

Diplomarbeit

**Lebensqualität von Kopf – Hals TumorpatientInnen
nach verschiedenen Methoden mikrochirurgischer
Rekonstruktion**

eingereicht von

Anke Pichler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnmedizin

(Dr.ⁱⁿ med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.med.dent. Wolfgang Zemann

und

Univ. FA Dr.med. Tomislav Zrnc

Graz, 14.09.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.09.2020

Anke Pichler eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Dr. Tomislav Zrnc für die Unterstützung bei der Verfassung dieser Diplomarbeit und die richtungsweisende Betreuung bedanken. Ein großer Dank gilt auch seiner grenzenlosen Geduld.

Weiters möchte ich Univ. Prof. Dr. Dr. Wolfgang Zemmann für die zuverlässige und unkomplizierte Betreuung sowie umgehende Rückmeldungen in jeglichen Belangen danken.

Ich danke meiner Familie, Freunden und Wegbegleitern, die mich in den verschiedensten Lebensphasen – vor allem aber in den von Höhen und Tiefen geprägten letzten sechs Jahren – immer unterstützt haben. Ihr habt mir gezeigt, dass wir gemeinsam Berge versetzen können.

Besonders hervorheben möchte ich dabei meine Eltern, ohne die ich niemals dort wäre wo ich heute bin. Ich danke Euch für euer Vertrauen, euren Rückhalt, euer Verständnis und eure Liebe. Immer und für immer.

Natürlich danke ich auch meiner lieben Oma, die fast immer die richtigen Worte findet und mein Leben um so Vieles bereichert.

Mein besonderer Dank gilt meinem lieben Markus, der mir bedingungslos zur Seite steht und mich stets ermutigt an mich selbst zu glauben. Deine positiven Gedanken waren vor allem für den Abschluss dieses Studiums unabdinglich.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
FORMELVERZEICHNIS	IX
ZUSAMMENFASSUNG	X
ABSTRACT	XII
1. EINLEITUNG	14
1.1. Tumoren im Kopf Hals Bereich	14
1.1.1. Epidemiologie	14
1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	15
1.1.3. Lokalisationen	17
1.1.4. Diagnostik	18
1.1.5. Therapeutisches Vorgehen	20
1.2. Chirurgische Therapie durch mikrovaskuläre Rekonstruktion	22
1.2.1. Mikrovaskuläres Scapula Transplantat	23
1.2.2. Mikrovaskuläres Radialis Transplantat	23
1.2.3. Mikrovaskuläres Beckenkamm Transplantat	24
1.2.4. Mikrovaskuläres Anterolaterales Oberschenkeltransplantat	25
1.2.5. Mikrovaskuläres Femur Transplantat	25
1.3. Nachsorge	26
1.4. Lebensqualität	28
1.4.1. Messung der Lebensqualität	30
2. MATERIAL UND METHODEN	32
2.1. Studiendesign und Rekrutierung	32
2.2. Datenerhebung	32
2.2.1. Einschlusskriterien	33
2.2.2. Ausschlusskriterien	33
2.3. Haupt- und Nebenzielgrößen	33
2.4. Hypothese und Ziele	33
2.5. EORTC Fragebögen	33

2.5.1.	EORTC QLQ-C30.....	33
2.5.2.	EORTC QLQ-H&N43.....	36
2.5.3.	Statistische Auswertung der EORTC Fragebögen.....	37
2.5.4.	Fehlende Antworten.....	39
2.6.	Datenauswertung	39
3.	ERGEBNISSE – RESULTATE	41
3.1.	Deskriptive Statistik	41
3.1.1.	Beschreibung der Kohorte.....	41
3.2.	Explorative Statistik	46
3.2.1.	Analyse des QLQ-C30 Fragebogens	46
3.2.2.	Analyse des QLQ-H&N43 Fragebogens	52
3.2.3.	Analyse der Nebenzielgrößen	57
4.	DISKUSSION.....	59
5.	KONKLUSION	67
	LITERATURVERZEICHNIS	68
	ANHANG – STUDIENPROTOKOLL	77
	ANHANG – FRAGEBÖGEN.....	81

Abkürzungen und deren Erklärung

ALT.....	Anterolateral Thigh Flap
CT	Computertomographie
EORTC.....	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-H&N35	EORTC Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35
EORTC QLQ-H&N43	EORTC Quality of Life Questionnaire Head and Neck 43
HNSSC.....	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
LQ	Lebensqualität
MRND	Modifiziert radikale Neck Dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
ORNJ	Osteoradionecrosis of the jaw
PET	Positronenemissionstomographie
PET-CT	Positronenemissionstomographie - Computertomographie
QoL	Lebensqualität
RND	Radikale Neck Dissection
SF-36	Short Form - 36
SND.....	Selektive Neck Dissection
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen Schema
UADT	Upper Aerodigestive Tract
UICC	Union for International Cancer Control
UW-QoL	University of Washington Quality of Life Questionnaire

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals Karzinomen	17
Abbildung 2: Prädilektionsstellen für Tumore im Kopf-Hals-Bereich (2)	18
Abbildung 3: Geschlechterverteilung	41
Abbildung 4: Gruppenzugehörigkeit nach Rekonstruktionsart	43
Abbildung 5: Zeitspanne nach dem chirurgischen Eingriff	43
Abbildung 6: Altersverteilung	44
Abbildung 7: QLQ-C30 - Allgemeine Gesundheit und Lebensqualität im Vergleich	46
Abbildung 8: QLQ-C30 - Funktionsskalen im Vergleich	48
Abbildung 9: QLQ-C30 - Symptomskalen im Vergleich	49
Abbildung 10: QLQ-C30 - Einzelfragen nach Symptomen im Vergleich	51
Abbildung 11: Schluckprobleme in Abhängigkeit der Zeit	52
Abbildung 12: QLQ-H&N43 - Symptomskalen im Vergleich	54
Abbildung 13: QLQ-H&N43 - Einzelfragen zu Symptomen im Vergleich	56
Abbildung 14: Adjuvante Radiatio und Wundheilungsstörung	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Recallintervalle in der Tumornachsorge	27
Tabelle 2: EORTC QLQ-C30.....	36
Tabelle 3: EORTC QLQ-H&N43.....	37
Tabelle 4: Tumorarten innerhalb der Studienpopulation.....	42
Tabelle 5: Tumorstadium und Rekonstruktionsart.....	42
Tabelle 6: Präsenz von Risikofaktoren	44
Tabelle 7: Geschlecht und Präsenz von Risikofaktoren	45
Tabelle 8: Präsenz adjuvanter Therapien innerhalb der Studienpopulation	45
Tabelle 9: QLQ-C30 Allgemeine Skala, Vergleich nach Rekonstruktionsart	46
Tabelle 10: QLQ-C30 Funktionsskalen, Vergleich nach Rekonstruktionsart	47
Tabelle 11: QLQ-C30 Symptomskalen, Vergleich nach Rekonstruktionsart	48
Tabelle 12: QLQ-C30 Symptom-Einzelfragen, Vergleich nach Rekonstruktionsart	50
Tabelle 13: QLQ-H&N43 Symptomskalen, Vergleich nach Rekonstruktionsart ...	53
Tabelle 14: QLQ-H&N43 Symptom-Einzelfragen, Vergleich nach Rekonstruktionsart	55

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des Raw Scores	37
Formel 2: Berechnung transformierter Linearskalenwert: Funktionskalen	38
Formel 3: Berechnung transformierter Linearskalenwert: Symptomskalen	38

Zusammenfassung

Hintergrund

Der Kopf Hals Bereich ist weltweit die siebt häufigste Lokalisation für maligne Neoplasien. Die Therapie beinhaltet die chirurgische Resektion des Tumorgewebes mit anschließender mikrochirurgischer Rekonstruktion des entstandenen Defektes. Dies kann aufgrund der ästhetischen und funktionellen Wichtigkeit dieser Körperregion weitreichenden Einfluss auf das Leben der PatientInnen haben. Lebensqualität ist ein anerkannter Parameter in der Therapieevaluation, der immer mehr an Aufmerksamkeit gewinnt. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden inwieweit verschiedene mikrochirurgische Rekonstruktionsarten die Lebensqualität beeinflussen.

Material und Methoden

Im Zuge einer offenen monozentrischen Beobachtungsstudie an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Graz zwischen 2018 und 2019 wurden 43 PatientInnen rekrutiert. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC QLQ-C30 und dem H&N43 Fragebögen im Rahmen der Nachsorge in der Tumorambulanz evaluiert und Rekonstruktionsarten miteinander verglichen.

Ergebnisse

Die Daten von 39 PatientInnen wurden ausgewertet. Drei Arten mikrochirurgischer Rekonstruktion wurden miteinander verglichen: Scapula (S), Beckenkamm (B) und Radius (R). Das Symptom Diarrhoe trat am häufigsten bei PatientInnen mit R auf (S vs. B vs. R: Mittelwert \pm Standardabweichung): 8.3 ± 14.9 vs. 4.2 ± 11.4 vs. 38.1 ± 48.8 , $p=0.010$. Schluckprobleme wurden am häufigsten von PatientInnen mit S angegeben: 53.7 ± 28.5 vs. 35.1 ± 27.2 vs. 26.6 ± 25.2 , $p=0,038$. Hierbei spielte auch die vergangene Zeit seit dem chirurgischen Eingriff eine signifikante Rolle, da weniger Schluckprobleme mit größerer postinterventioneller Zeitdifferenz verknüpft waren. (Pearson Korrelationskoeffizient: $r=-0,571$, $p=0,021$). In den übrigen Symptom-, und Funktionsskalen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Rekonstruktionsarten bezüglich der Lebensqualität gefunden.

Schlussfolgerung:

In nur zwei von 34 Skalen der Fragebögen konnten signifikante Unterschiede gefunden werden, was auf einen minimalen Einfluss der verschiedenen Rekonstruktionsarten auf die Lebensqualität hindeutet. Um endgültige Antworten liefern zu können sind größere Studien nötig, die auch mögliche Störfaktoren in die Beurteilung der Lebensqualität miteinbeziehen.

Schlüsselwörter:

Kopf-Hals Tumore, gesundheitsbezogene Lebensqualität, mikrochirurgische Rekonstruktion

Abstract

Background

Head and neck cancer is the seventh most frequent localization of malignancies worldwide. Treatment involves surgical excision of the lesion and microsurgical reconstruction of emerging deformities, which has a significant impact on patient's daily life due to esthetical and functional importance of this region. As Quality of Life (QoL) is an outcome parameter which is gaining more and more attention as far as therapy outcome is concerned, this study aims to find the influence of different methods of microsurgical reconstruction on QoL.

Material and Methods

In a single center open label observational study at the department of orofacial surgery at the Medical University of Graz between 2018 and 2019 43 patients were enrolled. QoL was assessed with EORTC QLQ-C30 and H&N43 questionnaire during follow-up visits of patients in the outpatient clinic and reconstruction methods were compared with each other.

Results

39 patients were analyzed. Three methods of microsurgical reconstruction were compared with each other: Scapula (S), iliac crest (IC) as well as Radius (R). The symptom Diarrhea was worst in patients with R (S vs. IC vs. R: mean \pm standard deviation): 8.3 ± 14.9 vs. 4.2 ± 11.4 vs. 38.1 ± 48.8 , $p=0.010$. Problems with swallowing were worst in patients with S reconstruction: 53.7 ± 28.5 vs. 35.1 ± 27.2 vs. 26.6 ± 25.2 , $p=0,038$. Within this item, time since surgery played an influential role as little swallowing problems correlated with a longer time since intervention (Pearson's correlation coefficient: $r=-0,571$, $p=0,021$). No other statistical differences were found in QoL between the different methods of reconstruction.

Conclusion

In just two of 34 questionnaire scales significant differences were observed, indicating a marginal impact of different methods of microsurgical reconstruction on QoL. Further research is needed due to small sample size and to more thoroughly address possible confounders.

Keywords

head and neck cancer, health related quality of life, microsurgical reconstruction

1. Einleitung

1.1. Tumoren im Kopf Hals Bereich

1.1.1. Epidemiologie

Krebserkrankungen zählen heute noch zu den am häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen weltweit. Nach den Lokalisationen Lunge, Brust, Dickdarm, Prostata, Magen und Gebärmutter, finden sich die Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches an der siebenten Stelle der meist betroffenen Regionen. (1) Bei Männern handelt es sich dabei sogar um die fünft-häufigste Tumorlokalisierung, bei Frauen treten sie als zwölft häufigste Lokalisation etwas seltener auf. Bei einem Geschlechterverhältnis von 3:1 sind Männer etwa dreimal so oft betroffen wie Frauen. (2) Im Jahre 2018 lag die Inzidenz von Kopf-Hals Tumorerkrankungen weltweit bei rund 880.000 Neuerkrankungen. (1) Im selben Jahr wurden 453.000 Todesfälle verzeichnet, die auf ein Karzinom im Kopf-Hals-Bereich zurückzuführen waren. (2) Etwa 355.000 Fälle, also knapp weniger als die Hälfte der Gesamtzahl der Erkrankungen, wurden im Bereich der Mundhöhle gezählt, wovon 177.000 zum Tod führten. (1) Im Allgemeinen ist die Zahl der Fälle pro Jahr derzeit zunehmend. Das ist im Wesentlichen auf die Zunahme der Weltbevölkerung sowie auf sozioökonomische Veränderungen in Bezug auf Lebensstil und damit verbundene Risikofaktoren für die Entstehung von Krebserkrankungen zurückzuführen. 75% der Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich werden in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen gezählt (1), welche 70% der Weltbevölkerung ausmachen. (3) Ein gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen dieser Art kann jedoch auch in hochentwickelten Ländern im asiatischen, nordamerikanischen sowie europäischen Raum beobachtet werden. (1) In Österreich beispielsweise machen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich 3% der jährlichen Krebsneuerkrankungen und -Sterbefälle aus. 1.232 der im Jahr 2017 neu diagnostizierten bösartigen Neubildungen wurden im Kopf- und Halsbereich verzeichnet. Das ergibt eine Inzidenz von 14/100.000/Jahr. Weiters ist eine Mortalitätsrate von 6/100.000/Jahr dokumentiert. (4)

1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Tumore im Kopf-Hals-Bereich entstehen überwiegend aus entarteten Plattenepithelzellen der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes (UADT). Daher sind über 90% der Erkrankungen als Plattenepithelkarzinome (HNSSC = head and neck squamous cell carcinoma) zu klassifizieren. (5, 6) Bei deren Entstehung spielen verschiedene Risikofaktoren eine wesentliche Rolle.

An vorderster Stelle sind hierbei Tabak-, und Alkoholabusus zu nennen (Abbildung 1), welche die wesentlichsten Faktoren bei der Entstehung von Krebs darstellen. (2, 7-10) Das Risiko steigt dabei mit zunehmender Dosis und Häufigkeit der Anwendung. Jedoch führt nicht nur das Rauchen von Tabak zu einer signifikanten Steigerung der Inzidenzraten, sondern auch der Konsum von Kautabak, der vor allem in Zusammenhang mit Karzinomen des Mundbodens und des Pharynx steht. (2) Auch beim Alkoholkonsum kommt es darauf an, wie lange die Belastung mit der Noxe stattgefunden hat. Aus einer Studie von Hashibe et al. aus dem Jahr 2007 geht hervor, dass chronischer Alkoholkonsum von mehr als drei alkoholischen Getränken pro Tag mit erheblich erhöhtem Erkrankungsrisiko korreliert. (11) Vor allem die Kombination aus Alkohol und Rauchen spielt in der Entstehung von HNSSC eine wesentliche Rolle. Eine weitere Studie von Hashibe et al aus dem Jahr 2009 untersuchte über 11.000 Erkrankungsfälle in 17 verschiedenen Ländern. 70% der Erkrankten rauchten und/oder konsumierten Alkohol, wobei 35% davon beiden Risikofaktoren unterlagen. (12)

Vernachlässigte Mundhygiene und die damit verbundene schlechte Zahn- und parodontale Gesundheit spielt ebenfalls eine Rolle in der Entstehung von Kopf Hals Karzinomen. Das Vorliegen von Karies, Zahnverlust, Zahnfleischblutungen und Parodontalerkrankungen werden als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von HNSSC aufgeführt. (5) Chronische Entzündungen, die im Falle der Parodontitis mit anaeroben Bakterien in Verbindung stehen, führen zu einer konstanten Freisetzung von toxischen bakteriellen Stoffwechselprodukten und Entzündungsmediatoren in Speichel und Blutbahn. (13) Dies resultiert in einer systemischen Entzündungsreaktion, Zellproliferation und der Entstehung von potenziell DNA schädigenden Radikalen, was das Risiko für ein Krebsgeschehen erhöht. (14)

Auch virale Infektionen, wie etwa mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) oder dem Epstein Barr Virus (EBV), können an der Entstehung von Kopf Hals Karzinomen

beteiligt sein. (15) EBV Infektionen liegen vermehrt bei Karzinomen des Naso-pharynx vor und weisen aufgrund ihres asymptomatischen Wachstums eine hohe Mortalitätsrate auf. (16) Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen HPV Infektionen und Karzinomen des Oropharynx (17), deren Assoziation laut de Martel et al mit einer Häufigkeit von rund 31% angegeben wird. Wird im Zusammenhang mit der Krebserkrankung eine HPV Infektion nachgewiesen, handelt es sich dabei in 85% der Fälle um die Subtypen 16 und 18. (18) Der karzinogene Prozess beruht dabei auf der Entstehung viraler Onkogene, die eine Inaktivierung der zellulären Apoptose sowie eine ungehinderte Zellproliferation bewirken, was zur Krebsentstehung führt. (19)

Obwohl nur wenige Studien einen Zusammenhang zwischen Kopf-Hals Karzinomen und der Familienanamnese untersuchten, darf die genetische Komponente als prädisponierender Faktor für die Entstehung von Krebserkrankungen nicht unterschätzt werden. Nach einer Studie von Negri et al, steigt die Wahrscheinlichkeit ein Kopf Hals Karzinom zu entwickeln, wenn diese Erkrankung bereits bei Verwandten ersten Grades vorliegt. Karzinome tiefer liegender anatomischer Bereiche wie Hypopharynx und Larynx sind dabei besonders oft betroffen. Auch diese Studie konnte zeigen, dass das Erkrankungsrisiko zusätzlich steigt, wenn bei den Betroffenen Gewohnheiten wie Tabak-, und Alkoholabusus bestehen. (20)

Die Ernährung hängt ebenso mit dem Entstehungsrisiko von Karzinomen des UADT zusammen. Frisches Obst und Gemüse, Olivenöl und Tee wirkt sich positiv auf die Gesundheit aus, wohingegen übermäßiger Konsum von rotem Fleisch die Entstehung von insbesondere Ösophaguskarzinomen begünstigt. (21)

Der Verzehr von sogenannten Betel-, oder Arekanüssen, welcher in Südostasien und Taiwan besonders weit verbreitet ist, birgt ebenfalls ein Risiko an Kopf Hals Karzinomen zu erkranken. Hierbei ist in erster Linie die Mundhöhle betroffen. Die schädlichen Inhaltsstoffe des Nussextraktes wirken zytotoxisch auf Schleimhautepithelzellen. (22)



Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals Karzinomen

1.1.3. Lokalisationen

Wie bereits im vorherigen Absatz angeführt, entstehen die meisten Tumore im Kopf-Hals-Bereich aus dem Plattenepithel des oberen Atmungs-, und Verdauungstraktes. Für die Lokalisation ergeben sich aus anatomischer Sicht daher folgende Ebenen (Abbildung 2):

- Mundhöhle (Lippe, vordere 2/3 Zunge, harter Gaumen, Wange, Mundboden, Zahnfleisch)
- Pharynx
 - Nasopharynx
 - Oropharynx (inklusive weicher Gaumen, Uvula, Zungenboden und Tonsillen)
 - Hypopharynx
- Larynx (inklusive Stimmapparat)

Außerdem kommen unter den Primärlokalisationen, wenn auch weitaus seltener, die Nasennebenhöhlen sowie die Speicheldrüsen vor. (2)

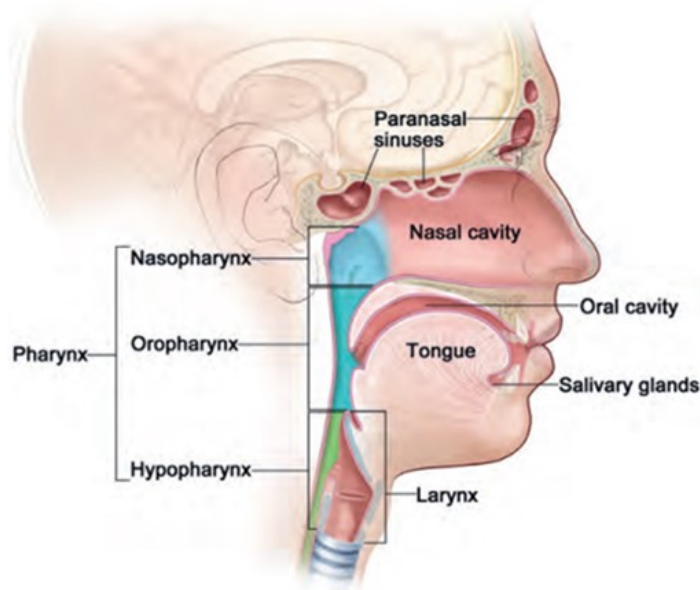


Abbildung 2: Prädilektionsstellen für Tumore im Kopf-Hals-Bereich (2)

