



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin

**Funktionelles Outcome nach transmandibulärer Resektion und primärer
Radiochemotherapie von fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen**

Franziska Wakonig

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Maegdefessel

Prüfende/-r der Dissertation: 1. Prof. Dr. Andreas Knopf
2. apl. Prof. Dr. Anja C. Pickhard

Die Dissertation wurde am 27.04.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die promotionsführende Einrichtung der Fakultät für Medizin am 12.10.2021
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Anhangsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Anatomische Grundlagen	1
1.1.1 Anatomie des Oropharynx	1
1.2 Physiologische Grundlagen	1
1.2.1 Schluckvorgang	1
1.2.2 Artikulation	2
1.2.3 Speichelproduktion	3
1.3 Pathologische Grundlagen	4
1.3.1 Oropharynxkarzinom	4
1.3.1.1 Definition	4
1.3.1.2 Epidemiologie	4
1.3.1.3 Klassifikation	5
1.3.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren	10
1.3.1.5 Therapie	13
1.3.1.6 Therapiekomplicationen	18
1.3.1.7 Messverfahren	22
1.3.1.8 Prognose	25
1.4 Fragestellung	27
2 Material und Methoden	28
2.1 Rekrutierung des Patientenkollektivs	28
2.2 Auswahlkriterien	29
2.3 Parameter	29
2.3.1 100 ml – Wasserschlucktest	32
2.3.2 Saxon-Test	34
2.3.3 Mallampati-Klassifikation	36
2.3.4 Oberkiefer-zu-Unterkiefer-Gingivaabstand	36
2.3.5 Fragebögen	37
2.3.6 Modifizierte Pharynxrekonstruktion	41

2.4	Statistische Methoden	42
3	Ergebnisse und Auswertung.....	43
3.1	Statistische Tumorkollektivanalyse.....	43
3.1.1	Zusammensetzung des Tumorkollektivs	43
3.1.2	Zeitraum zwischen Therapie und Untersuchung sowie Alters- und Geschlechtsverteilung.....	43
3.1.3	Noxen.....	44
3.1.4	Tumorklassifikation	44
3.1.5	Klinische Untersuchung.....	47
3.1.6	Subjektive Messmethoden	48
3.1.7	Modifizierte Pharynxrekonstruktion.....	51
4	Diskussion	53
5	Zusammenfassung	67
6	Literaturverzeichnis.....	69
7	Anhang	84
8	Veröffentlichungen.....	85
8.1	Posterpräsentation	85
8.2	Publikation als Paper.....	85
8	Danksagung.....	86

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ALT	Anterolateraler Oberschenkellappen
C/RT	Chemo-/Radiotherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEES	Fiberoptische endoskopische Schluckevaluation
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
Gl.	Glandula
Gl.	Glandulae
GÜ	Gesamtüberleben
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HPV	Humanes Papilloma Virus
I	Item
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
M.	Musculus
MALT	Mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe
MDADI	M. D. Anderson Dysphagia Inventory
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
ND	Neck Dissection
OPSCC	Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma
pC/RT	Primäre Chemo-/Radiotherapie
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PMMF	Pectoralis-major-Lappen
PY	Pack-Years
QLQ-H&N35	Quality of Life Questionnaire, Head and Neck Module
Rb	Retinoblastom-Protein
RCT	Radiochemotherapie
RFFF	Freier radialer Unterarm-lappen

RS	RawScore
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S	Score
SAF	Supraklavikulärer Arterienlappen
SHI	Speech Handicap Index
TORS	Transorale Roboterchirurgie
ÜR	Überlebensrate
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
VF	Videofluoroskopie
ZNS	Zentrales Nervensystem
3D	Dreidimensional
5-JÜR	5-Jahre-Überlebensrate

