin*: Springer-Verlag; 2013.
73. Renneberg B, Hammelstein P. *Gesundheitspsychologie*: Springer; 2006.
74. Fayers PM, Machin D. *Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*: John Wiley & Sons; 2013.
75. Peterman AH, Rothrock N, Cella D, Arnold RM. Evaluation of health-related quality of life (HRQL) in patients with a serious life-threatening illness. Obtenido de www.uptodate.com; 2016.
76. Kovács L, Kipke R, Lutz R. *Lebensqualität in der Medizin*: Springer-Verlag; 2015.
77. Singer S, Schulte T. Lebensqualität von älteren Tumorpatienten. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2009;134(04):121-6.
78. Singer S, Papsdorf K, Gäbelein G, Krauß O. Lebensqualität als prognostischer Faktor für das Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom. Springer; 2015.
79. Singer S, Araújo C, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Brokstad Herlofson B, et al. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III. *Head & neck*. 2015;37(9):1358-67.
80. Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, editors. *Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden—Eine Einführung. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*; 2003: Hogrefe Göttingen.
81. Koller M, Neugebauer E, Augustin M, Büssing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M, et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung—konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. *Das Gesundheitswesen*. 2009;71(12):864-72.
82. Dietz A, Meyer A, Singer S. Lebensqualitätsmessungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen. *HNO*. 2009;57(9):857-65.
83. Chandu A, Smith AC, Rogers SN. Health-related quality of life in oral cancer: a review. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;64(3):495-502.
84. Kanatas AN, Rogers SN. A guide of the questionnaires used in the measurement of health-related quality of life in head and neck oncology. *Tumori Journal*. 2008;94(5):724-31.
85. Rogers SN, Lowe D, Yueh B, Weymuller Jr EA. The physical function and social-emotional function subscales of the University of Washington Quality of Life Questionnaire. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 2010;136(4):352-7.
86. Bjordal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol*. 1992;31(3):311-21.
87. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(3):1008-.

88. Bjordal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncologica*. 1992;31(3):311-20.
89. Leung SW, Lee T-F, Chien C-Y, Chao P-J, Tsai W-L, Fang F-M. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. *BMC cancer*. 2011;11(1):1-10.
90. Wolff K-D, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(48):829.
91. Hjerstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(5):1249-54.
92. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Biörklund A, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *The Laryngoscope*. 2001;111(8):1440-52.
93. Sprangers M, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. *Quality of Life Research*. 1993;2(4):287-95.
94. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the national cancer institute*. 1993;85(5):365-76.
95. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Grønvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 2001.
96. Clauß G, Finze F-R, Partzsch L. *Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner: H. Deutsch; 1999.*
97. MASSETER EAVM, DES KAUVORGANGS MTW. zur Erlangung des akademischen Grades.
98. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *European journal of cancer*. 2001;37(11):1345-51.
99. Hofmeister D, Singer S, editors. *Die Lebensqualitätsfragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Forum; 2013: Springer.
100. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(1):139-44.
101. Aaronson N, Bullinger M, Ahmedzai S. A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Cancer Clinical Trials: Springer; 1988*. p. 231-49.
102. Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers ML, de Bree R, Aaronson NK, et al. Quality of life and functional status in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: pretreatment values of a prospective study. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2007;264(6):651-7.
103. Carranza ET, Cossío PI, Guisado JMH, Aumente EH, Perez J. Assessment of quality of life in oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(11):E735-41.
104. Rogers S, Ahad S, Murphy A. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000–2005. *Oral oncology*. 2007;43(9):843-68.
105. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer*. 1990;65(8):1864-6.
106. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980;45(8):2220-4.