1.1.4. Diagnostik

Zur Diagnostik der HNSSC gibt es umfassende Empfehlungen und Leitlinien zum strukturierten Vorgehen, damit eine individuell angepasste und möglichst wirksame Therapie für den Einzelfall geplant werden kann. (23) Die endgültige Sicherung der Diagnose erfolgt mittels histopathologischer Untersuchung nach Probengewinnung durch chirurgische Entfernung oder Biopsie. (23-25)

Die umfassende Diagnostik beginnt mit einer ausführlich und detailliert durchgeführten Anamnese. Darauf folgt eine körperliche Untersuchung inklusive Lokalbefund einer eventuell vorhandenen suspekten Läsion, ein präziser Lymphknotenstatus zur Konstatierung eventuell vorhandener Lymphknotenmetastasen sowie eine allgemeine systemische Untersuchung auf das Vorhandensein systemischer Anzeichen für das Vorliegen eines Krebsgeschehens im Körper sowie für eventuelle Fernmetastasen. (23) Eine klinische Untersuchung der Hirnnerven ist besonders bei nasopharyngealen Tumoren wichtig. (25)

Eine Panendoskopie des Nasen-Rachen-Raumes ist der nächste Schritt, um die Primärlokalisierung eingrenzen zu können. Wenn möglich erfolgt eine primäre Tumorbioptie zur feingeweblichen Untersuchung durch den/die PathologIn. (23, 25) Bei suspekten Lymphknoten erfolgt eine Biopsie ebendieser mittels Feinnadelpunktion. Insbesondere bei Tumoren des Oropharynx sowie der Mundhöhle ist unbedingt ein HPV Nachweis durchzuführen, welcher der Prognose dient. Studien konnten

zeigen, dass HPV assoziierte Kopf-Hals Karzinome eine bessere Überlebensrate aufweisen als nicht HPV assoziierte Fälle. (26) Als weiterführende bildgebende Verfahren stehen die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels und/oder des Halses zur Verfügung. Dies geschieht in Abhängigkeit von der gewohnten Vorgehensweise der jeweiligen Klinik. Eine Bildgebung des Thorax dient dem Ausschluss von Fernmetastasen und beinhaltet die bevorzugte Durchführung einer CT oder eines einfachen Thorax Röntgens. (23) Die Rolle der Positronen Emissions Tomographie (PET) oder der PET-CT in der Primärdiagnostik unterliegt wegen der geringen Spezifität noch genaueren Untersuchungen. Jedoch weist die PET Untersuchung eine hohe Sensitivität auf und ist daher zur Auffindung von Fernmetastasen ideal geeignet. Besonders bei fortgeschrittenen Tumorstadien (T3 und T4) sollte die Durchführung einer PET in Erwägung gezogen werden. (24, 27) Die Untersuchung des Blutbildes sowie spezifischer Serumparmeter (z.B. Leber) stellt eine weitere apparative Untersuchung dar. (25)

Abseits der bereits erwähnten Parameter stehen weitere Untersuchungsmittel zur Verfügung. Diese beinhalten die Erhebung von möglichen Einschränkungen beim Schluckvorgang, der Stimmbildung, der Atmung, des Zahnhalteapparates sowie des Ernährungsstatus. (23)

Die genannten Parameter sollten immer vollständig erhoben werden. Eine strenge Vereinheitlichung des Untersuchungsvorganges ist jedoch nicht möglich, da sich die Primärsymptomatik von Fall zu Fall unterschiedlich präsentiert. Ein besonderes Augenmerk ist daher den Präkanzerosen zu widmen.

Schleimhautveränderungen wie Leukoplakie, Erythroplakie, Papillome und submuköse Fibrose zeigen ein hohes Risiko zur Entartung in eine maligne Läsion. (5) Anders ausgedrückt geht einem HNSCC oft eine SIN (squamous intraepithelial neoplasia) voraus. (28) Laut Reibel et al. tritt dies in 1-18% der Fälle auf. (29) Wenn eine Schleimhautläsion unklarer Genese länger als zwei Wochen besteht ist eine genaue Abklärung indiziert. Im Mundraum zählen dazu konkret Schleimhautdefekte oder Ulzerationen, weiße oder rote Flecken, Zahnverlust ohne erkennbare Ursache, Schmerzen, Sprachprobleme, reduzierte Zungenmobilität, Taubheitsgefühl der Zunge, Zähne und Lippen, Blutung unbekannter Ursache, Nackenschwellung, Foetor ex ore und veränderte Zahnokklusion. (27)

Anhand der Ergebnisse und Auffälligkeiten im Rahmen der durchgeführten klinischen und weiterführenden Untersuchungen kann eine Klassifizierung der Krebserkrankung vorgenommen werden. Dazu hat sich das international anerkannte und von der Union for International Cancer Control (UICC) entwickelte Tumor-Lymphknoten-Metastasen Schema (TNM) etabliert. (30) In die Beurteilung fließen die lokale Tumorausbreitung (T), der lokoregionäre Lymphknotenbefund (N) sowie das Vorhandensein eventueller hämatogener Fernmetastasen (M) mit ein. Die Klassifikation kann durch die Angabe über das Vorhandensein eines Residualtumors (R) erweitert werden. (31) Die Einteilung nach dem Schema dient mitunter dazu, das geeignete Therapievorgehen festzulegen und lässt Rückschlüsse auf die Prognose zu. (30)

1.1.5. Therapeutisches Vorgehen

Sind alle Untersuchungen durchgeführt erfolgt eine Festlegung des Therapiezieles sowie die Planung der Therapie im interdisziplinären Tumorboard, unter anderem bestehend aus SpezialistInnen aus den Bereichen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals Nasen Ohren Heilkunde, Radiologie, Onkologie, Pathologie und Radioonkologie. (24, 27) Allgemein anerkannte Therapiemöglichkeiten in der Krebsbehandlung umfassen chirurgische, strahlentherapeutische, nuklearmedizinische, chemotherapeutische, neuere zielgerichtete (Immun-) Zytokin Therapien, sowie adjuvante (z.B. Schmerz reduzierende) und nicht zu vergessen palliative Interventionen. (32) Im Fokus der primären Therapieplanung steht dabei die Evaluierung, ob eine tumorfreie Resektion möglich ist und nach welcher Therapie postoperativ eine möglichst hohe Lebensqualität zu erwarten ist.

Abhängig vom Tumorstadium werden verschiedene Therapiemöglichkeiten angewandt. So erfolgt bei Tumoren im Frühstadium (T1, T2) entweder die chirurgische Resektion oder eine alleinige Bestrahlung des tumorösen Gewebes. (24) Bei fortgeschrittenen Tumorstadien (T3, T4) mit großer Ausdehnung des Primärtumors, unzureichenden Resektionsrändern und/oder hohem Metastasierungsgrad erfolgt nach dem operativen Eingriff in der Regel eine postoperativ adjuvante Therapie. Diese stellt in erster Linie eine Strahlen-, oder Chemotherapie beziehungsweise eine Kombination aus beiden dar. (33, 34) Vor einer geplanten Bestrahlung im Kopf-Hals Bereich ist in jedem Fall eine prätherapeutische zahnärztliche Untersuchung

wichtig, um im Rahmen einer sogenannten Herdsanierung potenzielle Entzündungsherde und Infektionsquellen zu entfernen. Orale Erkrankungen können den positiven Therapieverlauf durch bakterielle Streuung stören und das Komplikationsrisiko während der Behandlung von Krebserkrankungen erhöhen. Etwa die Entstehung von Osteoradionekrosen des Kiefers (ORNJ) kann zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes der PatientInnen führen und mit einer Verschlechterung deren Lebensqualität einhergehen. (23)

Wenn die Möglichkeit zu einem operativen Eingriff gegeben ist, stellt aus praktischer Sicht die Tumorresektion mit, wenn nötig, anschließender mikrochirurgischer Rekonstruktion das Verfahren der ersten Wahl dar. (27) Zusätzlich zur operativen Entfernung des Primärtumors kommt die chirurgische Entfernung der Halslymphknoten hinzu. Dabei wird je nach Befall der Lymphknoten mit Tumorzellen ein unterschiedlich radikales Vorgehen gewählt. Sind Lymphknotenmetastasen (cN+) nachweisbar, wird eine radikale (RND) bzw. die mittlerweile standardmäßige modifiziert radikale Neck Dissection (MRND) durchgeführt. Bei letzterer Form wird der Erhalt wichtiger anatomischer Strukturen angestrebt (35), wie etwa von Nerven (N. accessorius), Muskulatur (M. sternocleidomastoideus) und Gefäßen (V. jugularis interna). (36) Bei fehlenden klinischen Anzeichen auf Lymphknotenmetastasen (cN0) wird dennoch nicht gänzlich auf eine Neck Dissection verzichtet, da auch in diesem Fall bereits Mikrometastasen vorliegen können. Da bei einer RND bzw. einer MRND die Nachteile den Nutzen für die PatientInnen übersteigen würden, kann man in solchen Fällen auf die selektive Neck Dissection (SND) zurückgreifen. Erleichternd kommt hinzu, dass je nach Lokalisation des Primärtumors ein spezifischer Befall von Lymphknoten beobachtet werden konnte, sodass eine Resektion im „Level“ Schema im Rahmen der SND gute Erfolge zeigen konnte. (37)

Demnach geht der operative Eingriff, bestehend aus der Entfernung von teils aggressiven und ausgedehnten Tumoren, mit einer Entfernung von Halslymphknoten einher, wodurch große funktionelle und ästhetische Defekte entstehen. Um wesentliche Vitalfunktionen wiederherzustellen und den prämorbidem Zustand der PatientInnen zu erreichen, stellt die Durchführung von Rekonstruktionen mittels mikrovasculärer Transplantate einen wesentlichen Pfeiler der Therapiemöglichkeiten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dar. (38)

1.2. Chirurgische Therapie durch mikrovaskuläre Rekonstruktion

Das primäre Ziel der chirurgischen Therapie von Tumorerkrankungen besteht darin, das entartete Gewebe im Gesunden zu entfernen und eine sogenannte R0 Resektion zu erreichen. Das dient in erster Linie dazu, dass kein Residualtumor mehr vorliegt und eine bessere Prognose bezüglich der Überlebensrate gestellt werden kann. Eine Distanz von 5mm oder mehr zwischen Tumorrand und Resektionslinie gilt dabei als sicherer Abstand. (39) Dabei entsteht einerseits durch die Ausbreitung des Tumors und die direkte Zerstörung anliegenden Gewebes, andererseits durch die chirurgische Entfernung sowohl von beschädigtem als auch von gesundem Gewebe oft ein ausgeprägter Defekt. Besonders im Kopf-Hals Bereich liegt eine Vielzahl anatomisch und funktionell bedeutsamer Strukturen eng aneinander, wodurch eine möglichst dem Ursprungszustand entsprechende Wiederherstellung dieser Strukturen notwendig ist.

Um dies zu erreichen erfolgt eine Rekonstruktion des entstandenen Defektes mittels mikrochirurgischer Techniken durch Übertragung von Gewebe einer ausgewählten Spenderregion auf die zu rekonstruierende Empfängerregion. Handelt es sich dabei um Gewebe dessen eigenes Gefäßsystem an jenes der Spenderregion angeschlossen wird (Anastomosierung) spricht man von sogenannten mikrovaskulären Transplantaten (engl.= flaps). (40)

In der modernen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie bedient man sich heute verschiedener Spenderstellen des Körpers zur Wiederherstellung der funktionellen und ästhetischen Integrität des Kopf-Hals Bereiches. Die Auswahl erfolgt entsprechend der Tumorausdehnung, der zu erwartenden Defektgröße, der zu ersetzenden Gewebe und der funktionellen und ästhetischen Aspekte, jedoch in Abhängigkeit von individuellen Gesichtspunkten und Besonderheiten der einzelnen PatientInnen wie Komorbiditäten (bspw. periphere Gefäßerkrankungen und kardiopulmonale Erkrankungen). (40)

Die für diese Arbeit relevanten Entnahmestellen für die mikrovaskuläre Rekonstruktion, welche bei den StudienteilnehmerInnen angewandt wurden, sind Scapula, Beckenkamm, Radius, Femur und der anterolaterale Oberschenkel.

1.2.1. Mikrovaskuläres Scapula Transplantat

Nach ersten Untersuchungen in den späten 1970er Jahren (41) wurde die Scapula Region 1980 erstmals von Dos Santos et al. als mögliche Entnahmestelle für ein lipokutanes Transplantat beschrieben. (42) Genährt durch einen Ast der Arteria circumflexa scapulae und begleitet von zwei Komitansvenen (43) wurde diese Körperregion bald als adäquate Entnahmestelle zur Deckung von Weichgewebsdefekten angesehen. Aufgrund der strukturellen und farblichen Ähnlichkeit zur Gesichtshaut ist diese Spenderstelle vor allem für die Rekonstruktion extraoraler Defekte ideal. (44) In Form eines osteokutanen mikrovaskulären Transplantates kann auch die Rekonstruktion des Kiefers erfolgen, wobei sich der dünne Knochen des Schulterblattes besonders für maxilläre Rekonstruktionen wie die des harten Gaumens eignet. Ein weiterer Vorteil besteht in der Länge und dem großen Durchmesser des Gefäßstiels. Die Möglichkeit der gleichzeitigen Bildung eines mikrovaskulären Latissimus dorsi Transplantates, das an derselben Quellarterie gestielt bleiben kann, erweitert zusätzlich das Indikationsspektrum. Einer der größten Nachteile ist jedoch der notwendigen intraoperativen Umlagerung der PatientInnen geschuldet. Da Tumoresektionen im Kopf-Hals Bereich zugunsten des optimalen Zugangs eine andere Position erfordern als die scapuläre Gewebeentnahme, können diese beiden Schritte nicht zeitgleich durchgeführt werden, wodurch eine längere Operationsdauer resultiert. (43)

1.2.2. Mikrovaskuläres Radialis Transplantat

Der radiale Vorderarm fand 1978 erstmals in China als fasziokutanes mikrovaskuläres Transplantat, gestielt an der A. radialis, seine Anwendung. (43) Drei Jahre später wurde er erstmals von Yang et al in der Literatur erwähnt. (45)

Aufgrund diverser Vorteile wie seiner dünnen Beschaffenheit, der leichten Hebung und der konstanten Anatomie sowie dem langen und kaliberstarken Gefäßstiel ist diese Methode für Rekonstruktionen im Kopf-Hals Bereich von großem Wert. (46, 47) Aufgrund der guten Verformbarkeit stellt er eine ideale Möglichkeit zur Deckung intraoraler Weichgewebsdefekte dar und wird üblicherweise für Rekonstruktionen in der Mundhöhle angewandt. (48) Die mögliche simultane Tumoresektion und mikrovaskuläre Transplantatbildung ist zeitsparend und der lange Gefäßstiel erleichtert

die Anastomosierung, weswegen der Eingriff auch für weniger routinierte Operateu-
rInnen gut geeignet ist. (43)

Da im Rahmen des chirurgischen Vorgehens die A. radialis immer vollständig durch-
trennt wird, muss zur Vermeidung einer Ischämie präoperativ die Durchgängigkeit
der A. ulnaris mittels des Allen Tests oder einer Angiographie geprüft werden. Nur
so ist eine optimale Blutversorgung der Entnahmeregion gewährleistet. Zu den
Nachteilen zählen die oftmals problematische Wundheilung der Spenderregion auf-
grund von Sehnenexpositionen, was in weiterer Folge auch das ästhetische Er-
scheinungsbild dieser Körperregion stört. (43) Auch Ödembildung, verringerte Mus-
kelkraft und eingeschränktes Streckungsvermögen der oberen Extremität stellen
mögliche Komplikationen dar. (49)

1.2.3. Mikrovaskuläres Beckenkamm Transplantat

1979 wurde von Taylor et al. und Sanders und Mayou die erste mikrovaskuläre Re-
konstruktion unter Verwendung der Arteria circumflexa ilium profunda, einem Ge-
fäßast der Arteria iliaca externa, als Gefäßstiel durchgeführt. (50, 51) Seit diesen
ersten Publikationen hat sich der Beckenkamm aufgrund seiner anatomischen Form
und der enormen Knochendichte als ideale Spenderregion für Rekonstruktionen
des Unterkiefers erwiesen. Reicht der Defekt bis an die Hälfte des gesamten Unter-
kiefers heran, gilt die Wiederherstellung dessen Kontinuität mittels Beckenkamm bis
heute als Methode der Wahl. (43) Die hohe Knochendichte ermöglicht sowohl nach
einer Defektrekonstruktion nach Tumorentfernung als auch bei stark atrophierten
Kiefern nach Abschluss des entsprechenden Heilungsverlaufes das problemlose
Inserieren von Dentalimplantaten. Somit kann für die PatientInnen eine optimale
Wiederherstellung der Kaufunktion erreicht werden. (52, 53)

Da die Versorgung der über dem Beckenkamm liegenden Haut durch Äste der A.
circumflexa ilium profunda sichergestellt ist, kann zur Deckung extra-, und intraora-
ler Defekte eine Bildung von osteomyokutanen mikrovaskulären Transplantaten er-
folgen. Diese sind jedoch häufig zu sperrig und bergen das Risiko einer unzuverläs-
sigen Hautperfusion durch Knicken oder Kompression der feinen myokutanen Ge-
fäßäste. Eine Alternative zur intraoralen Defektdeckung bieten flexible Muskeln wie
der M. obliquus internus, dessen sekundäre Atrophie zur Entstehung eines straffen

Restgewebes, ähnlich der befestigten Gingiva, führt und eine gute Hygiene und Belastbarkeit etwaiger inserierter Zahnimplantate bedeutet. (43)

Der limitierende Faktor dieser Rekonstruktionsart ist die begrenzte Länge des Gefäßstieles von nur sieben Zentimetern, was die Anastomosierung vor allem nach einer RND oft erschwert. (43)

1.2.4. Mikrovaskuläres Anterolaterales Oberschenkeltransplantat

Der anterolaterale Oberschenkel (anterolateral thigh = ALT) hat sich seit seiner erstmaligen Beschreibung von Song et al. im Jahr 1984 (54) zu einer der bevorzugten Spenderstellen für die Rekonstruktion von Weichgewebe entwickelt, insbesondere im Kopf- und Halsbereich. (43, 55) Versorgt von Perforans Gefäßen des absteigenden Astes der Arteria circumflexa femoris lateralis besteht eine erhebliche anatomische Variation der Gefäße bezogen auf deren Verlauf, Lokalisation oder deren mögliches Abhanden Sein. Dies erfordert einerseits Erfahrung, andererseits die genaue Kenntnis über die möglichen Varianten. Am ALT ergibt sich eine Reihe von Möglichkeiten in seiner Beschaffenheit und daher besteht ein großes Indikationsspektrum unter möglicher Einbeziehung von Teilen der umgebenden Muskulatur (M. vastus lateralis) und des Beckenkammes. (43)

Insbesondere die Deckung zusammengesetzter und ausgedehnter Defekte ist möglich, da der ALT eine Länge bis zu 25cm und eine Breite bis zu 18cm aufweisen kann. (56) Da der ALT für die intraorale Defektdeckung oft zu dick ist, kann in solchen Fällen durch Entfernen von Fett- und Muskelgewebe eine geringere Schichtdicke erzielt werden. (43) Eine zusätzliche Deepithelialisierung des ausgedünnten Gewebes generiert eine der oralen Mukosa sehr ähnlichen Oberfläche. (57)

Auch wenn seltene Komplikationen wie Parästhesien, Kompartmentsyndrom und partielle Muskelnekrosen beschrieben werden (58) weist der ALT eine Verlustrate von nur 2% auf und wird mit einer Erfolgsrate von über 95% (59) heute als Methode der Wahl zur Rekonstruktion großer Weichgewebsdefekte angewandt. (48)