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. 1: Zustand postoperativ: Schnittführung nach Mandible Split und ND.....	15
Abbildung 1. 2: Rekonstruierter Oropharynxdefekt mittels RFFF nach Mandible Split.....	17
Abbildung 1. 3: Hautschädigung mit Erythem nach Strahlentherapie.....	20
Abbildung 2. 1: Durchführung des Saxon-Tests	35
Abbildung 2. 2: Abwiegen der Verpackung mit eingespeicherter Mullkomresse	35
Abbildung 2. 3: Mallampati Score, (H. V. Kumar et al., 2014).....	36
Abbildung 2. 4: Modifizierte Pharynxrekonstruktion, (Knopf et. al., 2021)	41
Abbildung 3. 1: Symptom Score des QLQ-H&N35-Fragebogens	49
Abbildung 3. 2: Sicca VAS Score des Xerostomie-Fragebogens	50
Abbildung 3. 3: Symptom Score des MDADI- sowie des SHI-Fragebogens.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. 1: Anatomische Bezirke und Unterbezirke des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 29).....	6
Tabelle 1. 2: Klinische T-Klassifikation des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 31).....	6
Tabelle 1. 3: Klinische N-Klassifikation des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 33).....	7
Tabelle 1. 4: Klinische M-Klassifikation des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 34).....	7
Tabelle 1. 5: Stadiengruppierung des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 34)	7
Tabelle 1. 6: Definitionen der R-Klassifikation nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 19)	8
Tabelle 1. 7: Einteilung des histopathologischen Gradings nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 15)	8
Tabelle 1. 8: Klinische T-Klassifikation von Oropharynxtumoren mit immunhistochemisch nachgewiesener p16-Überexpression nach UICC, 8. Auflage (Wittekind, 2017, S. 34f.)	8
Tabelle 1. 9: Klinische N-Klassifikation von p16-positiven Oropharynxkarzinomen nach UICC, 8. Auflage (Wittekind, 2017, S. 37).....	9
Tabelle 1. 10: Stadiengruppierung von p16-positiven Oropharynxtumoren nach UICC, 8. Auflage (Wittekind, 2017, S.39)	9
Tabelle 1. 11: Überblick über die Eigenschaften HPV-positiver und HPV-negativer HNSCC (Marur & Forastiere, 2016, S. 388, Table 1.)	11
Tabelle 1. 12: 5-JÜR von OPSCC, (O'Sullivan et al., 2016)	25
Tabelle 3. 1: Zeitraum zwischen Therapie und Untersuchung sowie Alters- und Geschlechtsverteilung im OP+C/RT- und pC/RT-Kollektiv.....	43
Tabelle 3. 2: Alkohol- und Nikotinkonsum der beiden Kollektive im Vergleich.....	44
Tabelle 3. 3: Verteilung des T-Status der beiden Kollektive im Vergleich	45
Tabelle 3. 4: Verteilung des N-Status der beiden Kollektive im Vergleich.....	45
Tabelle 3. 5: Verteilung des M-Status der beiden Kollektive im Vergleich	46
Tabelle 3. 6: Verteilung des histopathologischen Gradings.....	46
Tabelle 3. 7: R-Status und Verteilung der adjuvanten bzw. primären C/RT-Therapiemodalitäten	47

Tabelle 3. 8: Ergebnisse der klinischen Untersuchung der beiden Kollektive im Vergleich...	48
Tabelle 3. 9: Ergebnisse der klinischen Untersuchung unter Einbeziehung der modifizierten Rekonstruktionstechnik der OP+C/RT-Gruppe	52

Anhangsverzeichnis

Anhang 7. 1: Ausschnitt aus der Skala: RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (Cox et al., 1995).....	84
Anhang 7. 2: Verwendete Utensilien des Wasserschlucktests	84
Anhang 7. 3: Verwendete Utensilien des Saxon-Tests	84

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen

1.1.1 Anatomie des Oropharynx

Der Oropharynx, als Bestandteil des Pharynx, erstreckt sich vom weichen Gaumen bis kaudal auf Höhe des Zungenbeins, wo er in den Hypopharynx übergeht. Nach kranial setzt er sich in den Nasopharynx fort und ist im anterioren Bereich über den Isthmus faucium mit der Mundhöhle verbunden. (Duvvuri & Myers, 2009; Fossum et al., 2017) Zwischen den seitlichen Gaumenbögen, dem vorderen Arcus palatoglossus und dem hinteren Arcus palatopharyngeus, befinden sich die Gaumentonsillen (Standring, 2015). Zwischen dem Zungengrund und der Epiglottis ist eine paarige Grube (Vallecula epiglottica) lokalisiert. Die Oropharynxhinterwand wird durch den Musculus (M.) constrictor pharyngis superior geformt. (Duvvuri & Myers, 2009; Fossum et al., 2017) Der Oropharynx wird über Äste der Arteria (A.) carotis externa mit Blut versorgt (Standring, 2015). Aufgrund der engen anatomischen Gefäßverhältnisse ist hier bei chirurgischen Eingriffen besondere Vorsicht geboten. Die motorische sowie sensorische Innervation erfolgt über den Nervus (N.) maxillaris, N. glossopharyngeus und N. vagus. (Fossum et al., 2017) Die ersten Stationen der primären Lymphdrainage sind die jugulodigastrischen, die retropharyngealen und die inneren jugularen Lymphknoten (Duvvuri & Myers, 2009; Fossum et al., 2017; Standring, 2015). Ferner enthält der Oropharynx mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT), den sogenannten Waldeyer-Rachenring (Standring, 2015).

1.2 Physiologische Grundlagen

1.2.1 Schluckvorgang

Das Schlucken ist ein komplexer Prozess, welcher aus zahlreichen koordinierten Abläufen besteht. Über 30 Muskelpaare sowie sechs der Hirnnerven sind daran beteiligt. (Rosenthal et al., 2006)

Voraussetzung für den normalen Schluckvorgang ist ein Zusammenspiel zwischen Mundhöhle, Pharynx, Larynx und Ösophagus. Der Schluckvorgang lässt sich in drei verschiedene Phasen einteilen:

Orale Phase: Die orale Phase wird willkürlich hervorgerufen. Hier erfolgt nach Nahrungsaufnahme die Zerkleinerung der Nahrungsbestandteile. Anschließend wird der Speisebrei (Bolus) durch Pressen der Zunge gegen den harten Gaumen in Richtung Oropharynx transportiert.