107. Hammerlid E, Adnan A, Silander E. Population-based reference values for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck module. *Head & neck*. 2017;39(10):2036-47.
108. Scott NW, Fayers P, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 reference values manual. 2008.
109. Fabisch K. Die Unterkieferresektion bei der operativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle: Ein Vergleich des Knochenbefalls, der Komplikationen und der Rehabilitation bei Kontinuitäts- und Kastenresektionen: Universitäts- und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2013.
110. Bilal S, Doss JG, Cella D, Rogers SN. Quality of life associated factors in head and neck cancer patients in a developing country using the FACT-H&N. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015;43(2):274-80.
111. Sawada NO, de Paula JM, Sonobe HM, Zago MMF, Guerrero GP, Nicolussi AC. Depression, fatigue, and health-related quality of life in head and neck cancer patients: a prospective pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(11):2705-11.
112. Janaki M, Kadam AR, Mukesh S, Nirmala S, Ponni A, Ramesh B, et al. Magnitude of fatigue in cancer patients receiving radiotherapy and its short term effect on quality of life. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2010;6(1):22.
113. de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros WJ, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depression 6 months to 3 years after treatment of head and neck cancer. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2001;23(10):892-8.
114. Mielcarek SM. Prognose und Lebensqualität nach partieller Maxillektomie bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers 2018.
115. Maurer J. Xerostomie und Lebensqualität bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region 2010.
116. J Maurer MH, C Schäfer, O Kölbl. Dysphagia. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2011;87(11):744-9.
117. Björnsgard M. Begleittherapie bei Strahlentherapie. *Praktische Aspekte der supportiven Therapie in Hämatologie und Onkologie*: Springer; 1998. p. 62-6.
118. Grötz K, Walter C, Al-Nawas B, Haßfeld S, Sader R, Ullner M. S3-Leitlinie: Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate). AWMF online. 2016.
119. Koch F. Leben und Überleben mit Mundkrebs. *Der Freie Zahnarzt*. 2012;56:68-77.
120. List MA, Siston A, Haraf D, Schumm P, Kies M, Stenson K, et al. Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: a prospective examination. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(3):1020-.
121. Steiner F, Evans J, Marsh R, Rigby P, James S, Sutherland K, et al. Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2015;44(3):292-6.
122. Weber C, Dommerich S, Pau HW, Kramp B. Limited mouth opening after primary therapy of head and neck cancer. *Oral and maxillofacial surgery*. 2010;14(3):169-73.
123. Linsen S, Schmidt-Beer U, Fimmers R, Grüner M, Koeck B. Craniomandibular pain, bite force, and oral health-related quality of life in patients with jaw resection. *Journal of pain and symptom management*. 2009;37(1):94-106.
124. Schrag C, Chang YM, Tsai CY, Wei FC. Complete rehabilitation of the mandible following segmental resection. *Journal of surgical oncology*. 2006;94(6):538-45.

125. Nocini P, Bedogni A, Valsecchi S, Trevisiol L, Ferrari F, Fior A, et al. Fractures of the iliac crest following anterior and posterior bone graft harvesting. Review of the literature and case presentation. *Minerva stomatologica*. 2003;52(10):441-8, 8-52.
126. Shindo M, Fong BP, Funk GF, Karnell LH. The fibula osteocutaneous flap in head and neck reconstruction: a critical evaluation of donor site morbidity. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2000;126(12):1467-72.
127. Vu DD, Schmidt BL. Quality of life evaluation for patients receiving vascularized versus nonvascularized bone graft reconstruction of segmental mandibular defects. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2008;66(9):1856-63.
128. Militsakh ON, Werle A, Mohyuddin N, Toby EB, Kriet JD, Wallace DI, et al. Comparison of radial forearm with fibula and scapula osteocutaneous free flaps for oromandibular reconstruction. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2005;131(7):571-5.
129. Pacifico M, Floyd D, Wood S. Tibial stress fracture as a complication of free-fibula vascularised graft for mandibular reconstruction. *British journal of plastic surgery*. 2003;56(8):832-4.
130. Hirsch DL, Bell RB, Dierks EJ, Potter JK, Potter BE. Analysis of microvascular free flaps for reconstruction of advanced mandibular osteoradionecrosis: a retrospective cohort study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2008;66(12):2545-56.
131. Borggreven PA, Aaronson NK, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers ML, de Bree R, et al. 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):1034-42.
132. Schliephake H, Jamil M. Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2002;31(4):427-33.
133. van Gemert J, Holtslag I, van der Bilt A, Merckx M, Koole R, Van Cann E. Health-related quality of life after segmental resection of the lateral mandible: free fibula flap versus plate reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015;43(5):658-62.
134. Suh JD, Sercarz JA, Abemayor E, Calcaterra TC, Rawnsley JD, Alam D, et al. Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(8):962-6.
135. Zheng GS, Su YX, Liao GQ, Chen ZF, Wang L, Jiao PF, et al. Mandible reconstruction assisted by preoperative virtual surgical simulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(5):604-11.
136. Schepers RH, Raghoobar GM, Vissink A, Stenekes MW, Kraeima J, Roodenburg JL, et al. Accuracy of fibula reconstruction using patient-specific CAD/CAM reconstruction plates and dental implants: A new modality for functional reconstruction of mandibular defects. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(5):649-57.
137. Wilde F, Hanken H, Probst F, Schramm A, Heiland M, Cornelius CP. Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2015;10(12):2035-51.
138. Kumar VV, Jacob P, Ebenezer S, Kuriakose MA, Kekatpure V, Baliarsing AS, et al. Implant supported dental rehabilitation following segmental mandibular reconstruction-quality of life outcomes of a prospective randomized trial. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2016;44(7):800-10.