1.2.5. Mikrovaskuläres Femur Transplantat

Die mögliche Verwendung der medialen Region des Femurkondylus zur mikrochirurgischen Defektrekonstruktion wurde bereits in den 1980er Jahren von Hong et

al. beschrieben. (60) 1994 verwendeten Kobayashi et al. diese Spenderregion erstmals zur Rekonstruktion der Orbita. (61) Genährt von der A. genus descendens, einem Ast der A. femoralis, deren anatomische Varianz Herausforderungen birgt, wird diese Rekonstruktionsart im Kopf-Hals Bereich mittlerweile meist zur Rekonstruktion von Maxilla und Mandibula herangezogen. Besonders kleine Defektdeckungen von rund 3cm können durch die Anwendung dieser Methodik präzise erfolgen, da die Biegsamkeit des Femurs eine Formadaptation erlaubt. Der größte Vorteil besteht darin, dass der knöcherne Anteil des mikrovaskulären Transplantates mit vaskularisiertem Periost bedeckt ist, was die Knochenregeneration begünstigt und somit von entscheidender Bedeutung für den Erfolg des Eingriffes ist. (62) Gaggl et al. führten Rekonstruktionen des Processus alveolaris durch, in welchen sechs Monate später Dentalimplantate mit gutem Langzeiterfolg inseriert werden konnten. (63, 64) Für die chirurgische Therapie von komplexen Osteoradionekrosen ist diese Spenderregion ebenfalls geeignet, da die verbesserte Knochenheilung bei Eingriffen dieser Art besonders wichtig ist. (65) Wie bei jedem operativen Eingriff besteht auch hier das Risiko für Komplikationen wie Hämatome, Narbenbildung, Abszesse oder Frakturen. (66) Eine Knochenentnahme von über 7cm kann mit hoher Wahrscheinlichkeit zu iatrogenen Frakturen des Femurs führen. (67) Im Allgemeinen wird in der Literatur jedoch eine geringe Komplikationsrate beschrieben. Einige Studien geben sogar eine Erfolgsrate von 100% mit keinen Bewegungseinschränkungen im Vergleich zum präoperativen Zustand an. (68)

1.3. Nachsorge

Postoperativ ist es vor allem für den Erfolg des chirurgischen Eingriffes notwendig, das Transplantat regelmäßig zu kontrollieren, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und das Verlustrisiko zu minimieren. Daher erfolgt in den ersten 24 Stunden nach Rekonstruktion zunächst alle 15-60 Minuten eine Kontrolle der mikrovaskulären Transplantate auf Farbe, Turgor, Kapillarfüllung und Durchblutung. Nach etwa fünf Tagen ist das Verlustrisiko bereits deutlich geringer. (40, 69) Zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen zählen Wundheilungsstörungen in Form von Dehiszenzen oder Infektionen, Ischämie und im schlimmsten Fall Nekrose mit einhergehendem Gewebsverlust. (40), was primär auf die missglückte Anasto-

mosierung zurückzuführen ist. (70) Dennoch ist die mikrochirurgische Rekonstruktion mit einer Erfolgsrate von über 90% ein wichtiger Bestandteil der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, ohne deren Anwendung die Tumorchirurgie im fazialen Bereich nicht den vollen Erfolg erzielen kann. (43)

Nach abgeschlossener respektive vorläufig abgeschlossener Primärtherapie erfolgt die Tumornachsorge in Form von planmäßigen Kontrolluntersuchungen. Das Hauptziel des Follow Up besteht darin, Rezidive, Zweitkarzinome und Fernmetastasen auszuschließen bzw. diese frühzeitig zu erkennen um schnellstmöglich eine erneute Therapie einleiten zu können. (71) Wesentlicher Bestandteil dieser Untersuchungen ist einerseits die sorgfältige Anamneseerhebung, andererseits auch die umfangreiche klinische Untersuchung bestehend aus genauer Inspektion und Palpation betroffener anatomischer Bereiche des Kopfes und Halses. Diese kann fallweise durch endoskopische und sonographische Untersuchungen ergänzt werden. Auch andere bildgebende Verfahren wie CT, MRT oder PET/CT sind ein wesentlicher Bestandteil der Verlaufskontrollen und sollten ungefähr drei Monate nach Abschluss der Primärtherapie erstmals Anwendung finden. (71) Im Follow Up ist es durchaus sinnvoll sich den Vorteilen des PET/CT zu bedienen, da durch dieses Verfahren die Identifikation von Rezidiven, Metastasen und Sekundärkarzinomen besonders präzise erfolgen kann. (72) Da in den ersten beiden Jahren nach Primärtherapie die Rezidivrate mit einem Prozentsatz von etwa 70% besonders hoch ist, empfiehlt es sich in dieser Zeit engmaschigere Kontrollen einzuhalten. (73) Die Frequenz der Wiederbestellung der PatientInnen variiert je nach Klinik und wird dementsprechend individuell festgelegt. (74) Die empfohlenen Zeitabstände in der Nachsorge der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Graz sind folgender Tabelle zu entnehmen. (Tabelle 1)

ZEITLICHER VERLAUF	KONTROLLEN
Jahr 1	Monatlich
Jahr 2	Alle 3 Monate
Jahr 3 - 5	Alle 6 Monate
Ab Jahr 5	Jährlich

Tabelle 1: Recallintervalle in der Tumornachsorge

Ein wesentlicher Parameter um auf den Erfolg der Therapie rückschließen zu können, ist die persönlich wahrgenommene Lebensqualität seitens der PatientInnen. (75) Diese umfasst eine subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes (76) auf körperlicher, psychischer, emotionaler und psychosozialer Ebene. (77) Kopf Hals Tumore und deren Therapie führen oft zu Beeinträchtigung alltäglicher Funktionen und Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes sowie der inneren Wahrnehmung über die eigene Person und ihr Umfeld. (78)

Um eine möglichst hohe Einschätzung der Lebensqualität seitens der PatientInnen erzielen zu können, steht das Wiedererlangen gewohnter Körperfunktionen wie problemloses und unbeschwertes Schlucken, Sprechen oder Kauen vor allem bei PatientInnen, die sich schon längere Zeit im Follow Up befinden, im Fokus. (74)

Besonders Gedanken über das äußere Erscheinungsbild treten immer mehr in den Vordergrund. Ein wesentlicher Punkt ist dabei die Sorge über unzureichende Zahn-, und Mundgesundheit, verknüpft mit ästhetischer Einschränkung und sozialer Ausgrenzung. (79) Eine zahnärztliche prothetische Versorgung zur Wiederherstellung der Kaufunktion, Phonetik und Ästhetik sollte daher jedenfalls erfolgen. (27)

Auch die psychologische Betreuung und die Unterstützung bei der Wiedereingliederung in den privaten und beruflichen Alltag wie auch in das soziale und familiäre Umfeld im Rahmen der Nachsorge ist für den erfolgreichen Verlauf der Behandlung von Bedeutung. (80)

Dies impliziert die Relevanz des multidisziplinären Behandlungsteams auch in der Nachsorge. Dazu zählen vor allem ZahnärztInnen, LogopädInnen und PsychologInnen. (74)

1.4. Lebensqualität

„Never try to define quality of life“ – Versuche niemals Lebensqualität zu definieren, lautet ein Zitat von Karl Popper, das in einem Gespräch mit Hans Troidl im Jahre 1988 gefallen sein soll, (81) und verdeutlicht die Schwierigkeit den Begriff Lebensqualität (englisch = Quality of Life = QoL) zu fassen. Verschiedene Fachdisziplinen haben unterschiedliche Auffassungen von QoL. So kommt es dazu, dass Philosophen, Wirtschaftsökonomen, Politiker, Soziologen und auch Angehörige medizinischer Berufe diesen Begriff unterschiedlich verstehen. Manche setzen sogar die

Begriffe Lebensstandard mit Lebensqualität gleich und lassen den sozioökonomischen Status mit subjektivem Wohlbefinden verschmelzen. (82) Glück, Lebenszufriedenheit, Gesundheit und Wohlbefinden werden oft in einem Atemzug genannt, wenn von QoL gesprochen wird, was eine Abgrenzung von diesen Konstrukten erschwert. (83) Nichtsdestotrotz ist eine Erklärung des Begriffes Lebensqualität mit all seinen Facetten nötig, um eine einheitliche Definitionsbasis zu schaffen und die Möglichkeit für vergleichbare Ergebnisse ähnlicher wissenschaftlicher Arbeiten erzielen zu können.

Die WHO definiert Gesundheit als „Zustand völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens“. Frei von Krankheit bedeutet daher nicht automatisch gesund zu sein. QoL ist ein multidimensionales Produkt aus physischen, psychischen und sozialen Komponenten und zeigt somit Parallelen zum Gesundheitsbegriff der WHO. (84) Der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (=health related quality of life = HRQoL) zielt in weiterer Folge darauf ab, die eben genannten Komponenten als Parameter nach einer erfolgten medizinischen Behandlung (wie bspw. einer Operation) zu beurteilen. Für viele PatientInnen steht nicht die alleinige Verlängerung der Lebenszeit im Vordergrund, sondern auch die Fähigkeit, ihr Leben erfüllt weiterführen zu können. Im Fokus steht oft die Angst, nicht mehr in ein gewohntes Leben zurückfinden zu können, aufgrund von Einschränkungen in Ästhetik und körperlicher Funktion und die damit verbundene gesellschaftliche Ausgrenzung. Insbesondere der Kopf-Hals-Bereich gilt als sensibles Gebiet, wo operative Eingriffe gravide Einschränkungen bedeuten können. (85) Das vornehmste Ziel sollte daher sein, PatientInnen nach einer therapeutischen Intervention in allen Bereichen des Lebens ein möglichst unlimitiertes Wohlbefinden zu ermöglichen. Im Sinne des biopsychosozialen Modelles, das einen Zusammenhang zwischen Krankheit, Körper, Geist und sozialer Interaktion darstellt (86), bezieht die HRQoL die Aspekte des von der WHO definierten Gesundheitsbegriffes mit ein. Eine in Einklang mit der WHO Gesundheitsdefinition stehende Begriffsbestimmung der HRQoL ist „wie gut eine Person im Leben funktioniert anhand des wahrgenommenen Wohlbefindens in körperlichen, geistigen und sozialen Bereichen der Gesundheit.“ (87, 88)

In den letzten Jahrzehnten konnte beobachtet werden, dass die HRQoL als Beurteilungsparameter in der evidenzbasierten Medizin zunehmend an Bedeutung ge-

wonnen hat. Dies wird auf Literaturdatenbanken wie PubMed deutlich, wo ein starker Anstieg von Publikationen, die sich mit HRQoL beschäftigen, verzeichnet ist. (PubMed Timeline 1961-2020)

Um das Befinden der PatientInnen zur Verlaufsbeobachtung und Therapieevaluation beurteilen zu können, bedarf es angemessener Messinstrumente in Form von Fragebögen. (83) Zu den bekanntesten verwendeten Messinstrumenten zählen neben dem SF-36 (Short Form 36) und dem UW-QOL (University of Washington Quality of Life Questionnaire) (89), die von der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) entwickelten Fragebögen, welche derzeit als Goldstandard gelten und in dieser Arbeit herangezogen wurden. (85)

1.4.1. Messung der Lebensqualität

Bereits seit den frühen 1970er Jahren stand es im Mittelpunkt der Krebsforschung, die Konsequenz von therapeutischen Interventionen auf die Lebensqualität abzuleiten, jedoch fehlte es zu Beginn an adäquaten Messinstrumenten. In den darauffolgenden Jahren kam es zur Entwicklung verschiedener international validierter und standardisierter Lebensqualitätsfragebögen, welche die Multidimensionalität des Begriffes Lebensqualität berücksichtigen. (81)

Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) legte einen maßgeblichen Meilenstein in der Lebensqualitätsforschung. Sie wurde 1962 als internationale, gemeinnützige Organisation in Belgien gegründet. Die primäre Zielsetzung lag darin, die Krebsforschung in Europa anzuregen, zu koordinieren und vor allem zu fördern. Dadurch sollte die Behandlung von Krebserkrankungen verbessert und vor allem das therapeutische Outcome hinsichtlich der Steigerung der Lebensqualität gewährleistet werden.

1980 kam es zur Gründung der Quality of Life Group um die Lebensqualität von TumorpatientInnen zu bewerten, was die Entwicklung von verschiedenen Messinstrumenten in Form von Fragebögen zur Folge hatte. Seit deren Gründung nahmen mehr als 80 000 PatientInnen an von der EORTC ausgeführten Studien teil, was die Größe und Wichtigkeit dieser Organisation unterstreicht. (77, 78)

Zu den entwickelten Fragebögen zählen beispielsweise der „EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30“ (EORTC QLQ-C30) und dessen Zusatzmodule wie der „EORTC Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35“ (EORTC QLQ-H&N35) bzw. dessen Update, der EORTC QLQ-H&N43.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein sogenannter Kernfragebogen, der nach mehreren Jahren der Entwicklung seit 1993 in Verwendung ist und vielfach auf Validität und Zuverlässigkeit geprüft wurde. Der Kernfragebogen wird als Grundlage zur Erfassung der Lebensqualität von TumorpatientInnen verstanden und kann durch verschiedene tumorspezifische Zusatzmodule ergänzt werden, die speziell auf PatientInnen mit Kopf-Hals Tumoren ausgelegt sind. Die Kombination von Kernfragebogen und Zusatzmodulen ermöglicht eine detaillierte Erfassung von krebsspezifischen Informationen. (90) Dadurch werden Aspekte der Lebensqualität abgedeckt, die im Kernfragebogen nicht oder nicht ausreichend behandelt werden, aber für Tumor-Subgruppen sehr wohl bedeutsam sind. Lange Zeit stellte dieses zusätzliche Messinstrument der in den frühen 1990er Jahren entwickelte und weit verbreitete EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen dar, der in weltweiten Studien vielfach angewandt wurde. (91-93) In den letzten Jahrzehnten haben sich die Therapieansätze von Krebserkrankungen weiterentwickelt und somit beschloss die EORTC den H&N35 zu überarbeiten und zu aktualisieren. 2018 wurde schließlich die Evaluierung des EORTC QLQ-H&N43 mit Beendigung der letzten Entwicklungsphase (Phase IV) abgeschlossen. Dieser geht gemäß der Behandlungsstrategien auf therapierelevante Symptome ein. (94)

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Rekrutierung

Die PatientInnen wurden im Zuge der Tumornachsorge an der Klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität rekrutiert. Die Studie wurde entsprechend den Prinzipien of Good Clinical Practice und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor Beginn der Studiendurchführung eingeholt (EK-Nummer: 31-119 ex 18/19).

Die TeilnehmerInnen besuchten im Rahmen der Nachsorge in regelmäßigen Zeitabständen die Ambulanz der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Graz. Nachsorgen finden im ersten Jahr jeden Monat, danach alle drei, sechs oder zwölf Monate nach dem Eingriff statt (Tabelle 1). Die Befragung der StudienteilnehmerInnen erfolgte zwischen Dezember 2018 und Dezember 2019 einmalig an einem der oben genannten Zeitpunkte nach dem operativen Eingriff. Die Studie wurde als offene monozentrische unkontrollierte Fragebogenstudie durchgeführt.

2.2. Datenerhebung

Den PatientInnen wurden im Warteraum der kieferchirurgischen Ambulanz zwei Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität vorgelegt, die sie eigenständig ausfüllen sollten und ungefähr 20 Minuten in Anspruch nahm. Die Fragebögen wurden retourniert und an einem sicheren Ort versperrt aufbewahrt und streng vertraulich behandelt. Es erfolgte mittels Medocs eine Zuordnung zu den verschiedenen Rekonstruktionsarten Scapula, Beckenkamm, Radius, ALT und Femur und die Erhebung der Zeitspanne seit der Operation. Auch Tumorart und Tumorstadium wurden erhoben. Außerdem wurden die adjuvanten Therapien wie Chemotherapie und Radiotherapie sowie die Risikofaktoren Alkohol- und Tabakkonsum, welche die PatientInnen anamnestisch angaben, eruiert. Alle TeilnehmerInnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert und pseudonymisiert, was keine Rückverfolgung der Identifikation mehr zuließ. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten.

2.2.1. Einschlusskriterien

- PatientIn nach Tumorentfernung und mikrochirurgischer Deckung
- Alter >18 Jahre
- Primärtumor
- Behandlung an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Graz

2.2.2. Ausschlusskriterien

- Alter <18 Jahre
- Rezidiv mit vorangegangener mikrochirurgischer Rekonstruktion
- Zweitkarzinom im Kopf-Hals Bereich

2.3. Haupt- und Nebenzielgrößen

Hauptzielgröße ist die Lebensqualität je nach Rekonstruktionsart an einem zufällig gewählten Zeitpunkt nach Tumorsektion und mikrochirurgischer Rekonstruktion. Nebenzielgrößen sind Unterschiede in der Lebensqualität nach Geschlecht, Alter vergangenem Zeitraum seit dem Eingriff, Tumorstadium und adjuvanten Therapien.

2.4. Hypothese und Ziele

Die Hypothese besteht darin, dass eine der Rekonstruktionsarten bei PatientInnen mit Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich eine bessere Erfolgsrate im Vergleich zu einer anderen Rekonstruktionsart hinsichtlich der Lebensqualität liefert. Ziel war es, einen Eindruck darüber zu erhalten ob bzw. inwiefern die verschiedenen Transplantatarten, die zur Deckung und Rekonstruktion bei Tumoroperationen insbesondere im Kopf-Hals Bereich angewandt werden, die Lebensqualität beeinflussen.

2.5. EORTC Fragebögen

2.5.1. EORTC QLQ-C30

Der Kernfragebogen QLQ-C30 erfasst drei wesentliche Säulen der Lebensqualität: die psychische, die physische und die soziale Komponente. (81) Der Fragebogen

beinhaltet eine Vielzahl an Fragen, die auf die Komplexität und die vielen Dimensionen der Lebensqualität hinweisen.

Aktuell liegt die dritte Version des EORTC QLQ-C30 vor, die als Standardversion gilt und auch im Rahmen dieser Studie verwendet wurde. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen wobei zur Beantwortung der Fragen 1 bis 28 die Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“ zur Verfügung stehen. Für die beiden letzten Fragen stehen Antwortmöglichkeiten auf einer Skala von 1 bis 7, die von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht, zur Verfügung. Um den Fragebogen in einfacherer Form auswerten zu können werden die einzelnen Fragen in Gruppen, die als „Skalen“ bezeichnet werden, eingeteilt. (91)

Skalen:

- 5 Funktionsskalen
 - Körperliche Funktion:
Inwieweit beeinflusst die Erkrankung die Ausübung alltäglicher Aktivitäten wie z.B. Einkäufe erledigen, anziehen und spazieren?
 - Berufliche Tätigkeit:
Führt die Erkrankung bzw. deren Therapie zu Einschränkungen tagtäglicher Beschäftigungen wie z.B. Ausübung von Hobbys oder Beruf?
 - Kognitive Leistung:
Erschwert die Erkrankung bzw. deren Therapie die geistige und intellektuelle Aufmerksamkeit wie z.B. erschwerte Erinnerung oder Konzentration auf Lesen und Fernsehen?
 - Emotionalität:
Beeinflusst die Erkrankung oder deren Therapie das emotionale Empfinden und löst es Gefühle aus wie z.B. Anspannung, Sorgen und Niedergeschlagenheit?
 - Soziale Integrität:
Beeinträchtigt die Erkrankung den Kontakt mit anderen Menschen wie z.B. familiäre Beziehungen oder Unternehmungen und Zusammensein mit Anderen?
- 3 Symptomskalen
 - Müdigkeit und Erschöpfung

Bewirkt die Krankheit ein gesteigertes Mattheitsgefühl oder ein gesteigertes Bedürfnis nach Ruhe?

- Schmerzen

Wird das alltägliche Leben durch von der Erkrankung bzw. deren Therapie hervorgerufene Schmerzen beeinträchtigt?

- Übelkeit und Erbrechen

Löste die Therapie Brechreiz oder ähnliches aus?

- Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensqualität

Hierbei geht es um eine generelle und subjektive Bewertung der Gesundheitssituation und der Lebenszufriedenheit.

- 6 Skalen in Form von Einzelfragen zu spezifischen Symptomen

- Atemnot
- Appetitlosigkeit
- Schlafstörungen
- Obstipation
- Diarrhoe
- Finanzielle Probleme

Die genaue Auflistung der einzelnen Skalen und deren zugeordnete Fragen aus dem EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist in Tabelle 2 ersichtlich.