Pharyngeale Phase: Es kommt zur Aktivierung von Rezeptoren, welche sich primär am Zungengrund befinden. Der unwillkürliche Schluckreflex wird ausgelöst: Die Reize werden über den N. vagus und N. glossopharyngeus afferent an das zentrale Nervensystem (ZNS) weitergeleitet, was die motorische Aktivierung der Pharynxmuskulatur über N. facialis, N. glossopharyngeus, N. vagus, N. hypoglossus sowie N. mandibularis zur Folge hat. Mit dem Einsetzen des Schluckreflexes verschließt das Gaumensegel den Nasenrachenraum. Des Weiteren wird der Larynx angehoben und durch die Epiglottis verschlossen. Gleichzeitig erfolgt der Stimmlippenchluss, sodass die Nahrung in den Ösophagus transportiert werden kann, ohne über den Larynx in die Trachea zu gelangen.

Ösophageale Phase: Durch den im Rachen befindlichen Bolus wird im Ösophagus reflektorisch eine erste peristaltische Welle ausgelöst. Daraufhin verursacht die passierende Nahrung durch den Wanddruck im Ösophagus eine weitere sekundäre Peristaltik.

(Grevers et al., 2008, S. 93f.)

1.2.2 Artikulation

Das Sprechen ist einer der komplexesten motorischen Abläufe des menschlichen Körpers. Der Prozess des Sprechens basiert auf einem Zusammenspiel verschiedener motorischer Strukturen, wie bspw. der Lippen, des Kiefers, der Zunge und des Larynx. (Bouchard et al., 2013) Das Aktivitätsmuster dieser Strukturen ändert sich mit den verschiedenen produzierten Lauten. Die lautadaptierten Abläufe des Stimmtrakts werden im motorischen Gedächtnis gespeichert. Während des Sprechens werden diese zu größeren Sequenzen verknüpft, was die sinnvolle Wortbildung zur Folge hat. Für die Bildung aller Laute, egal ob Konsonant oder Vokal, ist die Larynxaktivität immer in den Artikulationsablauf der beteiligten Strukturen integriert. Die Vibration der Stimmbänder ist ein wichtiges Element der Lautbildung und kann durch die Klappenfunktion des Larynx induziert oder terminiert werden. Um z. B. die Konsonanten „p“, „t“ oder „k“ zu formen, kommt es bei geöffnetem Larynx zum Heben von Lippen bzw. Zunge, um die hier notwendige aerodynamische Okklusion hervorzurufen. Vokale hingegen werden durch vibrierende Bewegungen der Stimmbänder, in Verbindung mit Kiefer- und Zungenaktivität, gebildet. (Gracco & Lofqvist, 1994)

Ferner beeinflussen sich die artikulierenden Strukturen gegenseitig. So führt die zeitlich verzögerte Aktivität einer Struktur zu einer proportionalen zeitlichen Aktivitätsverzögerung aller weiteren beteiligten Strukturen. (Gracco & Lofqvist, 1994) Dies kann somit zu einer Beeinträchtigung des Sprechens führen.

1.2.3 Speichelproduktion

Die Kopfspeicheldrüsen werden in große und kleine Speicheldrüsen eingeteilt. Zu den großen Speicheldrüsen gehören die paarigen Glandulae (Gll.) parotis, submandibularis sowie sublingualis. (Matczuk et al., 2017) Die präaurikulär lokalisierte Glandula (Gl.) parotis ist die größte der Speicheldrüsen. Der Speichel mündet hier über den Stenon-Gang auf Höhe des oberen zweiten Molaren in die Mundhöhle. (Kochhar et al., 2016) Die Gl. parotis ist eine rein seröse Drüse, während die Gl. submandibularis sowie die Gl. sublingualis zu den gemischt serös-mukösen Drüsen gehören (Matczuk et al., 2017). Die Gl. submandibularis liegt im hinteren Bereich des Trigonum submandibulare, welches von M. digastricus und Mandibula gebildet wird. Über den Wharton-Gang, welcher nach anterior und medial der Gl. sublingualis verläuft, mündet der Speichel über die paarige Caruncula sublingualis in die Mundhöhle. Die Gl. sublingualis liegt eingebettet in der Mundbodenmuskulatur, während sie lateral an die Mandibula grenzt. (Bialek et al., 2006) Von ihr geht der Bartholin-Gang ab, welcher in den Wharton-Gang übergeht. Somit vereint sich schlussendlich die Speichelmündung der beiden Drüsen. (Holsinger & Bui, 2007) Ferner sind im gesamten oberen Aerodigestivtrakt die kleinen mukösen Speicheldrüsen verteilt. Täglich werden 1000 bis 1500 ml Speichel produziert. Es ist vor allem der seröse Speichel der Gl. parotis, welcher bei Nahrungsaufnahme verstärkt produziert wird. (Matczuk et al., 2017) Da dieser nahezu nur aus Wasser besteht, sind es aber primär die mukösen Speichelmengen der kleinen Speicheldrüsen, welche die Befeuchtung der Mundhöhle bedingen. Obwohl sie nur ein Zehntel zur gesamten Speichelproduktion beitragen, produzieren sie über 70 % aller Muzine. Diese binden effektiv an Wassermoleküle und vermitteln so ein Geschmeidigkeitsgefühl. (Tabak, 1995; Vainshtein et al., 2016) Dadurch werden Abläufe wie das Kauen, die Nahrungspassage sowie die Artikulation optimiert. Darüber hinaus wird dem Speichel eine antimikrobielle Wirkung zugeschrieben. (Matczuk et al., 2017)