8. Anhang

Verwendete EORTC Fragebögen QLQ-C30 V.3 und QLQ-H&N35

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:				
	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16.	Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17.	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18.	Waren Sie müde?	1	2	3	4
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23.	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Zusammensein</u> oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

EORTC QLQ - H&N35

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31.	Hatten Sie Schmerzen im Mund ?	1	2	3	4
32.	Hatten Sie Schmerzen im Kiefer ?	1	2	3	4
33.	Hatten Sie wunde Stellen im Mund ?	1	2	3	4
34.	Hatten Sie Halsschmerzen ?	1	2	3	4
35.	Hatten Sie Probleme, Flüssiges zu schlucken ?	1	2	3	4
36.	Hatten Sie Probleme, weiche (pürrierte) Kost zu schlucken ?	1	2	3	4
37.	Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken ?	1	2	3	4
38.	Hatten Sie sich verschluckt ?	1	2	3	4
39.	Hatten Sie Probleme mit den Zähnen ?	1	2	3	4
40.	Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen ?	1	2	3	4
41.	Hatten Sie einen trockenen Mund ?	1	2	3	4
42.	Hatten Sie klebrigen Speichel ?	1	2	3	4
43.	Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn ?	1	2	3	4
44.	Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn ?	1	2	3	4
45.	Mußten Sie husten ?	1	2	3	4
46.	Waren Sie heiser ?	1	2	3	4
47.	Fühlten Sie sich krank ?	1	2	3	4
48.	Hat Sie Ihr Aussehen gestört ?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
49. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen ?	1	2	3	4
50. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein Ihrer Familie zu essen ?	1	2	3	4
51. Hatten Sie Schwierigkeiten , im Beisein anderer Leute zu essen ?	1	2	3	4
52. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu genießen?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schwierigkeiten, mit anderen Leuten zu sprechen ?	1	2	3	4
54. Hatten Sie Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen ?	1	2	3	4
55. Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihrer Familie ?	1	2	3	4
56. Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihren Freunden ?	1	2	3	4
57. Hatten Sie Schwierigkeiten,unter die Leute zu gehen ?	1	2	3	4
58. Hatten Sie Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt in der Familie oder mit Freunden ?	1	2	3	4
59. Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität ?	1	2	3	4
60. Konnten Sie Sexualität weniger genießen ?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Nein	Ja
61. Haben Sie Schmerzmittel eingenommen ?	1	2
62. Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt (außer Vitamine) ?	1	2
63. Haben Sie eine Ernährungssonde verwendet ?	1	2
64. Haben Sie an Gewicht abgenommen ?	1	2
65. Haben Sie an Gewicht zugenommen ?	1	2

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn [REDACTED] [REDACTED] für die stete Hilfsbereitschaft und Zuverlässigkeit, seine Geduld und seine Unterstützung während meiner Arbeit.

Für die gute und freundliche Zusammenarbeit im Bereich der Datenerhebung möchte ich dem gesamten Team der Tumorsprechstunde der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz herzlich danken.

Für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung möchte ich mich ganz besonders bei [REDACTED] und dem IMBEI, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, bedanken, die mir bei der Auswertung der gesammelten Daten stets zur Seite stand.

Abschließend möchte ich noch meiner Frau [REDACTED] und meiner Familie für ihre stete Unterstützung und Geduld danken.

10. Tabellarischer Lebenslauf