Bei der Auswertung der einzelnen Skalen ergibt sich ein Wert von 0 bis 100. Ein hoher Wert der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität“ repräsentiert ein hohes Maß an empfundener Lebensqualität. Bei den Funktionsskalen bedeutet ebenso ein hoher Score ein hohes Level an Funktion und Leistung. Bei den Symptomskalen bzw. bei den Einzelfragen zu Symptomen verhält es sich genau umgekehrt, sodass ein hoher Wert ein hohes Level an Symptomen und Beschwerden impliziert und somit mit einer niedrigeren Lebensqualität einhergeht. (90)

SKALEN	FRAGENANZAHL	FRAGENNUMMER
<i>Funktionsskalen</i>		
Körperliche Funktion	5	1 - 5
Berufliche Funktion	2	6, 7
Kognitive Leistung	2	20, 25
Emotionalität	4	21 - 24
Soziale Integrität	2	26, 27
<i>Symptomskalen</i>		
Müdigkeit und Erschöpfung	3	10, 12, 18
Schmerzen	2	9, 19
Übelkeit und Erbrechen	2	14, 15
<i>Einzelfragen zu Symptomen</i>		
Atemnot	1	8
Schlaflosigkeit	1	11
Appetitlosigkeit	1	13
Obstipation	1	16
Diarrhoe	1	17
Finanzielle Probleme	1	28
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität</i>		
Allgemein	2	29, 30

Tabelle 2: EORTC QLQ-C30

2.5.2. EORTC QLQ-H&N43

Der EORTC QLQ-H&N43 setzt sich aus 43 Fragen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten mit den Optionen „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“ zusammen. Dieses Antwortformat wird auch als 4 Punkt Likert Skala bezeichnet. Bei der Auswertung werden wie bei dem QLQ-C30 Fragebogen wiederum Fragengruppen in Form von Skalen gebildet, wobei sich in weiterer Folge wieder Skalenwerte von 0 bis 100 ergeben. Auch hier korreliert wie bei den Symptomskalen des QLQ-C30 ein hoher Wert mit einem hohen Maß an Symptomatik und mit einer niedrigeren Lebensqualität. Die insgesamt 19 Symptomskalen des H&N43 ergeben sich aus 12 Skalen die sich aus mehreren Fragen zusammensetzen (sogenannte multi item scales) und aus 7 Einzelfragen (single item scales). (Siehe Tabelle 2)

Verglichen mit der vorrausgehenden Version beinhaltet der H&N43 zusätzliche Fragen, die speziell auf Nebenwirkungen der neueren Behandlungsstrategien von Krebserkrankungen eingehen. Darunter fallen beispielsweise Hautprobleme, Schulterprobleme oder neurologische Nebenwirkungen. (94)

SYMPTOMSKALEN/FRAGEN	FRAGENANZAHL	FRAGENNUMMER
<i>Multi item scales</i>		
Ängste	2	69, 70
Hautprobleme	3	65 - 67
Körperwahrnehmung	3	48 - 50
Mundtrockenheit	2	42, 43
Probleme beim Essen	4	51 - 54
Schluckprobleme	4	35 - 38
Schmerzen im Kopf Hals Bereich	4	31 - 34
Schulterprobleme	2	62, 63
Sexuelle Probleme	2	60, 61
Sinneseinschränkungen	2	44, 45
Sprachprobleme	5	47, 55 - 58
Zahnprobleme	3	39, 40, 73
<i>Single item scales</i>		
Gewichtsverlust	1	68
Halsschwellung	1	64
Husten	1	46
Mundöffnungseinschränkungen	1	41
Neurologische Auffälligkeiten	1	72
Sozialer Kontakt	1	59
Wundheilungsstörung	1	71

Tabelle 3: EORTC QLQ-H&N43

2.5.3. Statistische Auswertung der EORTC Fragebögen

Gemäß dem EORTC Scoring Manual (95) besteht der erste Schritt der statistischen Auswertung darin, einen Mittelwert aus allen gegebenen Antworten pro Skala zu erheben. Diesen Wert bezeichnet die EORTC als Rohwert (Raw Score). Dazu werden zunächst die erreichten Punkte der Antworten aus den Fragen innerhalb einer Skala addiert und anschließend durch die Gesamtzahl der Fragen dieser Skala dividiert. Bei den Einzelfragen ist jeweils die Punktezahl der gegebenen Antwort gleichzeitig der Raw Score.

$$RS = (I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n) / n$$

Formel 1: Berechnung des Raw Scores

Nun erfolgt mittels Lineartransformation eine Umwandlung und Standardisierung dieser Durchschnittswerte, um eine vergleichbare Skala mit Werten von 0-100 zu

erhalten. Dies dient der besseren Veranschaulichung der Werte. Auf dieser transformierten Skala repräsentiert bei den Funktionsskalen ein hoher Wert (näher bei 100) ein höheres bzw. besseres Funktionslevel. Auch bei der Skala Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität bedeuten hohe Werte eine hohe Einschätzung der Lebensqualität. Bei den Symptomskalen verhält es sich genau umgekehrt und hohe Werte drücken hier ein hohes bzw. schlechtes Symptomlevel aus.

Für die Funktionsskalen wird daher folgende Formel verwendet:

$$S = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

S...Score

RS...Raw Score

Range...RS_{max} - RS_{min}

Formel 2: Berechnung transformierter Linearskalenwert: Funktionsskalen

Unter „Range“ wird die Differenz zwischen dem maximal und dem minimal möglichen Wert des Raw Score verstanden. Bei den meisten Fragen ergibt sich eine Range von 3, da Antworten auf einer Skala von 1 bis 4 gegeben werden können. Aus den Fragen der Rubrik „Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität“ resultieren Werte von 1 bis 7, woraus sich eine Range von 6 ergibt.

Für die Symptomskalen und die Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität“ ergibt sich:

$$S = \left\{ \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

S...Score

RS...Raw Score

Range...RS_{max} - RS_{min}

Formel 3: Berechnung transformierter Linearskalenwert: Symptomskalen

Eine Umpolung der Funktionsskalen muss deshalb erfolgen, weil die Fragen zur Funktion im QLQ-C30 so formuliert sind, dass je höher die Punkteanzahl im Raw Score, die Einschränkung in der Funktion umso schwerwiegender ist. Aus Gründen

der Vergleichbarkeit soll die transformierte Linearskala jedoch bei höheren Punktzahlen (näher bei 100) ein besseres Funktionslevel und höhere Lebensqualität anzeigen, was nach der Umpolung der Fall ist. Bei den Symptomskalen sollen jedoch niedrige Werte (näher bei 0) ein besseres Symptomlevel mit geringem Beschwerdebild anzeigen.

Interpretation der Skalenwerte nach Lineartransformation:

- Hohe Werte in den Funktionsskalen: hohes/besseres Funktionslevel und geringes Maß an Einschränkung
- Hohe Werte in der Skala Allgemeine Gesundheit und QoL: Hohe Lebensqualität
- Hohe Werte in den Symptomskalen: hohes/schlechteres Symptomlevel und hohes Maß an Beschwerden

2.5.4. Fehlende Antworten

Sind mehr als die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet geht man davon aus, dass der Durchschnittswert dieser gegebenen Antworten dem Wert der fehlenden Antworten entspricht. Dies bedeutet, dass die fehlenden Antworten sozusagen geschätzt werden indem deren Wert mit dem Durchschnittswert der vorhandenen Antworten aufgefüllt wird. (95) Skalen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen beantwortet sind, gelangen nicht zur Auswertung.

2.6. Datenauswertung

Die auszuwertenden und mit Identifikationscode versehenen Daten wurden in einer Excel Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Graz gespeichert. Anschließend wurden die verschlüsselten Daten von Frau DI Irene Mischak an der Abteilung für Zahnmedizin und Mundgesundheitsmittel mittels SPSS Version 25 ausgewertet.

Die zuvor berechneten Linearskalenwerte wurden nun zu statistischen Vergleichen herangezogen. Die statistische Auswertung erfolgte anhand einer Univariaten Varianzanalyse (ANOVA) und es wurde ermittelt, ob zwischen den definierten Hauptgruppen statistisch signifikante Unterschiede auffindbar waren. Die Zeitdifferenz

wurde als Kovariate in das Modell mitaufgenommen um damit einen eventuellen Einfluss der Zeit zu berücksichtigen.

Ist die Signifikanz p kleiner als 0,05, so gibt es einen Unterschied in der Lebensqualität je nach angewandter Rekonstruktionsart.

Die grafische Darstellung der Daten erfolgte mit der Visualisierungssoftware „RStudio“ Version 1.2.5033-1.

3. Ergebnisse – Resultate

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Beschreibung der Kohorte

Alle PatientInnen wurden nach erfolgter Tumoroperation und mikrochirurgischer Rekonstruktion in der Ambulanz der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Graz im Rahmen der Kontrolluntersuchungen zwischen Dezember 2018 und Dezember 2019 vorstellig.

Insgesamt konnten 62 PatientInnen rekrutiert werden, wovon jedoch 19 PatientInnen zumindest eines der drei definierten Ausschlusskriterien aufwiesen und somit exkludiert werden mussten. Dies entspricht einer Drop Out Rate von etwa 30%.

Das PatientInnenkollektiv, welches für die Auswertung geeignet war, bestand somit aus 43 PatientInnen. Davon waren 16 Personen weiblich (37%) und 27 Personen männlich (63%) (Siehe Abbildung 3).

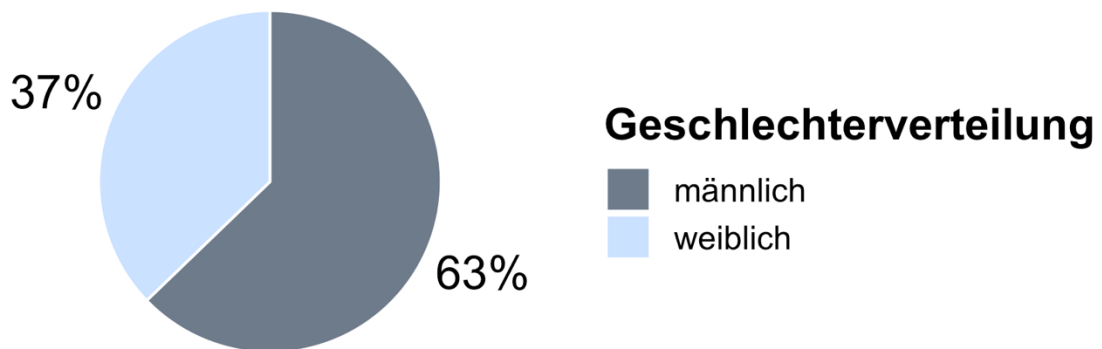


Abbildung 3: Geschlechterverteilung

Allen PatientInnen gemein war die Diagnose eines malignen Geschehens im Kopf Hals Bereich. Am häufigsten handelte es sich dabei um ein Plattenepithelkarzinom, welches bei 40 PatientInnen auftrat, ein Adenokarzinom wurde zweimal und ein Osteosarkom einmal diagnostiziert. (Siehe Tabelle 4)

TUMORART	ANZAHL	ANTEIL (%)
<i>Plattenepithelkarzinom</i>	40	93
<i>Adenokarzinom</i>	2	5
<i>Osteosarkom</i>	1	2

Tabelle 4: Tumorarten innerhalb der Studienpopulation

Eine Zuordnung der Tumorstadien zu den jeweiligen Rekonstruktionsarten ist folgender Tabelle zu entnehmen. (Tabelle 5)

REKONSTRUKTION	TUMORSTADIUM		
	T1/T2	T3/T4	Tx
<i>Scapula</i>	5	9	2
<i>Beckenkamm</i>	3	12	1
<i>Radius</i>	6	1	-
<i>ALT</i>	1	2	-
<i>Femur</i>	1	-	-

Tabelle 5: Tumorstadium und Rekonstruktionsart

Bei allen PatientInnen erfolgte die operative Entfernung des Tumorgewebes. Die Unterschiede lagen in der Anwendung verschiedener mikrochirurgischer Rekonstruktionsarten mit welchen die entstandenen Defekte gedeckt wurden (Scapula, Beckenkamm, Radius, ALT, Femur). Die Rekonstruktionsarten Scapula und Beckenkamm wurden bei jeweils 16 PatientInnen angewandt (37,2%), Radius fand siebenmal (16,3%), ALT dreimal (7%) und Femur nur einmal (2,3%) Anwendung. (Siehe Abbildung 4).

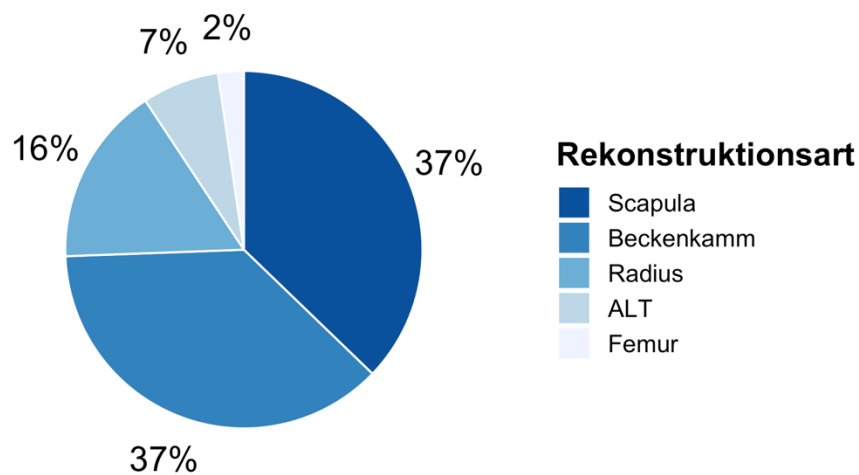


Abbildung 4: Gruppenzugehörigkeit nach Rekonstruktionsart

Auch der Zeitpunkt zwischen Eingriff und Befragung war je nach PatientIn unterschiedlich. Die geringste Zeitdifferenz zum operativen Eingriff waren 1,5 Monate, das Maximum lag bei 107,5 Monaten. Der Mittelwert in der Zeitdifferenz lag bei 30,9 Monaten mit einer Standardabweichung von 23,3. Innerhalb des ersten Jahres nach erfolgter Operation wurden 9 Personen befragt, der Großteil der StudienteilnehmerInnen (34 Personen) befand sich demnach zum Zeitpunkt an dem der Fragebogen ausgefüllt wurde schon mindestens ein Jahr im Recall. (Siehe Abbildung 5)

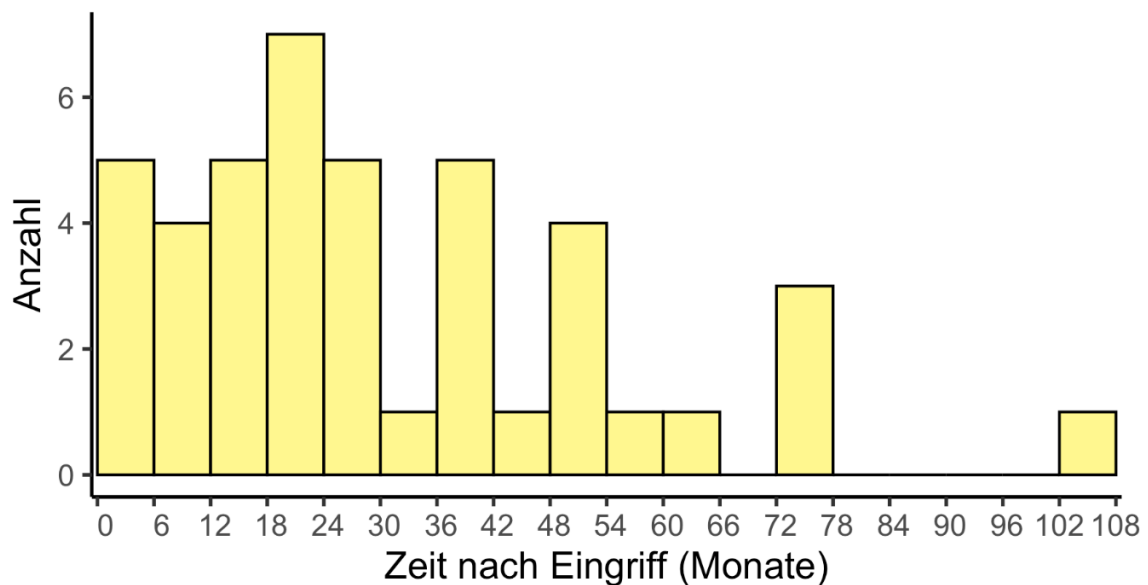


Abbildung 5: Zeitspanne nach dem chirurgischen Eingriff

Das Durchschnittsalter der ProbandInnen lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 62 Jahren wobei das Alter zwischen 43 und 82 Jahren lag. Die meisten PatientInnen wiesen ein Alter zwischen 50 und 70 Jahren auf (34 PatientInnen). 4 PatientInnen waren jünger als 50 und 5 PatientInnen älter als 70 Jahre. (Siehe Abbildung 6)

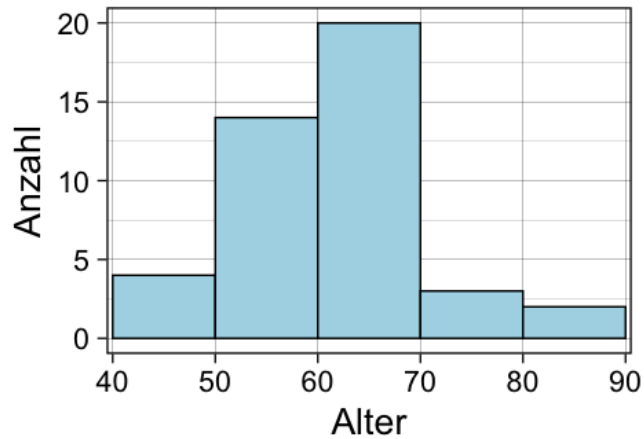


Abbildung 6: Altersverteilung

Die Risikofaktoren Alkohol und Rauchen trafen auf 32 ProbandInnen zu (74%). Davon gaben 15 PatientInnen (35%) einen alleinigen Nikotinabusus und 5 PatientInnen (12%) einen alleinigen Alkoholabusus an. Bei 12 PatientInnen (28%) lag eine Kombination aus beiden Noxen vor. 11 PatientInnen (26%) gaben an weder Nikotin, noch Alkohol zu konsumieren. (Siehe Tabelle 5)

RISIKOFAKTOREN	ANZAHL	ANTEIL (%)
<i>Nikotin</i>	15	35
<i>Alkohol</i>	5	12
<i>Nikotin + Alkohol</i>	12	28
<i>Keine</i>	11	26

Tabelle 6: Präsenz von Risikofaktoren

Von den 32 PatientInnen, die einen Konsum von Alkohol und/oder Nikotin angaben, waren 22 Personen männlich und 10 weiblich. (Siehe Tabelle 6) Der Anteil an Männern mit Risikofaktoren war mehr als doppelt so hoch als jener an Frauen jedoch ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Aufkommen an Alkohol und Nikotinabusus und dem Geschlecht. (Fisher´s Exact Test: $p=0,278$)

AUFTRETEN VON RISIKOFAKTOREN

		<i>Risikofaktoren</i>	<i>Keine Risikofaktoren</i>
GESCHLECHT	♂	22 (52%)	5 (12%)
	♀	10 (23%)	6 (14%)

Tabelle 7: Geschlecht und Präsenz von Risikofaktoren

Die adjuvanten Therapien Radiatio und/oder Chemotherapie wurden bei 29 PatientInnen (68%) nach erfolgtem chirurgischem Eingriff durchgeführt. Davon erhielten 20 PatientInnen (47%) eine alleinige Radiatio, eine Person (2%) eine alleinige Chemotherapie und 8 PatientInnen (19%) eine Radiochemotherapie. 14 Personen (33%) hatten keine zusätzlichen Therapien. (Siehe Tabelle 7)

Bezogen auf die unterschiedlichen Rekonstruktionsarten stellte sich das Verhältnis von adjuvanten Therapien zur Personenanzahl wie folgt dar (adjuvante Therapie/Personen): Scapula: 9/16, Beckenkamm: 12/16, Radius: 4/7, ALT: 3/3 und Fibula: 1/1.

ADJUVANTE THERAPIE	ANZAHL	ANTEIL (%)
<i>Radiatio</i>	20	47
<i>Chemotherapie</i>	1	2
<i>Radiochemotherapie</i>	8	19
<i>Keine</i>	14	33

Tabelle 8: Präsenz adjuvanter Therapien innerhalb der Studienpopulation

3.2. Explorative Statistik

Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die Gruppen ALT und Femur für die statistische Auswertung nicht herangezogen. Daher ergaben sich für den statistischen Vergleich die drei Hauptgruppen Scapula, Beckenkamm und Radius.