1.3 Pathologische Grundlagen

1.3.1 Oropharynxkarzinom

1.3.1.1 Definition

Plattenepithelkarzinome des Oropharynx (Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma = OPSCC) gehen aus dessen Epithelgewebe hervor und werden grob in Tumore des weichen Gaumens, der lateralen Gaumenbögen, der Gaumen-Tonsillen, der Zungengrund-Tonsillen oder der Vallecula eingeteilt (Williams et al., 2014). Meist entstehen sie auf Basis von potenziell malignen Schleimhautveränderungen. Schleimhautplaques bzw. -läsionen wie die Leukoplakie (weißlich) und die Erythroplakie (rötlich) gehören zu den Hauptvertretern. (Huber & Tantiwongkosi, 2014; van der Waal, 2009)

1.3.1.2 Epidemiologie

Bei über 90% der malignen Kopf-Hals-Tumore handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma = HNSCC) des Naso-, Oro- und Hypopharynx sowie des Larynx und der Mundhöhle (Marur & Forastiere, 2008). HNSCC befinden sich weltweit auf Platz sechs der häufigsten Krebserkrankungen, mit jährlich ungefähr 600.000 neu diagnostizierten Fällen (Parkin et al., 2005). 2012 lag in Deutschland die weibliche Neuerkrankungsrate von Tumoren der Mundhöhle und des Rachens bei 9/100.000 Einwohner, die männliche belief sich mit 24/100.000 Einwohner knapp auf das Dreifache (Kaatsch et al., 2015, S. 26). Tumore von Mundhöhle und Rachen befinden sich mit einem Anteil von 1,6% an 15. Stelle der häufigsten weiblichen malignen Neuerkrankungen, wohingegen der männliche Anteil mit 3,7% den 7. Platz belegt (Kaatsch et al., 2015, S. 18). Die männliche Mortalitätsrate (10/100.000 Einwohner) ist um mehr als das Dreifache höher als die der Frauen (3/100.000 Einwohner). Frauen haben mit 61% eine günstigere 5-Jahre-Überlebensrate (5-JÜR) im Vergleich zu den Männern (48%). Die durch Alkohol- bzw. Tabakkonsum bedingten malignen Erkrankungen machen bei der Frau nämlich einen geringeren Anteil aus. Beim weiblichen Geschlecht wird zudem jedes dritte Karzinom im T1-Status erkannt, bei den Männern nur jedes vierte. Ferner liegt das durchschnittliche männliche Erkrankungsalter bei 62 Jahren, das der Frau bei 66 Jahren. (Kaatsch et al., 2015)

Im Rahmen der Studie von Shield et al. (2017) wurde explizit die Inzidenz von OPSCC analysiert. Laut dieser betrug die altersstandardisierte Inzidenzrate von OPSCC im Jahre 2012 weltweit 1,4/100.000 Menschen (2,3 bei den Männern und 0,5 bei den Frauen). Hohe OPSCC-Inzidenzen findet man vor allem in Nordamerika, Süd-Zentral-Asien und Europa. Ungarn ist

das Land mit der weltweit führenden Inzidenzrate von 5/100.000 Einwohner, gefolgt von der Slowakei, Deutschland und Frankreich.

Laut der von 1984 bis 2004 durchgeführten Studie von Chaturvedi et al. (2011) kam es in den USA in den letzten Jahrzehnten, vor allem bei jungen Männern weißer Hautfarbe, zu einer zunehmenden OPSCC-Inzidenz, vermutlich bedingt durch die steigende Zahl von Humanes-Papilloma-Virus-positiven (HPV-positiven) Tumoren.

Auch international wird von einer zunehmenden Inzidenz dieser Tumorart berichtet (Marur et al., 2010) (siehe auch Kapitel 1.3.1.4.).

1.3.1.3 Klassifikation

Die Klassifikation von OPSCC erfolgt anhand der internationalen TNM-Klassifikation maligner Tumoren durch die International Union Against Cancer (UICC) (Wittekind & Meyer, 2010).

Das TNM-System wird verwendet, um die Ausbreitung einer malignen Erkrankung zu beschreiben und ist in drei Komponenten gegliedert:

- T-Status: Ausdehnung des Primärtumors.
- N-Status: Vorhandensein bzw. Ausbreitung lokaler Lymphknotenmetastasen
- M-Status: Vorhandensein von Fernmetastasen

Diese werden mit Ziffern angeführt, um den Schweregrad der Erkrankung zu formulieren: T0 bis T4, N0 bis N3, M0 bis M1. Insgesamt werden sie einem Stadium zugeteilt. Bestehen Zweifel bei der Einstufung, muss die/das weniger fortgeschrittene Kategorie/Stadium gewählt werden. Die Klassifikation wird nur für Karzinome angewendet, wobei die histologische Diagnosesicherung notwendig ist. (Wittekind & Meyer, 2010)

Es wird außerdem zwischen der cTNM-Klassifikation (klinischen Klassifikation) und der pTNM-Klassifikation (pathologischen Klassifikation) unterschieden. Die cTNM-Klassifikation wird prätherapeutisch durch Bildgebung, klinische Untersuchung, Endoskopie oder Biopsie erhoben. Die pTNM-Klassifikation wiederum wird postoperativ anhand von Resektaten definiert und liefert Informationen bezüglich der Indikation einer adjuvanten Therapie. Hier entspricht die Klassifikation von pT sowie von pN der Klassifikation von T und N. (Wittekind & Meyer, 2010, S. 7)