3.2.1. Analyse des QLQ-C30 Fragebogens

3.2.1.1. Allgemeine Gesundheit und Lebensqualität

Beim Vergleich der Rekonstruktionsarten Scapula, Beckenkamm und Radius konnte im Allgemeinen Gesundheitszustand und der Lebensqualität kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

(Scapula, Beckenkamm, Radius (jeweils Mittelwert (Standardabweichung) und p Wert) (59,4 (20,9), 60,9 (24,1), 66,7 (19,3), p=0.769). (Siehe Tabelle 9 und Abbildung 7)

Tabelle 9: QLQ-C30 Allgemeine Skala, Vergleich nach Rekonstruktionsart

QLQ-C30				
Allgemein	Rekonstruktion	Median (Q ₁ / Q ₃)	Mittelwert ± SD	Signifikanz
Allg. Gesundheit und Lebensqualität	Scapula	50 (41,7 / 75)	59,4 ± 20,9	p = 0,769
	Beckenkamm	54,2 (41,7 / 83,3)	60,9 ± 24,1	
	Radius	66,7 (50 / 75)	66,7 ± 19,3	

univariate Varianzanalyse, Signifikanzniveau p<0.05

Q1=erstes Quartil; Q3=drittes Quartil; SD=Standardabweichung

niedrige Werte repräsentieren niedrige LQ, hohe Werte repräsentieren hohe LQ

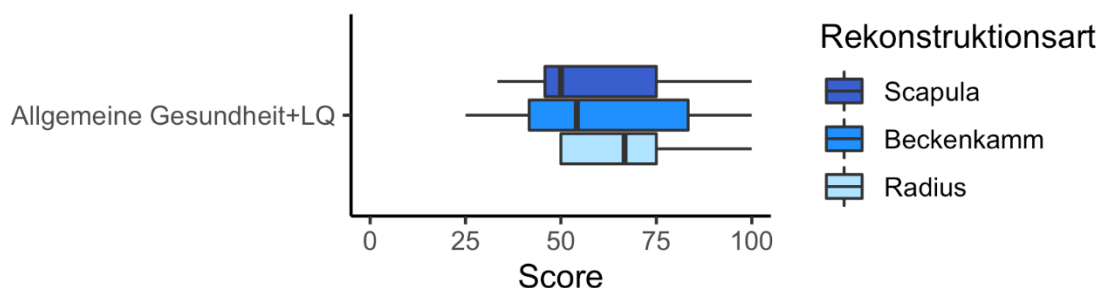


Abbildung 7: QLQ-C30 - Allgemeine Gesundheit und Lebensqualität im Vergleich

3.2.1.2. Funktions-, und Symptomskalen

In den Funktionsskalen körperliche, berufliche, kognitive und emotionale Funktion sowie sozialer Integrität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Rekonstruktionsarten gefunden werden. (Siehe Tabelle 10) Die grafische Darstellung ist in Abbildung 8 zu sehen.

Tabelle 10: QLQ-C30 Funktionsskalen, Vergleich nach Rekonstruktionsart

QLQ-C30				
Funktionsskalen	Rekonstruktion	Median (Q₁ / Q₃)	Mittelwert ± SD	Signifikanz
<i>Körperliche Funktion</i>	Scapula	66,7 (40 / 75)	63,2 ± 22,7	p = 0,272
	Beckenkamm	74,2 (66,7 / 85)	72,7 ± 20,2	
	Radius	80 (70 / 90)	78,1 ± 18,7	
<i>Berufliche Funktion</i>	Scapula	50 (16,7 / 66,7)	50,0 ± 32,7	p = 0,121
	Beckenkamm	50 (33,3 / 66,7)	49 ± 20,6	
	Radius	66,7 (58,3 / 100)	73,8 ± 27	
<i>Kognitive Funktion</i>	Scapula	83,3 (66,7 / 100)	77,8 ± 25,7	p = 0,150
	Beckenkamm	100 (83,3 / 100)	85,4 ± 25	
	Radius	66,7 (50 / 66,7)	59,5 ± 27	
<i>Emotionale Funktion</i>	Scapula	75 (41,7 / 83,3)	66,7 ± 26,4	p = 0,487
	Beckenkamm	75 (41,7 / 97,2)	65,6 ± 31,8	
	Radius	66,7 (82,5 / 75)	52,4 ± 37,2	
<i>Soziale Integrität</i>	Scapula	58,3 (16,7 / 70,8)	47,6 ± 33,2	p = 0,449
	Beckenkamm	66,7 (33,3 / 100)	65,6 ± 38,6	
	Radius	58,3 (50 / 79)	61,1 ± 29,2	

univariate Varianzanalyse, Signifikanzniveau p<0.05

Q1=erstes Quartil; Q3=drittes Quartil; SD=Standardabweichung

niedrige Werte repräsentieren niedriges Funktionsniveau, hohe Werte repräsentieren hohes Funktionsniveau

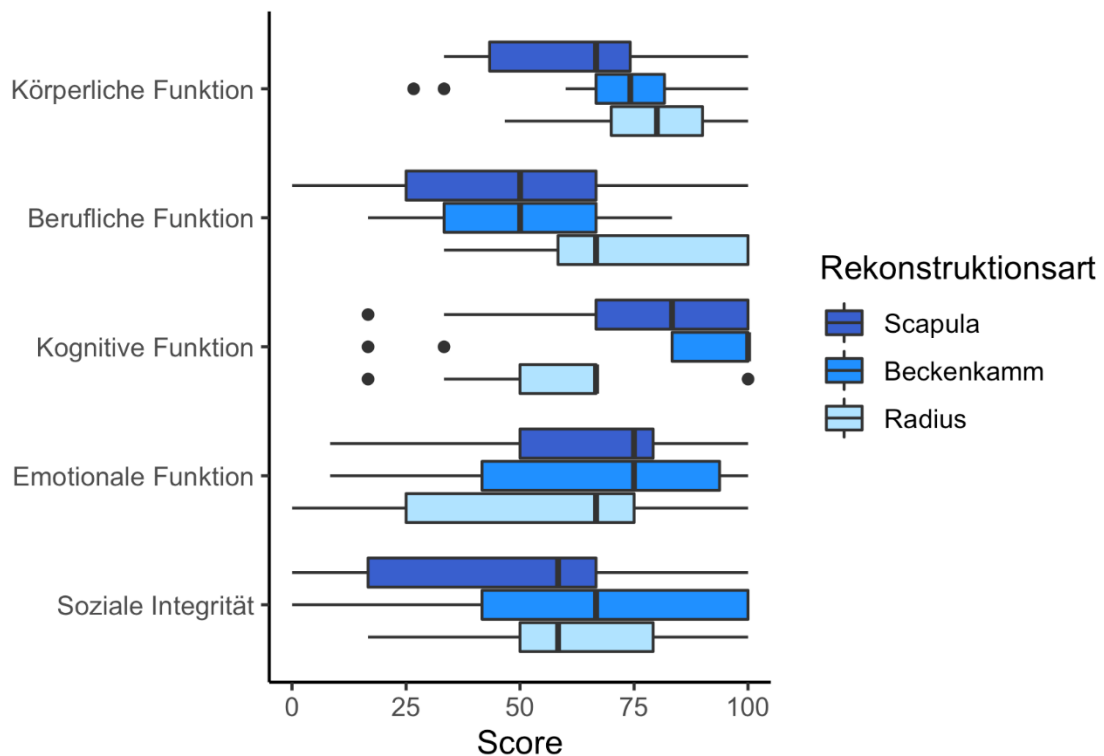


Abbildung 8: QLQ-C30 - Funktionsskalen im Vergleich

Auch in den angegebenen Symptomskalen Müdigkeit und Erschöpfung, Schmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen erreichten die PatientInnen ungeachtet der Rekonstruktionsart ähnliche Scores. (Siehe Tabelle 11 und Abbildung 9)

Tabelle 11: QLQ-C30 Symptomskalen, Vergleich nach Rekonstruktionsart

QLQ-C30				
Symptomskalen	Rekonstruktion	Median (Q ₁ / Q ₃)	Mittelwert ± SD	Signifikanz
<i>Müdigkeit und Erschöpfung</i>	Scapula	44,4 (22,2 / 66,7)	47,0 ± 25,5	p = 0,912
	Beckenkamm	44,4 (22,2 / 55,6)	43,3 ± 27,9	
	Radius	44,4 (38,9 / 66,7)	46,0 ± 24,4	
<i>Schmerzen</i>	Scapula	33,3 (16,7 / 33,3)	34,4 ± 29,2	p = 0,722
	Beckenkamm	25 (4,2 / 50)	31,3 ± 29,7	
	Radius	16,7 (8,3 / 33,3)	23,8 ± 23,3	
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	Scapula	0 (0 / 16,7)	6,3 ± 10,3	p = 0,910
	Beckenkamm	0 (0 / 0)	8,9 ± 25,9	
	Radius	0 (0 / 8,3)	9,5 ± 18,9	

univariate Varianzanalyse, Signifikanzniveau p<0.05

Q1=erstes Quartil; Q3=drittes Quartil; SD=Standardabweichung

niedrige Werte repräsentieren niedriges Symptomlevel, hohe Werte repräsentieren hohes Symptomlevel

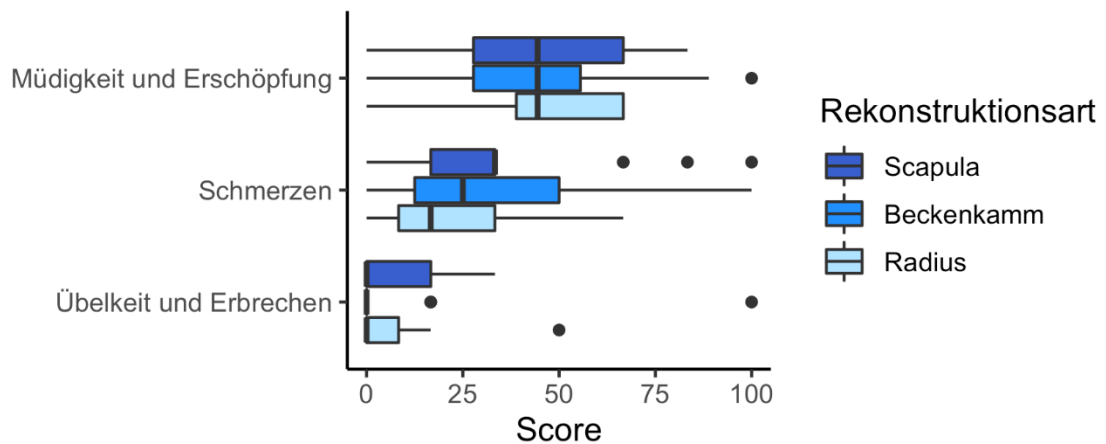


Abbildung 9: QLQ-C30 - Symptomskalen im Vergleich

3.2.1.3. Symptom – Einzelfragen

Bei den einzelnen Fragen zu verschiedenen Symptomen wurde im QLQ-C30 Fragebogen bei dem Symptom *Diarrhoe* ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Rekonstruktionsarten beobachtet (Scapula, Beckenkamm, Radius (jeweils Mittelwert (Standardabweichung) und p Wert): 8,3 (14,9), 4,2 (11,4), 38,1 (48,8), $p=0,01$. (Siehe Tabelle 12)

Bei *Diarrhoe* hat Radius einen deutlich höheren Mittelwert, die Streuung ist mit +/- 48,8 jedoch sehr hoch. (Siehe Abbildung 10) Bei den übrigen Symptomen Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlafstörung, Obstipation und den finanziellen Problemen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 12: QLQ-C30 Symptom-Einzelfragen, Vergleich nach Rekonstruktionsart

QLQ-C30				
Symptom-Einzelfragen	Rekonstruktion	Median (Q ₁ / Q ₃)	Mittelwert ± SD	Signifikanz
<i>Atemnot</i>	Scapula	33,3 (0 / 33,3)	27,1 ± 30,4	p = 0,532
	Beckenkamm	33,3 (0 / 33,3)	26,7 ± 25,8	
	Radius	0 (0 / 33,3)	14,3 ± 17,8	
<i>Appetitlosigkeit</i>	Scapula	16,7 (0 / 33,3)	23,8 ± 30,5	p = 0,934
	Beckenkamm	33,3 (0 / 33,3)	22,2 ± 27,2	
	Radius	0 (0 / 16,7)	19,1 ± 37,8	
<i>Schlafstörung</i>	Scapula	33,3 (0 / 66,7)	41,7 ± 39,4	p = 0,384
	Beckenkamm	0 (0 / 58,3)	25,0 ± 37,5	
	Radius	33,3 (33,3 / 66,7)	47,6 ± 32,5	
<i>Obstipation</i>	Scapula	16,7 (0 / 58,3)	29,2 ± 36,3	p = 0,637
	Beckenkamm	0 (0 / 33,3)	22,9 ± 35,9	
	Radius	0 (0 / 16,7)	14,3 ± 26,2	
*Diarrhoe	Scapula	0 (0 / 25)	8,3 ± 14,9	*p = 0,010 (Zeit: p = 0,925)
	Beckenkamm	0 (0 / 0)	4,2 ± 11,4	
	Radius	0 (0 / 83,3)	38,1 ± 48,8	
<i>Finanzielle Probleme</i>	Scapula	33,3 (0 / 66,7)	35,6 ± 34,4	p = 0,635
	Beckenkamm	0 (0 / 66,7)	24,4 ± 38,8	
	Radius	16,7 (0 / 83,3)	38,9 ± 49,1	

univariate Varianzanalyse, Signifikanzniveau p<0.05

Q1=erstes Quartil; Q3=drittes Quartil; SD=Standardabweichung

niedrige Werte repräsentieren niedriges Symptomlevel, hohe Werte repräsentieren hohes Symptomlevel

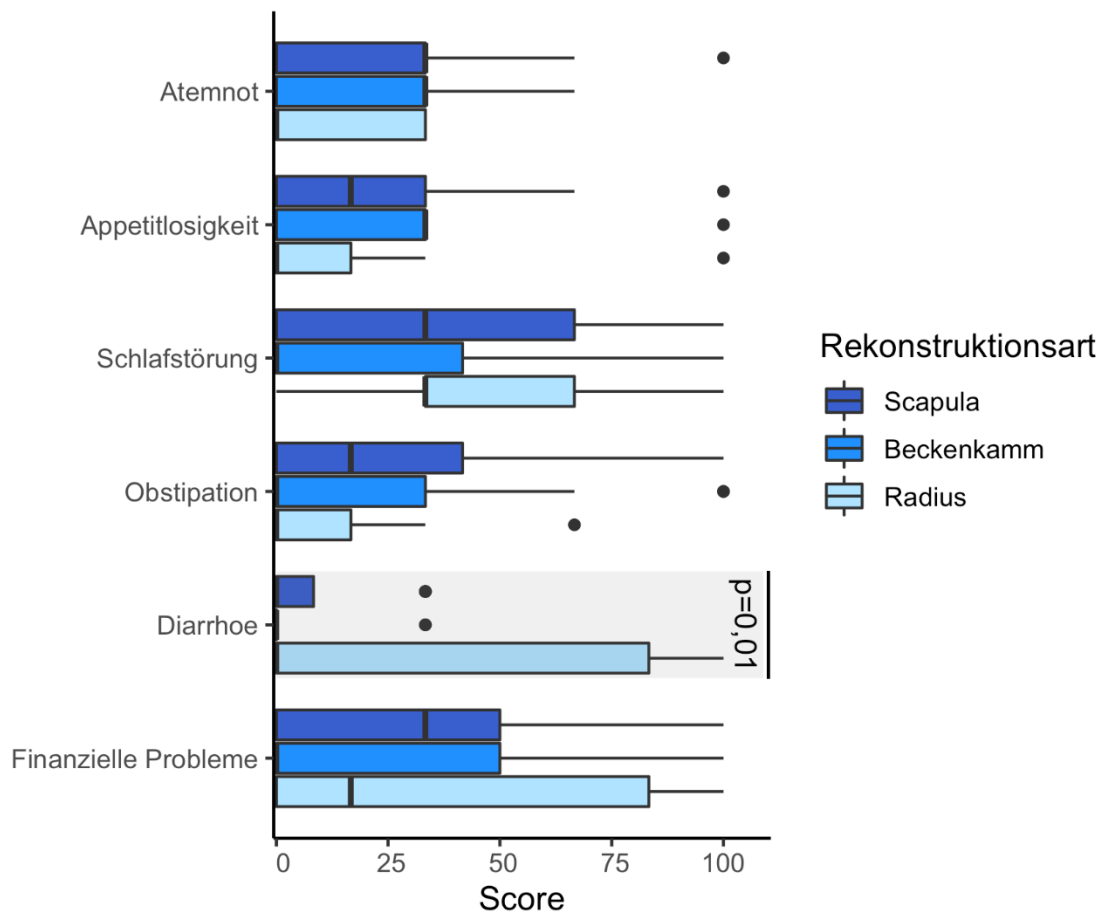


Abbildung 10: QLQ-C30 - Einzelfragen nach Symptomen im Vergleich

3.2.2. Analyse des QLQ-H&N43 Fragebogens

3.2.2.1. Symptomskalen (Multi Item Scales)

Im QLQ-H&N43 Fragebogen gab es bei der angegebenen Häufigkeit von *Schluckproblemen* einen signifikanten Unterschied zwischen den drei untersuchten Hauptgruppen (53,7 (28,5), 35,1 (27,2), 26,6 (25,2), $p=0,038$). (Siehe Tabelle 13 und Abbildung 12)

Hier zeigt *Scapula* den höchsten und *Radius* den niedrigsten Mittelwert. Bei diesem Symptom hatte auch die Zeit ungeachtet der Rekonstruktionsart, also innerhalb aller PatientInnen, einen signifikanten Einfluss ($p=0,044$). Je länger der operative Eingriff zurücklag und umso mehr Zeit vergangen war, desto besser (=niedriger) fielen die angegebenen Werte aus. In weiterer Folge wurden pro Rekonstruktionsart die Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den Mittelwerten und der Zeit zum Eingriff berechnet. Bei den Rekonstruktionsarten Beckenkamm und Radius wurde in der genaueren Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeit zum Eingriff und dem Symptom *Schluckprobleme* gefunden. Bei PatientInnen, deren Rekonstruktion mittels *Scapula* erfolgte, betrug der Wert $r=-0,571$. Da r negativ ist, besteht ein indirekt proportionaler Zusammenhang zwischen der Zeit und dem Parameterwert, der mit $p=0,021$ statistische Signifikanz erreichte. (Siehe Abbildung 11)

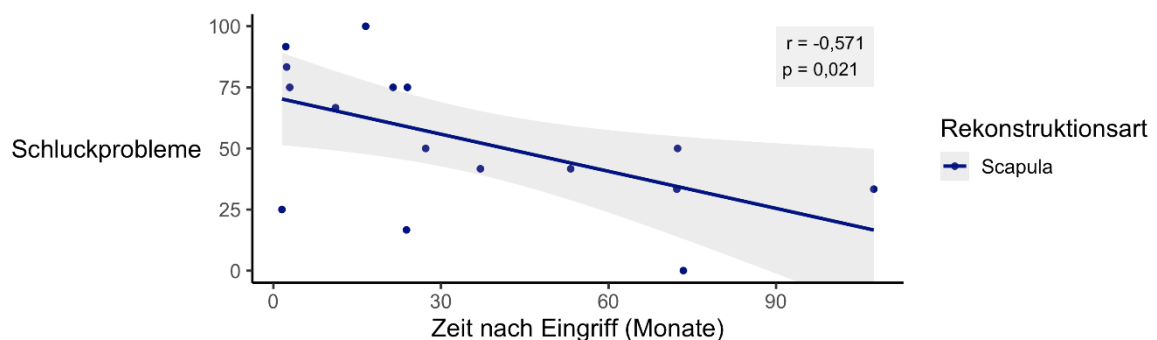


Abbildung 11: Schluckprobleme in Abhängigkeit der Zeit

Tabelle 13: QLQ-H&N43 Symptomskalen, Vergleich nach Rekonstruktionsart

QLQ-H&N43				
Symptomskalen	Rekonstruktion	Median (Q ₁ / Q ₃)	Mittelwert ± SD	Signifikanz
<i>Ängste</i>	Scapula	33,3 (33,3 / 75)	49 ± 30,1	p = 0,909
	Beckenkamm	66,7 (16,7 / 100)	57,8 ± 42,7	
	Radius	33,3 (16,7 / 91,7)	50 ± 43	
<i>Hautprobleme</i>	Scapula	11,1 (0 / 22,2)	13,2 ± 11,6	p = 0,601
	Beckenkamm	11,1 (0 / 22,2)	20 ± 21,9	
	Radius	11,1 (0 / 33,3)	15,9 ± 16,8	
<i>Körperwahrnehmung</i>	Scapula	27,8 (0 / 75)	36,8 ± 35,3	p = 0,922
	Beckenkamm	11,1 (0 / 77,8)	36,8 ± 40,2	
	Radius	44,4 (22,2 / 70,4)	43,4 ± 30,2	
<i>Mundtrockenheit</i>	Scapula	50 (50 / 66,7)	52,2 ± 26,6	p = 0,386
	Beckenkamm	58,3 (45,8 / 87,5)	61,9 ± 29,6	
	Radius	41,7 (20,8 / 62,5)	41,7 ± 23	
<i>Essensprobleme</i>	Scapula	62,5 (14,6 / 83,3)	52 ± 36	p = 0,779
	Beckenkamm	33,3 (8,3 / 83,3)	43,9 ± 39,4	
	Radius	50 (20,8 / 62,5)	45,2 ± 34,7	
*Schluckprobleme	Scapula	50 (33,3 / 75)	53,7 ± 28,5	*p = 0,038 (Zeit: *p = 0,044)
	Beckenkamm	33,3 (8,3 / 54,2)	35,1 ± 27,2	
	Radius	25 (12,5 / 29,2)	26,6 ± 25,2	
<i>Schmerzen im Kopf Hals Bereich</i>	Scapula	16,7 (8,3 / 33,3)	25,6 ± 24,1	p = 0,150
	Beckenkamm	12,5 (0 / 39,6)	20,2 ± 24,6	
	Radius	33,3 (20,8 / 66,7)	42,9 ± 29	
<i>Schulterprobleme</i>	Scapula	66,7 (16,7 / 83,3)	57,8 ± 35,6	p = 0,085
	Beckenkamm	16,7 (0 / 66,7)	31,1 ± 37,7	
	Radius	33,3 (8,3 / 45,8)	30,6 ± 26,7	
<i>Sexuelle Probleme</i>	Scapula	50 (0 / 66,7)	42,4 ± 40,4	p = 0,783
	Beckenkamm	33,3 (0 / 50)	33,3 ± 36,7	
	Radius	16,7 (0 / 66,7)	36,7 ± 44,7	
<i>Sinnes-einschränkungen</i>	Scapula	0 (0 / 33,3)	13,5 ± 20,4	p = 0,267
	Beckenkamm	16,7 (0 / 54,2)	27,4 ± 31,8	
	Radius	33,3 (16,7 / 33,3)	28,6 ± 20,9	
<i>Sprachprobleme</i>	Scapula	51,7 (8,3 / 71,7)	46,5 ± 33,4	p = 0,796
	Beckenkamm	26,7 (9,6 / 73,3)	39,8 ± 31,3	
	Radius	53,3 (26,7 / 72,2)	47,3 ± 32,4	
<i>Zahnprobleme</i>	Scapula	72,2 (33,3 / 100)	63,1 ± 32,1	p = 0,685
	Beckenkamm	66,7 (27,8 / 88,9)	57,3 ± 36,3	
	Radius	44,4 (22,2 / 72,2)	47,6 ± 36,1	

univariate Varianzanalyse, Signifikanzniveau p<0.05

Q1=erstes Quartil; Q3=drittes Quartil; SD=Standardabweichung

niedrige Werte repräsentieren niedriges Symptomlevel, hohe Werte repräsentieren hohes Symptomlevel

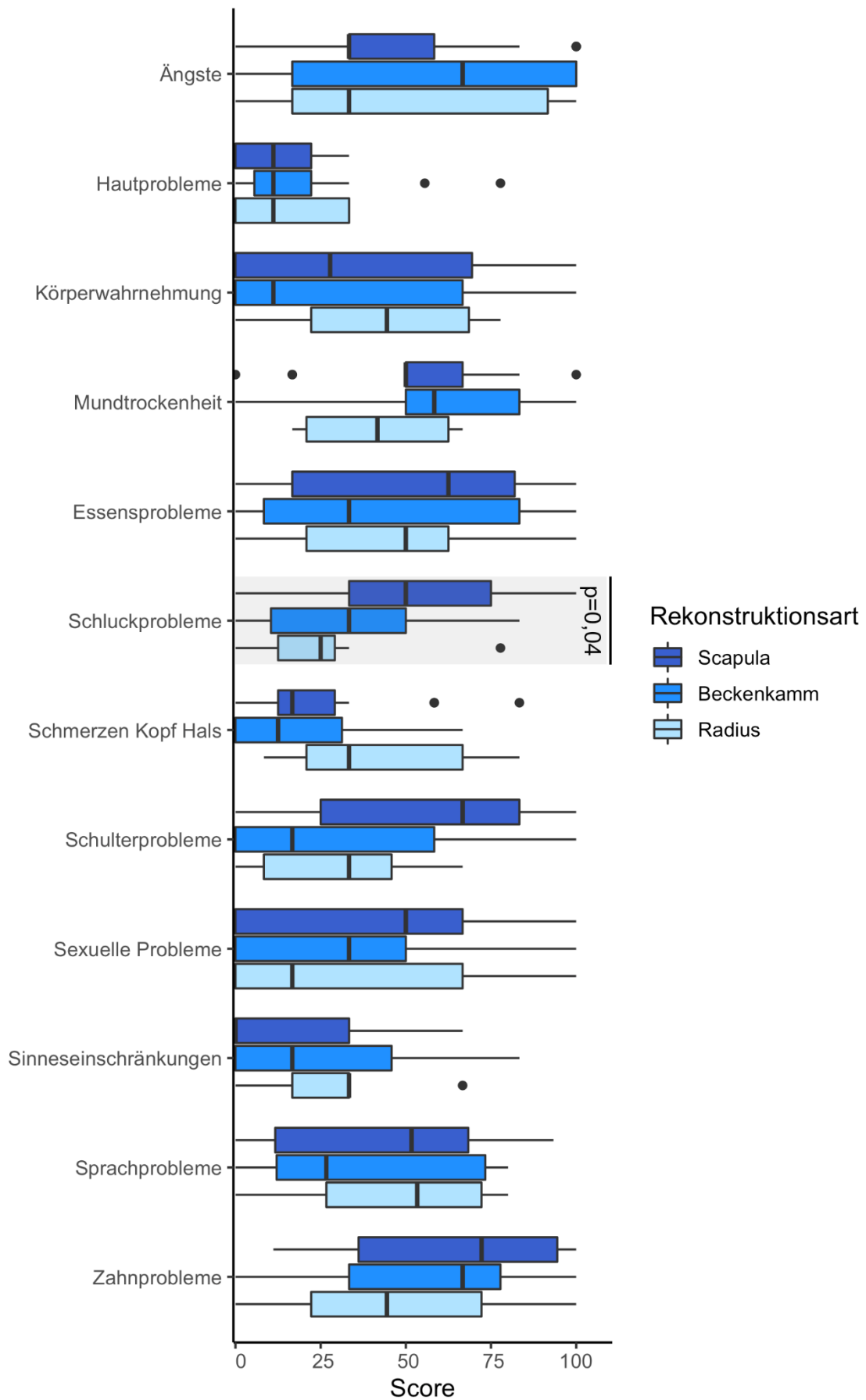


Abbildung 12: QLQ-H&N43 - Symptomskalen im Vergleich

3.2.2.2. Symptom – Einzelfragen (Single Item Scales)

Bei den Einzelfragen zu Kopf-Hals spezifischen Symptomen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei verschiedenen Gruppen festgestellt werden. (Siehe Tabelle 14 und Abbildung 13)

Tabelle 14: QLQ-H&N43 Symptom-Einzelfragen, Vergleich nach Rekonstruktionsart

QLQ-H&N43				
Symptom-Einzelfragen	Rekonstruktion	Median (Q ₁ / Q ₃)	Mittelwert ± SD	Signifikanz
<i>Gewichtverlust</i>	Scapula	33,3 (0 / 33,3)	33,3 ± 32,2	p = 0,956
	Beckenkamm	33,3 (0 / 66,7)	33,3 ± 37,8	
	Radius	0 (0 / 66,7)	33,3 ± 43	
<i>Halsschwellung</i>	Scapula	16,7 (0 / 58,3)	29,2 ± 36,3	p = 0,918
	Beckenkamm	0 (0 / 66,7)	26,7 ± 38,2	
	Radius	0 (0 / 50)	28,6 ± 40,5	
<i>Husten</i>	Scapula	16,7 (0 / 33,3)	16,7 ± 17,2	p = 0,757
	Beckenkamm	16,7 (0 / 33,3)	23,8 ± 27,5	
	Radius	16,7 (0 / 33,3)	22,2 ± 27,2	
<i>Mundöffnungseinschränkung</i>	Scapula	66,7 (33,3 / 83,3)	62,2 ± 30,5	p = 0,936
	Beckenkamm	66,7 (33,3 / 91,7)	57,1 ± 35,6	
	Radius	66,7 (33,3 / 83,3)	57,1 ± 41,8	
<i>Neurologische Auffälligkeiten</i>	Scapula	16,7 (0 / 33,3)	25 ± 33,3	p = 0,392
	Beckenkamm	33,3 (0 / 50)	31,1 ± 36,7	
	Radius	66,7 (16,7 / 66,7)	47,6 ± 37,8	
<i>Sozialer Kontakt</i>	Scapula	0 (0 / 66,7)	33,3 ± 42,2	p = 0,600
	Beckenkamm	0 (0 / 33,3)	20,8 ± 29,5	
	Radius	33,3 (16,7 / 50)	38,1 ± 35,6	
<i>Wundheilungsstörung</i>	Scapula	0 (0 / 66,7)	25 ± 31	p = 0,947
	Beckenkamm	0 (0 / 66,7)	31,1 ± 42,7	
	Radius	33,3 (0 / 33,3)	19,1 ± 17,8	

univariate Varianzanalyse, Signifikanzniveau p<0.05

Q1=erstes Quartil; Q3=drittes Quartil; SD=Standardabweichung

niedrige Werte repräsentieren niedriges Symptomlevel, hohe Werte repräsentieren hohes Symptomlevel

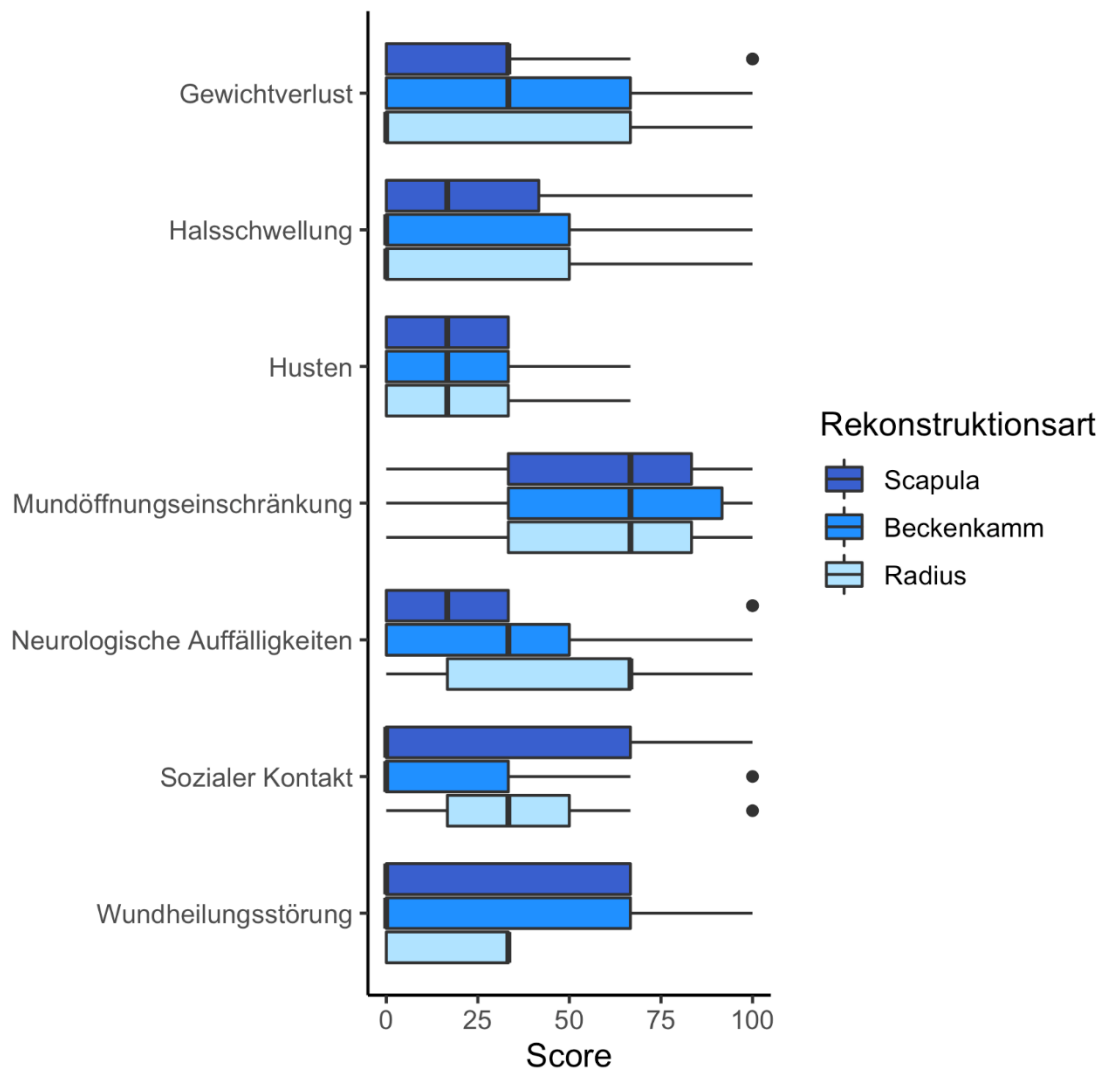


Abbildung 13: QLQ-H&N43 - Einzelfragen zu Symptomen im Vergleich

3.2.3. Analyse der Nebenzielgrößen

3.2.3.1. Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Lebensqualität

Ein Geschlechtervergleich innerhalb der einzelnen Skalen der Fragebögen wurde unabhängig von den Rekonstruktionsarten erhoben und erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben. Es konnte in keinem der Scores ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten gefunden werden.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Alter und den gegebenen Mittelwerten pro Skala wurde mittels Korrelation nach Pearson analysiert. Nur bei den *Neurologischen Auffälligkeiten* korrelieren Alter und Skalenwert indirekt. Je höher das Alter, desto niedriger der Wert und umso weniger neurologische Auffälligkeiten (Pearson Korrelationskoeffizient $r = -0,36$). Dies hat jedoch keinen statistischen Einfluss auf die Rekonstruktionsart.

3.2.3.2. Einfluss von adjuvanten Therapien auf die Lebensqualität

Ein möglicher Einfluss der adjuvanten Therapien Radiatio und Chemotherapie wurde unabhängig von der Rekonstruktionsart untersucht. Hierbei wurden die Mittelwerte der einzelnen Skalen ebenfalls mit einem T-Test verglichen. Bei adjuvanter Bestrahlung hatten PatientInnen signifikant häufiger Wundheilungsstörungen (adjuvante Radiatio vs. keine adjuvante Radiatio mit Mittelwert (Standardabweichung) und p Wert: 37,0 (35,0) vs. 11,1 (24,1), $p = 0,015$). (Siehe Abbildung 14)

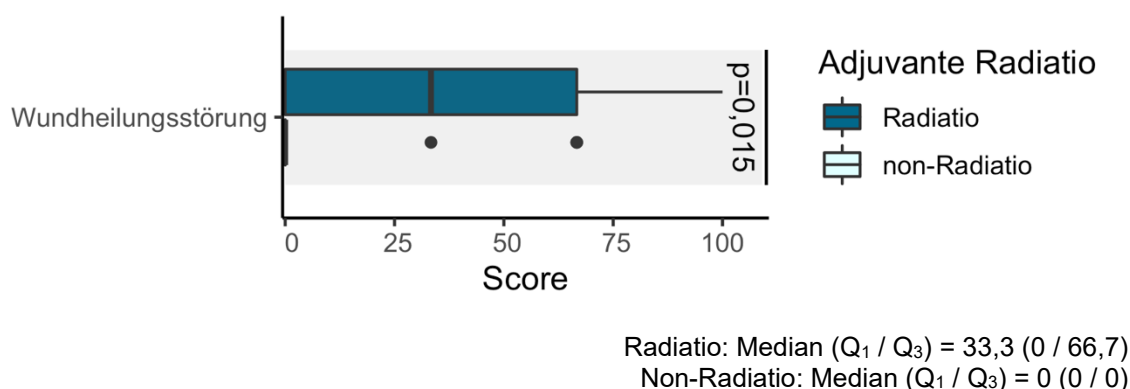


Abbildung 14: Adjuvante Radiatio und Wundheilungsstörung

3.2.3.3. Einfluss von Tumorstadium auf die Lebensqualität

Inwieweit das Fortschreiten des Tumorstadiums die Lebensqualität beeinflusst wurde unabhängig von den Rekonstruktionsarten untersucht. Es wurde der Spearman Korrelationskoeffizient r zwischen den angegebenen Mittelwerten pro Skala und dem Tumorstadium berechnet. In 5 Fällen war der Zusammenhang zwischen den beiden Größen signifikant. Dies traf auf die Skala Berufliche Funktion ($r=-0,441$, $p=0,005$), sowie die Symptome Hautprobleme ($r=0,474$, $p=0,002$), Schluckprobleme ($r=0,449$, $p=0,005$) und Husten ($r=0,379$, $p=0,021$) zu. Ist r positiv, so besteht ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen den Werten. Dies bedeutet ein vermehrtes Aufkommen an Symptomen je höher das Tumorstadium ist. In einer Skala (berufliche Funktion) ist r negativ, was einen indirekt proportionalen Zusammenhang zwischen dem Wert und dem Tumorstadium anzeigt. Dies impliziert eine Reduktion des beruflichen Funktionsniveaus mit zunehmendem Tumorstadium.

4. Diskussion

Derzeit gilt die mikrochirurgische Rekonstruktion zur Deckung entstandener Defekte nach der Entfernung von Tumoren als Methode der Wahl. (96) Derartige Eingriffe können besonders für sensible und sichtbare Körperregionen wie den Kopf-Hals Bereich Einschränkungen bedeuten, die jede Säule der Lebensqualität sowohl in funktioneller als auch in psychischer und emotionaler Hinsicht beeinflussen können. (78, 97)

Die zentrale Frage dieser Studie war, inwieweit verschiedene Rekonstruktionsarten, die zu den am weitesten Verbreiteten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zählen und welche regelmäßig am Universitätsklinikum Graz angewandt werden, die Lebensqualität beeinflussen. Die QoL wurde mit den EORTC Fragebögen QLQ-C30 und H&N43 an einem zufällig gewählten Zeitpunkt nach dem chirurgischen Eingriff im Follow Up evaluiert.

Die signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität beschränkten sich auf zwei Symptomskalen. Einerseits Diarrhoe, welche bei Rekonstruktion mittels Radius am häufigsten und bei Beckenkamm am seltensten verzeichnet wurde, andererseits Schluckprobleme, welche am häufigsten bei Rekonstruktion mittels Scapula auftraten sowie am seltensten bei Radius. In den übrigen 32 Skalen unterschieden sich die jeweiligen Rekonstruktionsarten in der Lebensqualität nicht signifikant, was nahelegt, dass die untersuchten Rekonstruktionsarten im Gesamten ein ähnliches Outcome hinsichtlich der QoL bieten.

Die Literatur liefert wenige prospektive Studien, welche den Einfluss verschiedener Rekonstruktionsarten auf die QoL untersuchen und uns ist momentan nur eine weitere Studie von Li et al. (98) bekannt, welche zumindest zwei der bevorzugten Methoden zur mikrochirurgischen Rekonstruktion (ALT und Radius) hinsichtlich der QoL vergleicht. In dieser Studie wurde die QoL mit dem SF-36 und dem UW-QOL ebenso an einem Zeitpunkt erhoben, jedoch zumindest zwölf Monate nach der Rekonstruktion. In dieser Studie hatten die verschiedenen Rekonstruktionsarten ebenso wie in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Allgemeine Lebensqualität. (98)

Bei genauer Beleuchtung der verschiedenen Skalen der EORTC Fragebögen, zeigte das Symptom Diarrhoe in unserer Studie bei der Rekonstruktionsart Radius

signifikant höhere Werte. Ein gehäuftes Aufkommen von gastrointestinalen Beschwerden lässt sich damit erklären, dass die Therapie von Kopf-Hals Karzinomen im Allgemeinen eine Ernährungsumstellung der PatientInnen mit sich bringt. Dass dieses Symptom vermehrt bei Radius angegeben wurde scheint dennoch überraschend, da diese Rekonstruktionsart keine Lagebeziehung zum Gastrointestinaltrakt darstellt. Die hohe Streuung, die der geringen Fallzahl und der vereinzelt angegebenen sehr hohen Werte zugeschrieben werden kann, lässt jedoch eine fragile Aussagekräftigkeit vermuten.

Dieses Ergebnis unterscheidet sich außerdem zu jenen von Li et al. Dort schnitt Radius im Allgemeinen zwar schlechter ab, jedoch nicht in der Symptomskala Diarrhoe, sondern in den Funktionsskalen emotionale und soziale Funktion, wo die Unterschiede im Vergleich zu ALT statistisch signifikant waren. Die an zwei Körperstellen vorherrschende und schwer zu verbergende ästhetische Einschränkung, sowohl im Kopf-Hals Bereich aber auch im Bereich der Entnahmestelle spielte dabei eine Rolle. (98)

Die Rekonstruktionsart Scapula wies signifikant höhere Werte im Auftreten von Schluckproblemen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Scapula zur Deckung größerer Defekte verwendet wird und daher langandauernde Eingriffe mit sich zieht weswegen die Wahrscheinlichkeit für postoperative Probleme steigt.