Tabelle 1. 1: Anatomische Bezirke und Unterbezirke des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 29)

1. Vorderwand (glossoepiglottische Region)
a) Zungengrund (hinter den Papillae circumvallatae oder hinteres Drittel)
b) Vallecula
2. Seitenwand
a) Tonsillen
b) Fossa tonsillaris und Gaumenbögen
c) Glossotonsillarfurche
3. Hinterwand
4. Obere Wand
a) Orale Oberfläche des weichen Gaumens
b) Uvula

Tabelle 1. 2: Klinische T-Klassifikation des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 31)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur linguale Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M.genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen oder Unterkiefer
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 1. 3: Klinische N-Klassifikation des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 33)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung	
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:	
	N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
	N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
	N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung	

Tabelle 1. 4: Klinische M-Klassifikation des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 34)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1. 5: Stadiengruppierung des Oropharynx nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 34)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Neben der TNM-Klassifikation gibt es die Residualtumor-Klassifikation (R) sowie das histopathologische Grading (G), anhand derer man Karzinome genauer kategorisieren kann.

Die R-Klassifikation gibt an, ob nach erfolgter Therapie Resttumor vorhanden ist. Anhand dieser kann man den Therapieeffekt analysieren, über weitere Therapiemöglichkeiten entscheiden, sowie die entsprechende Prognose einschätzen. (Wittekind & Meyer, 2010, S. 19)

Tabelle 1. 6: Definitionen der R-Klassifikation nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 19)

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

Das histopathologische Grading beschreibt den Differenzierungsgrad des Tumors.

Ein geringer Differenzierungsgrad geht mit einer ungünstigen Prognose einher. (Wittekind & Meyer, 2010)

Tabelle 1. 7: Einteilung des histopathologischen Gradings nach UICC, 7. Auflage (Wittekind & Meyer, 2010, S. 15)

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

In der 2017 erschienenen achten Auflage der TNM-Klassifikation der UICC wurde erstmals eine zusätzliche Klassifikation für p16-positive OPSCC definiert. Diese besteht aus einer eigenen T- sowie einer eigenen N-Einteilung, woraus sich somit auch eine p16-spezifische Stadieneinteilung ergibt. (Wittekind, 2017):

Tabelle 1. 8: Klinische T-Klassifikation von Oropharynx Tumoren mit immunhistochemisch nachgewiesener p16-Überexpression nach UICC, 8. Auflage (Wittekind, 2017, S. 34f.)

T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis

T4	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M.genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus). Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen oder Unterkiefer, M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, lateralen Nasopharynx, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis
----	---

Tabelle 1. 9: Klinische N-Klassifikation von p16-positiven Oropharynxkarzinomen nach UICC, 8. Auflage (Wittekind, 2017, S. 37)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tabelle 1. 10: Stadiengruppierung von p16-positiven Oropharynxtumoren nach UICC, 8. Auflage (Wittekind, 2017, S.39)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0, N1	M0
Stadium II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadium III	T1, T2, T3, T4	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Wie aus Tabelle 1. 10 ersichtlich, werden in der Klassifikation der p16-positiven Karzinome T1,2, N0,1-Tumore dem Stadium I zugeteilt. Bei der p16-negativen Einteilung zählen lediglich T1N0M0-Tumore zu diesem Stadium. Bis 2017 wurden dem Stadium II ausschließlich T2N0M0-Tumore zugeordnet. Mit der p16-positiven Klassifikation fallen ebenso T1-3, N0-2-Tumore in diese Kategorie. (Dietz et al., 2018; Wittekind, 2017; Wittekind & Meyer, 2010)

1.3.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Alkohol, Tabak, etc.

Alkohol- und Tabakkonsum werden als wichtigste Faktoren für die Pathogenese der HNSCC formuliert (Farsi et al., 2017; Jethwa & Khariwala, 2017; Pezzuto et al., 2015; Sturgis et al., 2004). Daneben werden schlechte Mundhygiene und genetische Faktoren als Ursachen für die Entstehung von HNSCC diskutiert (Marur et al., 2010). Bis jetzt wurden zahlreiche karzinogene Faktoren von Tabakprodukten, unter anderem Nitrosamine, identifiziert, welche mit der Tumorentstehung assoziiert sind (Jethwa & Khariwala, 2017). Auch Alkohol und dessen Metabolite haben zahlreiche Effekte auf das exponierte Gewebe. Besonders Acetaldehyd, welches durch das Enzym Alkoholdehydrogenase gebildet wird, kann durch seine toxische und mutagene Wirkung eine Karzinogenese begünstigen. (Seitz & Stickel, 2010) Der Mischkonsum von Alkohol und Nikotin wirkt sich potenzierend auf die Entstehung von OPSCC aus (Sturgis et al., 2004; Varela-Lema et al., 2010). Dies wurde bereits in einer großen Fall-Kontroll-Studie von Blot et al. (1988) beschrieben. Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von OPSCC ist jedoch das HPV (Marur et al., 2010).