Hierbei hatte auch die Zeit zum operativen Eingriff einen signifikanten Einfluss. Es traten weniger Probleme auf, je länger die Intervention zurücklag, was impliziert, dass je mehr Zeit vergeht, eine Besserung im Heilungsverlauf und somit eine höhere Lebensqualität erzielt werden kann. Dieses Ergebnis der vorliegenden Studie steht im Einklang mit einer Längsschnittstudie von Schliephake et al. (99), welche die Lebensqualität von 83 Kopf-Hals TumorpatientInnen präoperativ sowie drei, sechs und zwölf Monate nach erfolgter Tumoroperation erhob. Die Unterschiede in den Scores wurden ebenfalls mittels ANOVA auf statistische Signifikanz untersucht. Diese konnte eine temporäre Verschlechterung der Mittelwerte in einigen Scores der EORTC Fragebögen zeigen, die statistische Signifikanz erreichte. Einige Symptome wie Schluckprobleme traten zunächst postoperativ vermehrt auf, nahmen allerdings im Laufe der Beobachtungszeit wieder ab und nach etwa einem Jahr im Follow Up konnten schließlich ähnliche Werte wie vor dem Eingriff erzielt werden. In den ersten drei Monaten kam es außerdem zu einer Abnahme der Werte in den

Funktionsskalen körperliche, berufliche und emotionale Funktion, was einem signifikanten Unterschied im Vergleich zu den präoperativen Werten entsprach. Auch hier kam es anschließend innerhalb des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr zu einer konstanten Zunahme der Mittelwerte. Die Skala Allgemeine Gesundheit und Lebensqualität blieb im Laufe der Zeit stabil und wurde ähnlich wie in der vorliegenden Studie nicht von der Zeit beeinflusst. Es kam in der Studie von Schliephake et al. zwar zu einer leichten, aber keiner signifikanten Zunahme der Scores im gesamten Beobachtungszeitraum.

Eine Studie von Rogers et al. (100) konnte ebenfalls konforme Ergebnisse zeigen. Hier wurde das PatientInnenkollektiv auch an vier Zeitpunkten (präoperativ, drei, sechs und zwölf Monate postoperativ) zur QoL befragt, jedoch wurden dazu andere Fragebögen, der Short Form 36 (SF-36) als Kernfragebogen und der University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QoL) als Zusatzmodul, herangezogen. Drei Monate postinterventionell kam es zu einer Abnahme der Durchschnittswerte betreffend physische Funktion, Energie und allgemeine Wahrnehmung der erlebten Gesundheit. Gegen Ende des ersten postoperativen Jahres kam es wiederum zu einer Verbesserung der Werte. Auch laut Borggreven et al. (101) verschlechtern sich spezifische Domänen der QoL unmittelbar nach der chirurgischen Therapie und nach etwa zwölf Monaten werden wieder bessere Werte angegeben.

Aus den eben erwähnten Studien lässt sich ableiten, dass PatientInnen ungeachtet der Rekonstruktionsart ihre QoL an einem früheren Zeitpunkt (Zeit nach Eingriff <1 Jahr) im Follow Up allgemein schlechter bewerten, als PatientInnen deren Operation schon länger zurückliegt. (99-101) Da die vorliegende Studie als Querschnittstudie durchgeführt wurde, in der die PatientInnen an nur einem, von PatientIn zu PatientIn unterschiedlichen, Zeitpunkt im Follow Up zur QoL befragt wurden, stellt dies eine der größten Limitationen der Studie dar. Es wäre sinnvoll, die verschiedenen Rekonstruktionsarten an einheitlichen Zeitpunkten nach dem operativen Eingriff miteinander zu vergleichen um den Störfaktor der Veränderung der Werte über die Zeit auszuschalten. Dies würde bewirken, dass der Eingriff mit mikrochirurgischer Rekonstruktion für alle PatientInnen gleich lange zurückliegt und Unterschiede in den gegebenen Antworten nicht daraus resultieren, dass der Eingriff bei manchen PatientInnen länger beziehungsweise kürzer als bei anderen zurückliegt. Von einigen AutorInnen wird die nach einem Jahr postinterventionell angegebene QoL als

stabiler Indikator für die langfristige QoL bei PatientInnen nach Kopf-Hals Tumorerkrankungen angesehen, sofern sie rezidivfrei bleiben und keine anderen schweren Erkrankungen auftreten. (99, 102, 103)

Jedoch befand sich in der vorliegenden Studie ein Großteil der Studienpopulation (34 von 43 PatientInnen) zum Zeitpunkt der Befragung schon mindestens ein Jahr im Follow Up. In Kombination mit unserer Beobachtung, dass die Zeit in nur einer Skala (Schluckprobleme) einen signifikanten Einfluss auf die Schwere der Symptome bzw. der Funktionseinschränkung hatte, kann geschlossen werden, dass diese Störgröße in unserer Studie vernachlässigbar ist.

Weiters wäre es sinnvoll die Befragung an mehreren Zeitpunkten nach der Operation durchzuführen. Lebensqualität ist ein dynamisches Konstrukt, welches sich mit der Zeit kurz-, bzw. mittelfristig abhängig von der Erkrankung und deren Therapie verändert. Um diese Veränderungen beobachten zu können, braucht man einen Referenzzeitpunkt wie bspw. eine Baseline. Allerdings muss beachtet werden, dass nicht nur die Therapie und deren Verlauf einen Einfluss auf die QoL haben, sondern auch die psychische Adaptation der PatientInnen eine Rolle spielt. Treten im Follow Up Unterschiede in der Bewertung der QoL auf, müssen Phänomene wie Response Shift Prozesse und das Zufriedenheitsparadoxon berücksichtigt werden, welche im Zentrum der modernen Lebensqualitätsforschung stehen. (83) Diese Phänomene machen es schwierig zu beurteilen, ob es tatsächlich dem Erfolg der Therapie zuzuschreiben ist, dass über die Zeit bessere QoL Werte angegeben werden, oder ob dies aufgrund von psychischen Anpassungen geschieht. Unter Response Shift werden mentale Anpassungsprozesse verstanden, die zu einer Veränderung innerer Werte und Maßstäbe führen, was in einer Umbewertung verschiedener Komponenten der QoL resultiert. Zu dieser Umbewertung einzelner Items in den Lebensqualitätsfragebögen kommt es aufgrund von neu entwickelten Copingstrategien der PatientInnen im Laufe der Tumorthapie. Sie lernen mit den neuen Lebensumständen umzugehen, es kommt zu einer Verschiebung der Prioritäten und Erwartungen sowie einer Neuinterpretation des Lebenssinnes, wodurch ein hohes Maß an QoL bewahrt wird. (104, 105) Dies spiegelt sich auch im daraus resultierenden „Zufriedenheitsparadoxon“ wider, worunter die paradoxe Tatsache verstanden wird, dass schwierige Lebensumstände, wie eine Krankheit, nicht unbedingt mit schlechterer QoL verknüpft sind. (105, 106) Eine mögliche Erklärung hierfür liefern Headey und Weiring (107), die davon ausgehen, dass sich einschneidende Ereignisse, wie

bspw. eine Tumoroperation, in einer kurzfristig schlechteren Bewertung der QoL niederschlagen. Die Belastung steht mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen im Missverhältnis und es müssen erst neue Strategien entwickelt werden um die Problemsituation zu bewältigen, was im Laufe der Zeit passiert. (108) Laut Sprangers et al. ist es daher sinnvoll zwischen Befragungen in frühen und späteren Krankheitsstadien zu unterscheiden. In unserer Studie wurden erstmals mehrere Rekonstruktionsarten miteinander verglichen. Eine Rücksichtnahme auf den Zeitpunkt der Befragung hätte einen personellen und zeitlichen Mehraufwand bedeutet und war im aktuellen Setting unter Berücksichtigung des zur Verfügung stehenden Rekrutierungsintervalles nicht durchführbar. Bei zukünftigen Untersuchungen mit derselben Fragestellung ist die Einbeziehung dieser Faktoren jedoch wesentlich, um eindeutige Schlüsse ziehen zu können und einen möglichen Störfaktor auszuschließen. Neben den bereits erwähnten Copingstrategien und der Erwartungshaltung gibt es noch andere Variablen, sogenannte „Confounder“, die nicht krankheitsbedingt sind und die subjektive Einschätzung der QoL beeinflussen können. Dazu zählen aktuelle Stimmung, Persönlichkeit, Ich-Stärke und Optimismus um nur einige zu nennen. (109) Die Berücksichtigung dieser Kontrollvariablen wäre notwendig, um den wahren Anteil der zu untersuchenden therapeutischen Intervention an der QoL zu erkennen. (83)

Weitere mögliche Einflussfaktoren auf die QoL sind Alter und Geschlecht und speziell in der Tumorthherapie Tumorgröße, Lokalisation und adjuvante Therapien. Entgegen der Erwartungen wurde in der vorliegenden Studie beobachtet, dass ältere PatientInnen (>60 Jahre) niedrigere Werte in der Skala zu den Neurologischen Auffälligkeiten angegeben haben und somit weniger Einschränkung in Form von Kribbeln und Taubheit in Händen und Füßen wahrnahmen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Operation beim Großteil der älteren PatientInnen, nämlich bei 22 von 25 der über 60-Jährigen, schon über ein Jahr zurücklag. Weiters wäre es möglich, dass bei den Älteren TeilnehmerInnen weniger postoperative Komplikationen aufgetreten sind. Dies impliziert, dass es durchaus sinnvoll wäre postoperative Komplikationen, die einigen AutorInnen zu Folge bei etwa einem Drittel der PatientInnen auftreten, als Faktor in der postoperativen Beurteilung der QoL zu berücksichtigen. (110-112) Eine Studie von Momeni et al. zeigt gegenteilige Ergebnisse bezogen auf das Alter. Zwar nicht bei Neurologischen Auffälligkeiten jedoch in der Symptomskala Sinneseinschränkungen (Geschmack, Geruch). Hier

wurden mit zunehmenden Alter (>60) signifikant höhere Werte im Vergleich zum jüngeren PatientInnenkollektiv angegeben. (113)

Da in der vorliegenden Studie kein signifikanter Geschlechterunterschied gefunden wurde, konnte das Geschlecht somit nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die QoL identifiziert werden. Zu einem ähnlichen Schluss kamen bspw. de Graeff et al. (114) und Greimel et al. (115) Inwieweit das Geschlecht Einfluss auf die QoL hat wird in der Literatur kontrovers diskutiert. (99) Allerdings konnten die meisten Studien zeigen, dass Männer nach Tumortherapie bessere Werte hinsichtlich der QoL erzielten als Frauen. (116-118) In einer Studie von Tan et al. gaben Frauen signifikant schlechtere Werte hinsichtlich der QoL an als Männer. Die signifikanten Unterschiede beliefen sich auf die Symptomskalen Schmerzen, Schlaflosigkeit, Obstipation, Sinneseinschränkungen, Zahnprobleme und Gewichtsverlust. (118)

Jedoch gibt es auch Studien mit gegenteiligen Beobachtungen, wie jene von Rogers et al. (89) oder Bozec et al. (102), in denen Frauen höhere Werte hinsichtlich der QoL erzielten.

Etwa zwei von drei PatientInnen mit Kopf Hals Karzinomen erhalten adjuvante Therapien wie Radio-, und/ oder Chemotherapie (98), was durch Beobachtungen in unserer Studie bestätigt wird, wo dies auf 29 von 43 PatientInnen (68%) zutraf. Studien haben gezeigt, dass sich Bestrahlung negativ auf gewisse Domänen der QoL auswirkt. Gewicht, Speichelfunktion und physische Funktion nahmen signifikant ab, wohingegen Symptome wie Husten, Schluckprobleme und Mundtrockenheit zunahmen. (119-121) Unsere Studie zeigte bedeutungsgleiche Ergebnisse, allerdings waren die Unterschiede nur in der Skala Wundheilungsstörungen signifikant, da dieses Symptom bei adjuvant bestrahlten PatientInnen verstärkt auftrat.

Die Vermutung, dass die PatientInnen der Gruppe Scapula mehr Schluckprobleme angaben, da sie vermehrt adjuvant bestrahlt wurden, wird dadurch widerlegt, als dass die vorkommenden adjuvanten Bestrahlungen in den anderen beiden Rekonstruktionsgruppen in einem ähnlichen Verhältnis zur Anzahl der PatientInnen stehen. Pierre et al. (122) weist darauf hin, dass sich Nebenwirkungen von adjuvanten Therapien wie bspw. Radiatio monatelang hinziehen können und somit die QoL über einen längeren Zeitraum beeinflussen. Diese Aussage unterstreicht einmal mehr, dass der Zeitpunkt an dem die PatientInnen zu ihrer QoL befragt werden entscheidend ist. Da, wie bereits erwähnt, die Werte besonders im ersten Jahr schwanken, stimmen auch Pierre et al. mit Schliephake, Bozec und Rogers et al. (99, 102,

103) überein, dass die Erhebung der QoL ein Jahr nach Behandlung ein guter Langzeitindikator ist.

Besonders fortgeschrittene Tumorstadien (T3, T4) erfordern oftmals ausgedehntere Eingriffe aufgrund des größeren Ausmaßes an Defekten und anschließender Rekonstruktion sowie adjuvante Therapieansätze, woraus sich ableiten lässt, dass zunehmendes Tumorstadium sich negativ auf die QoL auswirken kann. (78)

Dass das Ausmaß des Primärtumors einen Einfluss auf die QoL hat konnten Pierre et al. in einer Studie zeigen, in welcher bei den Tumorstadien T3 und T4 ein signifikanter negativer Zusammenhang in den Skalen Allgemeine Gesundheit und Lebensqualität im Vergleich zu weniger fortgeschrittenen Stadien (T1, T2) bestand. Dies hatte auch auf gewisse Symptome einen Einfluss, jedoch wurden keine genauen Angaben zu den betreffenden Skalen gegeben. (122) Schliephake et al. fanden heraus, dass in den Stadien T3 und T4 signifikant mehr Schluckprobleme und Probleme bei der Ernährung auftraten. (99) In Korrelation dazu konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen fortgeschrittenen Tumorstadien und einer erhöhten Einschränkung in beruflicher Funktion sowie einem vermehrten Auftreten von Symptomen wie Schluckprobleme, Hautprobleme und Husten gefunden werden, was auch auf die Nebenwirkungen von Radiatio zurückzuführen wäre. Die Rekonstruktionsarten Scapula und Beckenkamm waren im Vergleich zu Radius vermehrt mit fortgeschrittenen Tumorstadien T3 und T4 verknüpft. Dies ist darauf zurückzuführen, dass diese eher zur Deckung größerer Defekte genutzt werden. Bei diesen beiden Rekonstruktionsarten lässt sich auch ein Trend in Richtung schlechtere Werte in den Skalen berufliche Funktion und Schluckprobleme beobachten im Vergleich zu Radius.

Auch die Lokalisation des Tumors stellt einen beeinflussenden Faktor auf mögliche postoperative Komplikationen dar. Rogers et al. (123) konnten zeigen, dass vor allem posteriore Karzinome, wie beispielsweise an der Hinterwand des Oropharynx, mehr Einschränkungen, zum Beispiel beim Schluckvorgang, mit sich ziehen. Des Weiteren werden sie meist erst in fortgeschritteneren Tumorstadien diagnostiziert und haben daher eine schlechtere Prognose bzw. erfordern eine ausgedehntere Therapie. In der vorliegenden Studie erfolgte keine Differenzierung der Tumorlokalisationen, in künftigen Studien ähnlicher Art wäre es sinnvoll die den Einfluss verschiedener Tumorlokalisationen zu berücksichtigen.

Abschließend lässt sich sagen, dass das Studiendesign eine große Einschränkung in der Therapieevaluation von Tumorerkrankungen darstellt, da die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie, welche allgemein als Goldstandard gilt (124), unmöglich ist. Aus ethischen Überlegungen, insbesondere der Deklaration von Helsinki, ist es undenkbar einen Vergleich zwischen mikrochirurgischer Rekonstruktion versus Placebo anzustreben. Ebenso ist eine randomisierte Zuordnung zur Rekonstruktionsart nicht realisierbar, da diese Entscheidung nach klinischen Aspekten getroffen werden muss und je nach betroffener Körperregion, Ausdehnung sowie Stadium der Erkrankung erfolgt. (40)

5. Konklusion

In der vorliegenden Studie konnten nur minimale Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität in Abhängigkeit der angewandten Rekonstruktionsart bei PatientInnen mit Kopf-Hals-Tumoren gefunden werden. Aufgrund der geringen Stichprobengröße sowie vielseitiger Confounder, die Einfluss auf die Lebensqualität nehmen können, sind weitere Untersuchungen unabdinglich, um endgültige Aussagen liefern zu können. Die Bestimmung weiterer Einflussfaktoren auf die Lebensqualität wie postoperative Komplikationen sowie die Definition einheitlicher Zeitpunkte der Befragung sind interessante Aspekte, welche in der Erforschung dieser Thematik berücksichtigt werden sollten. Zukünftige Studien erfordern jedenfalls eine größere Anzahl an PatientInnen um zuverlässigere Ergebnisse zu erzielen und Rückschlüsse auf das Gesamtkollektiv ziehen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Wild CP WE, Stewart BW. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention 2020*.
3. Middle Income Countries Population.
4. STATISTIK AUSTRIA. *Österreichisches Krebsregister*. 2017.
5. Guha N, Boffetta P, Wünsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *American journal of epidemiology*. 2007;166(10):1159-73.
6. Winquist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2017;46(1):29.
7. Lee YCA, Li S, Chen Y, Li Q, Chen CJ, Hsu WL, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head & neck*. 2019;41(1):92-102.
8. Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer--Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c4684.
9. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *Journal of dental research*. 2007;86(2):104-14.
10. Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabein H, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral oncology*. 2011;47(8):725-31.
11. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):777-89.
12. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(2):541-50.
13. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, Marshall JR, Stoler D, Reid ME, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(9):2406-12.
14. Xu S, Zhang G, Xia C, Tan YH. Associations Between Poor Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official*

- journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2019;77(10):2128-42.
15. Deng Z, Uehara T, Maeda H, Hasegawa M, Matayoshi S, Kiyuna A, et al. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infections and genotype distribution in head and neck cancers. *PLoS One*. 2014;9(11):e113702.
 16. Ngan HL, Wang L, Lo KW, Lui VWY. Genomic Landscapes of EBV-Associated Nasopharyngeal Carcinoma vs. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Cancers*. 2018;10(7).
 17. Papillomaviruses H. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: IARC. 2011.
 18. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*. 2017;141(4):664-70.
 19. Hillemanns P, Mehlhorn G, Rinnau F, Soergel P, Beckmann M. HPV-Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2007;67(01):R1-R28.
 20. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *International journal of cancer*. 2009;124(2):394-401.
 21. Laggiou P, Talamini R, Samoli E, Laggiou A, Ahrens W, Pohlman H, et al. Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study. *International journal of cancer*. 2009;124(11):2671-6.
 22. Chen YJ, Chang JT, 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.
 23. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):75-83.
 24. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E, group EEEgw. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2010;21(suppl_5):v184-v6.
 25. Chan A, Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Hui EP, Leung S, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2012;23:vii83-vii5.
 26. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(1):24-35.
 27. Wolff KD, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(48):829-35.
 28. Stöhr M, Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Aktuelle Therapiekonzepte bei malignen Kopf-Hals-Tumoren. *TumorDiagnostik & Therapie*. 2017;38(05):293-6.
 29. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2003;14(1):47-62.
 30. Shah JP, Montero PH. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018;29(4):397-404.

31. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. Lehrbuch Pathologie: Elsevier Health Sciences Germany; 2012.
32. Schmiegel W. Onkologie interdisziplinär. Hübner J, editor. Stuttgart: Schattauer Verlag (Thieme).
33. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1945-52.
34. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1937-44.
35. Santos AB, Cernea CR, Inoue M, Ferraz AR. Selective neck dissection for node-positive necks in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a word of caution. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2006;132(1):79-81.
36. Werner JA. Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
37. Rodrigo JP, Grilli G, Shah JP, Medina JE, Robbins KT, Takes RP, et al. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: Systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2018;44(4):395-403.
38. Schultz BD, Sosin M, Nam A, Mohan R, Zhang P, Khalifian S, et al. Classification of mandible defects and algorithm for microvascular reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;135(4):743e-54e.
39. Boehm A, Wichmann G, Mozet C, Dietz A. Aktuelle Therapieoptionen bei rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren. *HNO*. 2010;58(8):762-9.
40. Maghami E, Ho AS. *Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient*: Springer International Publishing; 2018.
41. Saijo M. The vascular territories of the dorsal trunk: a reappraisal for potential flap donor sites. *British journal of plastic surgery*. 1978;31(3):200-4.
42. Dos Santos L. The scapular flap: a new microsurgical free flap. *Bol Chir Plast*. 1980;70:133.
43. Wolff KD, Hölzle F. *Raising of Microvascular Flaps: A Systematic Approach*: Springer International Publishing; 2017.
44. Hölzle F, Wolff KD, Mohr C. Reconstructive oral and maxillofacial surgery. *Deutsches Arzteblatt international*. 2008;105(47):815-22.
45. Yang G. Forearm free skin flap transplantation; report of 56 cases. *National Medical Journal of China Med J China*. 1981;61:139.
46. Mühlbauer W, Olbrisch R, Herndl E, Stock W. Treatment of neck contracture after burns with a free under arm flap. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 1981;52(10):635-7.
47. Mühlbauer W, Herndl E, Stock W. The forearm flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 1982;70(3):336-44.
48. George RK, Krishnamurthy A. Microsurgical free flaps: Controversies in maxillofacial reconstruction. *Annals of maxillofacial surgery*. 2013;3(1):72-9.
49. Hekner DD, Abbink JH, van Es RJ, Rosenberg A, Koole R, Van Cann EM. Donor-site morbidity of the radial forearm free flap versus the ulnar forearm free flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(2):387-93.

50. Taylor GI, Townsend P, Corlett R. Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. *Clinical work. Plastic and reconstructive surgery.* 1979;64(6):745-59.
51. Sanders R, Mayou BJ. A new vascularized bone graft transferred by microvascular anastomosis as a free flap. *British Journal of Surgery.* 1979;66(11):787-8.
52. Modabber A, Möhlhenrich SC, Ayoub N, Hajji M, Raith S, Reich S, et al. Computer-aided mandibular reconstruction with vascularized iliac crest bone flap and simultaneous implant surgery. *Journal of Oral Implantology.* 2015;41(5):e189-e94.
53. Riediger D. Restoration of masticatory function by microsurgically revascularized iliac crest bone grafts using enosseous implants. *Plastic and reconstructive surgery.* 1988;81(6):861-77.
54. Song Y-g, Chen G-z, Song Y-l. The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. *British journal of plastic surgery.* 1984;37(2):149-59.
55. Gedebo T, Wei F-C, Lin C-H. Clinical experience of 1284 free anterolateral thigh flaps. *Handchirurgie· Mikrochirurgie· Plastische Chirurgie.* 2002;34(04):239-44.
56. Koshima I, Fukuda H, Utunomiya R, Soeda S. The anterolateral thigh flap; variations in its vascular pedicle. *British journal of plastic surgery.* 1989;42(3):260-2.
57. Wolff K, Plath T, Frege J, Hoffmeister B. Primary thinning and de-epithelialization of microsurgical transplants from the lateral thigh. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie: MKG.* 2000;4(2):88-94.
58. Collins J, Ayeni O, Thoma A. A systematic review of anterolateral thigh flap donor site morbidity. *Canadian Journal of Plastic Surgery.* 2012;20(1):17-23.
59. Koshima I, Yamamoto H, Hosoda M, Moriguchi T, Orita Y, Nagayama H. Free combined composite flaps using the lateral circumflex femoral system for repair of massive defects of the head and neck regions: an introduction to the chimeric flap principle. *Plastic and reconstructive surgery.* 1993;92(3):411-20.
60. Guang-xiang H, Tong-bo Z, Fa-bin W, Xing-qiu H, Shi-hao Y, Fang W, et al. Medial flap of the shank—anatomical study and clinical application. *Journal of Tongji Medical University.* 1986;6(4):246-50.
61. Kobayashi S, Kakibuchi M, Masuda T, Ohmori K. Use of vascularized corticoperiosteal flap from the femur for reconstruction of the orbit. *Annals of plastic surgery.* 1994;33(4):351-7; discussion 7.
62. Banaszewski J, Gaggl A, Andruszko A. Medial femoral condyle free flap for head and neck reconstruction. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery.* 2019;27(2):130-5.
63. Gaggl AJ, Bürger HK, Chiari FM. Free microvascular transfer of segmental corticocancellous femur for reconstruction of the alveolar ridge. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2008;46(3):211-7.
64. Gaggl A, Bürger H, Chiari FM. The microvascular osteocutaneous femur transplant for covering combined alveolar ridge and floor of the mouth defects: preliminary report. *Journal of reconstructive microsurgery.* 2008;24(03):169-75.
65. Dubois G, Lopez R, Puwanarajah P, Noyelles L, Lauwers F. The corticoperiosteal medial femoral supracondylar flap: anatomical study for

- clinical evaluation in mandibular osteoradionecrosis. Surgical and radiologic anatomy. 2010;32(10):971-7.
66. Giladi AM, Rinkinen JR, Higgins JP, Iorio ML. Donor-site morbidity of vascularized bone flaps from the distal femur: a systematic review. *Plastic and reconstructive surgery*. 2018;142(3):363e-72e.
 67. Endara MR, Brown BJ, Shuck J, Bachabi M, Parks BG, Higgins JP. Torsional stability of the femur after harvest of the medial femoral condyle corticocancellous flap. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2015;31(05):364-8.
 68. Rao SS, Sexton CC, Higgins JP. Medial femoral condyle flap donor-site morbidity: a radiographic assessment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;131(3):357e-62e.
 69. Sun AH, Xu X, Sasaki CT, Ariyan S, Steinbacher DM. A thirty-year experience with head and neck flap reconstruction. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(5):1354-61.
 70. Chernichenko N, Ross DA, Shin J, Sasaki CT, Ariyan S. End-to-side venous anastomosis with an anastomotic coupling device for microvascular free-tissue transfer in head and neck reconstruction. *The Laryngoscope*. 2008;118(12):2146-50.
 71. Neuchrist C, Formanek M. [Follow up in head and neck cancer]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2008;158(9-10):273-7.
 72. Ishikita T, Oriuchi N, Higuchi T, Miyashita G, Arisaka Y, Paudyal B, et al. Additional value of integrated PET/CT over PET alone in the initial staging and follow up of head and neck malignancy. *Annals of nuclear medicine*. 2010;24(2):77-82.
 73. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2001;258(4):177-83.
 74. Brands MT, Brennan PA, Verbeek ALM, Merckx MAW, Geurts SME. Follow-up after curative treatment for oral squamous cell carcinoma. A critical appraisal of the guidelines and a review of the literature. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2018;44(5):559-65.
 75. Carrillo JF, Carrillo LC, Ramirez-Ortega MC, Ochoa-Carrillo FJ, Onate-Ocana LF. The impact of treatment on quality of life of patients with head and neck cancer and its association with prognosis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016;42(10):1614-21.
 76. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2000;43(3):190-7.
 77. Yue J, Zhuo S, Zhang H, Liu X, Zhang W. Long-term quality of life measured by the University of Washington QoL questionnaire (version 4) in patients with oral cancer treated with or without reconstruction with a microvascular free flap. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2018;56(6):475-81.
 78. de Melo NB, Bernardino IM, de Melo DP, Gomes DQC, Bento PM. Head and neck cancer, quality of life, and determinant factors: a novel approach using

- decision tree analysis. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2018;126(6):486-93.
79. Kanatas A, Ghazali N, Lowe D, Udberg M, Heseltine J, O'Mahony E, et al. Issues patients would like to discuss at their review consultation: variation by early and late stage oral, oropharyngeal and laryngeal subsites. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;270(3):1067-74.
 80. Moschen R, Riedl D. [Psychooncological Treatment of Patients with Head and Neck Cancer]. *Laryngo- rhino- otologie*. 2017;96(5):319-31.
 81. Baumann F, Bloch W, Jäger E. Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
 82. Glatzer W. Lebensstandard und Lebensqualität. *Handwörterbuch zur Gesellschaft Deutschlands*: Springer; 2001. p. 436-46.
 83. Daig I, Lehmann A. Verfahren zur Messung der Lebensqualität. *Zeitschrift für medizinische Psychologie*. 2007;16(1, 2):5-23.
 84. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine* (1982). 1995;41(10):1403-9.
 85. Dietz A, Meyer A, Singer S. [Measuring quality of life in head and neck cancer. Current status and future needs]. *HNO*. 2009;57(9):857-65.
 86. Egger JW. Das biopsychosoziale Krankheitsmodell. Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit *Psychologische Medizin*. 2005;16(2):3-12.
 87. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *PharmacoEconomics*. 2016;34(7):645-9.
 88. Stenman U, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J, et al. Measurement and modeling of health-related quality of life. *Epidem Demog Public Health*. 2010;195.
 89. Rogers S, Lowe D, Brown J, Vaughan E. A comparison between the University of Washington head and neck disease-specific measure and the medical short form 36, EORTC QOQ-C33 and EORTC head and neck 35. *Oral oncology*. 1998;34(5):361-72.
 90. 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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
 91. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual* (ed 3). Brussels, Belgium. EORTC publications; 2001.
 92. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(3):1008-19.
 93. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2000;36(14):1796-807.

94. Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, Tomaszewska IM, Castro Silva J, Mehanna H, et al. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck*. 2019.
95. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 scoring manual 3rd edition Brussels: EORTC. 2001:1-24.
96. de Bree R, Rinaldo A, Genden EM, Suárez C, Rodrigo JP, Fagan JJ, et al. Modern reconstruction techniques for oral and pharyngeal defects after tumor resection. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2008;265(1):1-9.
97. Nogueira TE, Adorno M, Mendonça E, Leles C. Factors associated with the quality of life of subjects with facial disfigurement due to surgical treatment of head and neck cancer. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2018;23(2):e132.
98. Li W, Xu Z, Liu F, Huang S, Dai W, Sun C. Vascularized free forearm flap versus free anterolateral thigh perforator flaps for reconstruction in patients with head and neck cancer: assessment of quality of life. *Head & neck*. 2013;35(12):1808-13.
99. Schliephake H, Jamil MU. Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2002;31(4):427-33.
100. Rogers S, Humphris G, Lowe D, Brown J, Vaughan E. The impact of surgery for oral cancer on quality of life as measured by the Medical Outcomes Short Form 36. *Oral oncology*. 1998;34(3):171-9.
101. 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.
102. Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E, Casanova C, Vallicioni J, Demard F, et al. Free-flap head and neck reconstruction and quality of life: a 2-year prospective study. *The Laryngoscope*. 2008;118(5):874-80.
103. Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. *Head Neck*. 1999;21(5):394-401.
104. Ilie G, Bradfield JA, Moodie L, Lawen T, Ilie AI, Lawen Z, et al. The role of response-shift in studies assessing quality of life outcomes among cancer patients: a systematic review. *Frontiers in oncology*. 2019;9:783.
105. Herschbach P. [The "Well-being paradox" in quality-of-life research]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*. 2002;52(3-4):141-50.
106. Staudinger UM. Viele Gründe sprechen dagegen, und trotzdem geht es vielen Menschen gut: Das Paradox des subjektiven Wohlbefindens. *Psychologische Rundschau*. 2000.
107. Headey B, Wearing AJ. *Understanding happiness: A theory of subjective well-being*: Longman Cheshire; 1992.
108. Sprangers MA, Moinpour CM, Moynihan TJ, Patrick DL, Revicki DA, Group CSCM, editors. *Assessing meaningful change in quality of life over time: a users' guide for clinicians*. Mayo Clinic Proceedings; 2002: Elsevier.

109. Allison PJ, Locker D, Feine JS. Quality of life: a dynamic construct. *Social science & medicine*. 1997;45(2):221-30.
110. Momeni A, Kim RY, Kattan A, Tennefoss J, Lee TH-C, Lee GK. The effect of preoperative radiotherapy on complication rate after microsurgical head and neck reconstruction. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2011;64(11):1454-9.
111. Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shaha AR, Pfister DG, Shah JP. Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;103(2):403-11.
112. 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. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2004;130(8):962-6.
113. Momeni A, Kim RY, Kattan A, Lee GK. Microsurgical head and neck reconstruction after oncologic ablation: a study analyzing health-related quality of life. *Annals of plastic surgery*. 2013;70(4):462-9.
114. De Graeff A, De Leeuw J, Ros W, Hordijk G, Blijham G, Winnubst J. A prospective study on quality of life of patients with cancer of the oral cavity or oropharynx treated with surgery with or without radiotherapy. *Oral oncology*. 1999;35(1):27-32.
115. Greimel ER, Padilla GV, Grant MM. Gender differences in outcomes among patients with cancer. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 1998;7(3):197-206.
116. Vilaseca I, Chen AY, Bakscheider AG. Long-term quality of life after total laryngectomy. *Head Neck*. 2006;28(4):313-20.
117. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Sociodemographic factors and quality of life as prognostic indicators in head and neck cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(3):332-9.
118. Tan S, Duong Dinh TA, Westhofen M. Evaluation of gender-specific aspects in quality-of-life in patients with larynx carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(12):1201-5.
119. Connor NP, Cohen SB, Kammer RE, Sullivan PA, Brewer KA, Hong TS, et al. Impact of conventional radiotherapy on health-related quality of life and critical functions of the head and neck. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;65(4):1051-62.
120. Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2005;27(4):302-10.
121. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head & neck*. 2001;23(5):389-98.
122. Pierre CS, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Ettaiche M, Santini J, et al. Long-term quality of life and its predictive factors after oncologic surgery and microvascular reconstruction in patients with oral or oropharyngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(4):801-7.
123. 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.

124. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC health services research. 2004;4(1):38.

Lebensqualität von Kopf-Hals TumorpatientInnen nach verschiedenen Methoden mikrochirurgischer Rekonstruktion

-

Eine Fragebogenstudie

Betreuer:

Dr.med. Dr.med.dent. Univ.-Ass Tomislav Ante Zrnc

Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Auenbruggerplatz 5,
8036 Graz

tomislav.zrnc@medunigraz.at

+43/31638581658

Diplomandin:

Cand.med.dent Anke Pichler

Johann Fux Gasse 35 8010 Graz

anke.pichler@stud.medunigraz.at

+43/6644309742

Inhaltsverzeichnis

1	Wissenschaftlicher Hintergrund	2
2	Ziel.....	2
3	PatientInnen.....	2
4	Zielgrößen (Endpunkte).....	2
4.1	Hauptzielgrößen.....	2
4.2	Nebenzielparameter.....	2
5	Methodik.....	2
6	Statistik.....	3
6.1	Geplante Auswertung	3
6.2	Fallzahlplanung:	3
7	Datenschutz.....	3
8	Nutzen-Risiko Evaluierung.....	3
9	Referenzen	3

1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Lebensqualität (QoL) ist ein essentieller Punkt in der modernen medizinischen Behandlung und gilt als wesentlicher medizinischer Parameter für das Outcome. Im Sinne des biopsychosozialen Modelles steht diesem Thema eine bedeutsame Rolle zu. Ähnliche bereits vorhandene Studien zeigen eine Verschlechterung oder ein Gleichbleiben der Lebensqualität nach operativen Eingriffen bei Tumorerkrankungen insbesondere im Mundbereich. (1,2)

Außerdem konnten in vorrangegangenen Studien Unterschiede in der subjektiven Wahrnehmung bezüglich Lebensqualität zwischen Frauen und Männern gezeigt werden. (3)

In der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie gibt es nach der Tumorentfernung verschiedene Möglichkeiten zur Defektdeckung mit unterschiedlichen mikrochirurgischen Rekonstruktionsverfahren. Die Relevanz der Studie besteht darin, einen Eindruck darüber zu erhalten welches mikrochirurgische Transplantat die relativ beste Lebensqualität für die Patient/innen bieten kann.

2 Ziel

Im Wesentlichen besteht der Kern der Arbeit darin, die Health Related Quality of Life (HRQOL) von Patient/innen nach verschiedenen Rekonstruktionsmöglichkeiten im Kopf-Hals Bereich mittels validiertem Fragebogen zu ermitteln. Der Zweck dieser Studie ist es, herauszufinden inwiefern die verschiedenen Transplantatarten, die zur Deckung und Rekonstruktion bei Tumoroperationen im Kopf- Hals Bereich angewendet werden, die Lebensqualität beeinflussen.

3 PatientInnen

Gearbeitet wird mit einer Fallzahl von ca. 200 Patient/innen mit einem Mindestalter von 18 Jahren, die nach Tumorresektion und mikrochirurgischer Rekonstruktion im Rahmen der Tumornachsorge in der Ambulanz der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zwischen Dezember 2018 und Dezember 2019 vorstellig werden. Es erfolgt eine Zuordnung zu den verschiedenen Rekonstruktionsarten. Die Fragebögen werden anonymisiert und anschließend statistisch ausgewertet.

4 Zielgrößen (Endpunkte)

4.1 Hauptzielgröße

Quality of Life bei rekonstruierten Tumorpatient/innen

4.2 Nebenzielparameter

- Art des angewendeten Rekonstruktionsverfahrens
- Alter
- Geschlecht

5 Methodik

Verwendet werden validierte und standardisierte Fragebögen, nämlich der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 und der EORTC H&N43. Die Lebensqualität ist sehr breit definiert,

weswegen es wichtig ist einen standardisierten Fragebogen zu verwenden, der die QoL in verschiedene Dimensionen unterteilt. Diese Fragebögen der europäischen Krebsgesellschaft sind schon in ähnlichen Studien herangezogen worden. (4)

6 Statistik

6.1 Geplante Auswertung

Die Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik.

Für numerische Daten werden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet.

Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

6.2 Fallzahlplanung:

Die Fallzahl ergibt sich aus der Anzahl der behandelten Patienten im genannten Zeitraum von Dezember 2018 bis Mai 2019.

Wir erwarten ca. 200 Datensätze. Da es sich um eine rein deskriptive Studie handelt wurde auf eine formale Fallzahl/Power-Berechnung verzichtet.

7 Datenschutz

Alle Patient/innen werden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten werden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gespeichert. Anschließend werden die verschlüsselten Daten mit Hilfe von SPSS Datenblättern von Frau DI Irene Mischak an der Abteilung für Zahnmedizin und Mundgesundheitsausgewertet.

Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

8 Nutzen-Risiko Evaluierung

Die eingeschlossenen Patient/innen haben keinen direkten Nutzen von der Studie.

Da es sich allerdings um die Auswertung von ihnen beantworteter Fragebögen handelt ist auch kein Risiko zu erwarten.

Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten wird durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert.

Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

9 Referenzen

1. Kramer B, Wenzel A, Boerger M, Lippert B, Feist K, Petrasch R, et al. Long-Term Quality of Life and Nutritional Status of Patients with Head and Neck Cancer. Nutrition and cancer. 2018:1-14.

2. Viana TSA, Silva PGB, Pereira KMA, Mota MRL, Alves A, de Souza EF, et al. Prospective Evaluation of Quality of Life in Patients Undergoing Primary Surgery for Oral Cancer: Preoperative and Postoperative Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(8):2093-100.
3. Faxen UL, Hage C, Donal E, Daubert JC, Linde C, Lund LH. Patient reported outcome in HFpEF: Sex-specific differences in quality of life and association with outcome. *Int J Cardiol.* 2018;267:128-32.
4. Tan S, Duong Dinh TA, Westhofen M. Evaluation of gender-specific aspects in quality-of-life in patients with larynx carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2016 Dec;136(12):1201-1205. Epub 2016 Aug 9.



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, 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 Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	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
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden



EORTC QLQ - H&N43

Patienten berichten manchmal die folgenden Symptome oder Probleme. Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche erlebt haben. Markieren Sie bitte die Zahl, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr nicht
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 (pürierte) 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, weil Sie Zähne verloren haben?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?	1	2	3	4
42. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
43. Hatten Sie klebrigen Speichel?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn?	1	2	3	4
45. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
46. Hatten Sie Probleme mit Husten?	1	2	3	4
47. Hatten Sie Probleme mit Heiserkeit?	1	2	3	4
48. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Aussehen?	1	2	3	4
49. Haben Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend gefühlt?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
50. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
51. Hatten Sie Probleme beim Essen?	1	2	3	4
52. Hatten Sie Probleme, im Beisein Ihrer Familie zu essen?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Probleme, im Beisein anderer Leute zu essen?	1	2	3	4
54. Bereitet es Ihnen Probleme, Ihre Mahlzeiten zu genießen?	1	2	3	4
55. Hatten Sie Probleme, mit anderen Leuten zu sprechen?	1	2	3	4
56. Hatten Sie Probleme, am Telefon zu sprechen?	1	2	3	4
57. Hatten Sie Probleme, in einer lauten Umgebung zu sprechen?	1	2	3	4
58. Hatten Sie Probleme, deutlich zu sprechen?	1	2	3	4
59. Hatten Sie Probleme, unter die Leute zu gehen?	1	2	3	4
60. Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	1	2	3	4
61. Konnten Sie Sexualität weniger genießen?	1	2	3	4
62. War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert?	1	2	3	4
63. Hatten Sie Schmerzen in der Schulter?	1	2	3	4
64. Hatten Sie Schwellungen am Hals?	1	2	3	4
65. Hatten Sie Hautprobleme (z.B.: Jucken, Trockenheit)?	1	2	3	4
66. Hatten Sie Ausschlag?	1	2	3	4
67. Sind Farbveränderungen an Ihrer Haut aufgetreten?	1	2	3	4
68. Haben Sie sich Sorgen darüber gemacht, dass Ihr Gewicht zu niedrig ist?	1	2	3	4
69. Haben Sie sich Sorgen über Ergebnisse von Untersuchungen und Tests gemacht?	1	2	3	4
70. Haben Sie sich Sorgen über Ihren zukünftigen Gesundheitszustand gemacht?	1	2	3	4
71. Hatten Sie Probleme mit der Wundheilung?	1	2	3	4
72. Hatten Sie Kribbeln oder Taubheit in Ihren Händen oder Füßen?	1	2	3	4
73. Hatten Sie Probleme beim Kauen?	1	2	3	4