HPV

Das HPV ist ein kleines doppelsträngiges Virus, welches man neben HNSCC vor allem auch in der Schleimhaut von Cervix und Anogenitalregion findet (Leemans et al., 2011; Vidal & Gillison, 2008).

Von den zahlreichen Papillomavirustypen zählen über 150 zu den Low-Risk-Typen, welche gutartige Läsionen wie bspw. Kondylome hervorrufen können (Ganti et al., 2015; Wagner et al., 2017). Daneben wurden 15 karzinogene High-Risk-Typen identifiziert (Wagner et al., 2017). Über 90% der HPV-positiven HNSCC werden durch HPV-Typ 16 verursacht (Marur et al., 2010). Eine HPV-Typ-16-Infektion soll das Risiko, an einem OPSCC zu erkranken, ca. 22-fach erhöhen (Agalliu et al., 2016). HPV-positive HNSCC gelten als eigene Tumorentität (Marur et al., 2010; Wagner et al., 2017), da sie prognostisch einen günstigeren Verlauf nehmen als HPV-negative. Dies liegt unter anderem an der höheren Radio- und Chemotherapiesensitivität. (Marur et al., 2010) Daneben wird HPV-positiven Patienten eine bessere Überlebensrate zugeschrieben. Kürzlich wurde eine zusätzliche TNM-Klassifikation von p16-positiven Karzinomen eingeführt. (Wagner et al., 2017)

Im Gegensatz zu HPV-negativen HNSCC präsentieren sich HPV-positive HNSCC klinisch meist mit einem frühen T-Status und einem fortgeschrittenen N-Status (Hafkamp et al., 2008).

Ferner imponieren sie häufig als nicht-keratinisierende unreife (basaloide) Plattenepithelkarzinome (El-Mofty & Lu, 2003). Primär betreffen HPV-Infektionen den Oropharynx (Leemans et al., 2011; Vidal & Gillison, 2008), vor allem das Gewebe der Tonsillen (Gillison et al., 2000). Die Prävalenz des HPV beträgt in Karzinomen des Oropharynx um die 46%, in der Mundhöhle 24% sowie im Larynx 22% (Ndiaye et al., 2014). In den USA sind ca. 60% der OPSCC HPV-positiv (Marur et al., 2010). 2011 wurde eine US-Studie veröffentlicht, welche einen zunehmenden Trend HPV-positiver OPSCC sowie einen abnehmenden Trend HPV-negativer beschreibt (Chaturvedi et al., 2011).

Diese Tendenz wurde primär bei jüngeren Patienten (40- bis 55-Jährigen) bemerkt. Die Betroffenen gehörten vor allem der weißen und männlichen Bevölkerung an. (Marur et al., 2010)

Während die Entstehung HPV-negativer Karzinome vor allem durch Alkohol- und Tabakkonsum begünstigt wird, scheint bei HPV-positiven Tumoren primär das Sexualverhalten im Vordergrund zu stehen (Wagner et al., 2017). Die steigende Inzidenz der HPV-positiven OPSCC (Gillison et al., 2000) ist vermutlich auf vermehrten oralen Geschlechtsverkehr und auf eine erhöhte Rate wechselnder Sexualpartner zurückzuführen; kombiniert mit einer geringeren Rate tabakassoziierter Karzinome in jüngeren Generationen (Marur et al., 2010). Mehrere Studien untermauern die These, dass sich das Risiko, an HPV-positiven HNSCC zu erkranken, mit der Anzahl der oralen Geschlechtspartner erhöht (Anaya-Saavedra et al., 2008; Gillison et al., 2008; Smith et al., 2004).

Tabelle 1. 11: Überblick über die Eigenschaften HPV-positiver und HPV-negativer HNSCC (Marur & Forastiere, 2016, S. 388, Table 1.)

TABLE 1. Clinical Phenotype of HNSCC		
Variable	HPV positive	HPV negative
Race	White > black	White > black
Age (y)	40-60	>60
M:F	8:1	3:1
Socioeconomic status	Higher	Low-middle
Smoking/alcohol dependence	Never or minimal	Significant
Marijuana use	Strong association	Unknown
Early sexual experience	Strong association	Unknown
Multiple sexual partners	Strong association	Unknown
Tumor (T) stage	Early T stage	More advanced T stage
Nodal (N) stage	Advanced N stage	Early N stage
Distant metastasis		
DCR (%)	70-90	70-90
Second primary rate (%)	11	4.6
Overall response to treatment		
2-Year OS (%)	94 (95% CI, 87-100)	58 (95% CI, 49-74)
2-Year PFS (%)	85 (95% CI, 74-99)	53 (95% CI, 36-67)

DCR = distant metastases control rate; F = female; HNSCC = head and neck squamous cell carcinoma; HPV = human papillomavirus; M = male; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.
Data from *J Natl Cancer Inst*¹¹ and *Lancet Oncol*.¹²

Äthiopathogenese des HPV

Papillomaviren können in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Darunter gibt es die Alpha-Viren, welche primär die Schleimhaut infizieren. Diese werden, wie bereits erwähnt, in High-Risk- und Low-Risk-Gruppen unterteilt. Die High-Risk-Gruppen sind hauptsächlich für die Entstehung von Anogenital- sowie Oropharynxkarzinome verantwortlich. (Galloway & Laimins, 2015) Diese Gruppen, mit HPV-16,-18,-31,-33 als Hauptvertreter, werden sexuell übertragen. Bei den meisten HPV-Infizierten wird die Infektion beseitigt. Bei Patienten mit schwachem Immunsystem wird die virale Desoxyribonukleinsäure (DNA) in das Wirtsgenom aufgenommen. (Marur & Forastiere, 2016) Nach Traumata oder Verletzungen kann das HPV in die Haut eindringen und die undifferenzierten Zellen der epithelialen Basalzellschicht infizieren. Die virale DNA-Replikation ist an die zelluläre DNA-Replikation gekoppelt. Die Expression des HPV wird durch den Differenzierungsprozess der Zellen am Weg zur epithelialen Oberfläche getriggert. (Galloway & Laimins, 2015; Wagner et al., 2017) Es existieren sogenannte E-Proteine (E1-E8) welche zu Beginn des HPV-Lebenszyklus gebildet werden (Wagner et al., 2017). Die Proteine L1 und L2 werden zu einem späteren Zeitpunkt synthetisiert. Sie bilden das Kapsid der viralen Partikel, welche gemeinsam mit den Zellen der Epitheloberfläche freigesetzt werden. (Galloway & Laimins, 2015; Wagner et al., 2017) Durch die Integration des viralen Genoms in die Chromosome der Wirtszelle kommt es zur Überexpression der viralen Onkogene E6 und E7 (Galloway & Laimins, 2015). Diese sind wesentlich für die maligne Transformation verantwortlich (Galloway & Laimins, 2015; Vidal & Gillison, 2008; Wagner et al., 2017). E6 bindet an das Tumorsuppressorgen p53, wodurch p53 ubiquitinyliert und dessen proteosomale Degeneration hervorgerufen wird, was zu dessen Funktionsverlust führt (Katzenellenbogen et al., 2009; X. Liu et al., 2009; Marur et al., 2010; Mesri et al., 2014). Die physiologische Funktion des p53 besteht darin, geschädigte Zellen in die G1-Phase zum Zellarrest zu überführen oder deren Apoptose hervorzurufen, um die Reparatur der Wirts-DNA zu gewährleisten. In E6-exprimierenden Zellen finden diese p53-assoziierten Prozesse jedoch nicht statt. (Marur et al., 2010; Wagner et al., 2017) Diese Zellen sind daher genomisch instabil (Marur et al., 2010), was die maligne Entartung begünstigen kann.

Ferner interagiert das Onkoprotein E6 mit zwei Varianten des NFX1-Proteins. Einerseits kommt es zur Polyubiquitinylierung und Schädigung des Transkriptionsrepressors NFX1-91. Andererseits bindet dadurch NFX1-123 an zytoplasmatische Poly(A)-bindende Proteine. Beide Prozesse aktivieren die katalytische Untereinheit der Telomerase hTERT. (Katzenellenbogen et al., 2009) Die Expression von hTERT ist in einigen Karzinomen des Menschen nachweisbar

und ist spezifisch für Alpha-Virus-Infektionen (Galloway & Laimins, 2015). Auch X. Liu et al. (2009) haben bereits eine direkte Wirkung des HPV auf die Telomeraseaktivität beschrieben, was die Immortalität betroffener Zellen bedingt.

Das Onkoprotein E7 beeinflusst die Expression des Tumorsuppressorgens p16INK4a. p16INK4a blockiert die, durch die zyklin-abhängigen Kinase CDK4 und CDK5 induzierte, Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb). Liegt Rb phosphoryliert vor, wird es durch E7 gebunden und inaktiviert, was zur Hypomethylierung des p16INK4a-Promoters und somit zur Überexpression von p16INK4a führt. Diese kann mit der p16-Immunhistochemie demonstriert werden (siehe unten). Durch den E7-pRb-Komplex ist es dem freien Transkriptionsfaktor E2F möglich, eine Progression des Zellzyklus in die S-Phase hervorzurufen. Folglich kommt es zur Störung des Zellzyklus, zur Proliferation und zur malignen Transformation. (Marur et al., 2010; Pathak et al., 2017)

Des Weiteren verändern HP-Viren die Expression und die Funktion der zellulären micro-Ribonukleinsäure, welche zelluläre Abläufe, wie Differenzierung, Proliferation und Aktivität des angeborenen Immunsystems, kontrollieren, was ebenfalls zu maligner Proliferation führen kann (Gunasekharan & Laimins, 2013). Um eine HPV-Infektion zu diagnostizieren, gibt es verschiedene Verfahren. Darunter wird speziell die p16-Immunhistochemie als Surrogatparameter von HPV-induzierten Karzinomen beschrieben. (Gultekin et al., 2015; Klusmann et al., 2003; Mooren et al., 2014; Prigge et al., 2017)

Diese wurde kürzlich als Charakteristikum in die TNM-Klassifikation aufgenommen (Wittekind, 2017). Daneben existieren Verfahren zur HPV-DNA-Bestimmung, wie die Polymerase-Kettenreaktion und die in-situ-Hybridisierung (Hafkamp et al., 2008; Marur et al., 2010).

1.3.1.5 Therapie

Aufgrund der engen und komplizierten anatomischen Verhältnisse der Kopf-Hals-Region sowie der funktionell relevanten anatomischen Strukturen ist es wichtig, bei der Therapieentscheidung, neben onkologischen Kriterien, die funktionellen als auch ästhetischen Vor- und Nachteile der einzelnen Therapieverfahren individuell abzuwägen und die Lebensqualität der Patienten miteinzubeziehen.

Die Therapie von OPSCC kann sowohl chirurgisch als auch konservativ, anhand von Radiotherapie (RT) bzw. Radiochemotherapie (RCT), erfolgen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer Kombinationstherapie. (Marur & Forastiere, 2016; Stöver & Feyer, 2018)

Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie

Die Strahlentherapiedosis für HNSCC beträgt insgesamt 60 bis 70 Gray (Gy); abhängig vom Behandlungszeitpunkt sowie von primärer oder adjuvanter Therapie (Marur & Forastiere, 2016). Bei frühen und risikofreien Tumorstadien (T1/2N0/1) besteht die Standardtherapie entweder aus einer alleinigen RT oder einem alleinigen operativen Eingriff. Intermediäre Tumorstadien (T2/3N0/1), mit zum Beispiel tumorpositiven Resektionsrändern (R1 bzw. R2), perineuraler Invasion und kapselüberschreitendem Lymphknotenbefall als Risikofaktoren, werden durch ein kombiniertes Therapieverfahren behandelt. Dieses besteht aus einer Operation und einer postoperativen RT bzw. RCT. Gegebenenfalls gäbe es auch die Möglichkeit einer primären RCT mit anschließender Salvage-Operation. Fortgeschrittene Stadien (T3/4N2/3), welche inoperabel sind oder bei denen der chirurgische Eingriff zu relevanten funktionellen Einbußen führen würde, werden direkt einer primären RCT unterzogen. Bei Kontraindikationen für eine Chemotherapie kann hier alternativ Cetuximab verwendet werden. (Stöver & Feyer, 2018)

In der westlichen Welt wird vor allem die adjuvante RCT mit Anwendung des Chemotherapeutikums Cisplatin als Standardtherapie angesehen. 2004 demonstrierten zwei randomisierte Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (Fayers et al.) und der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), dass die adjuvante RCT mit Cisplatin, in Bezug auf lokoregionale Kontrolle und tumorfreies Überleben, der adjuvanten RT überlegen ist. (Bernier et al., 2005) Eine Metaanalyse von klinischen Studien zwischen 1965 und 2000 besagt, dass neben anderen Chemotherapeutika nur bei Cisplatin ein eindeutiger therapeutischer Vorteil im Rahmen der RCT besteht (Blanchard et al., 2011; Pignon et al., 2000).

Ferner können monoklonale Antikörper wie Cetuximab bei Epidermal Growth Factor-Rezeptor-positiven Tumoren eingesetzt werden, welche in Kombination mit RT laut Bonner et al. (2006) zu einer verbesserten Überlebensrate (ÜR) führen.

Chirurgische Therapie

Der Zugang zu Oropharynxtumoren ist über diverse Eingriffe möglich. Dazu zählen die transorale Laserresektion, die transorale Roboterchirurgie (TORS) sowie offen chirurgische Eingriffe, wie die laterale Pharyngotomie und die temporäre Unterkieferspaltung (Mandible Split). (Lorincz et al., 2015)

Da in dieser Arbeit die temporäre Unterkieferspaltung einen Kernpunkt darstellt, wird hier genauer auf dieses Operationsverfahren eingegangen.

Der Mandible Split liefert den umfangreichsten und verlässlichsten Zugang zu den tiefen anatomischen Strukturen der Mundhöhle und des Oropharynx (Williams et al., 2014) und gewährt die Einsicht nahezu aller Strukturen des oberen Aerodigestivtraktes (Dziegielewski et al., 2009). Zu Beginn erfolgt ein vertikaler Hautschnitt durch die Unterlippenmitte mit einem anschließend bogenförmigen perimentalem Verlauf bis zu den Halshautfalten (Verse, 2009) (siehe Abbildung 1. 1). Der Unterkieferknochen wird freigelegt und es kommt zur paramedianen stufenförmigen Mandibulaspaltung (Osteotomie). Folglich wird der Mundboden durchtrennt. Die Schnittführung verläuft vom vorderen Bereich des Mundbodens bis zum Beginn der entsprechenden Raumforderung. Der Tumor wird reseziert, der Defekt rekonstruiert und die Osteotomie durch Titanplatten restabilisiert. (Dziegielewski et al., 2009)

Bei positivem N-Status ist die Neck Dissection (ND), also die chirurgische Entfernung der befallenen Halslymphknoten, indiziert. Diese wird meist ipsilateral auf der vom Tumor betroffenen Seite durchgeführt. Ferner kann eine elektive ND bei Verdacht auf okkulte Lymphknotenmetastasen erfolgen. Bei mittelliniennahen Tumoren ist das Risiko einer bilateralen okkulten Metastasierung erhöht, weshalb hier auch eine bilaterale ND empfohlen wird. (Harish, 2005)



Abbildung 1. 1: Zustand postoperativ: Schnittführung nach Mandible Split und ND

Lappenchirurgische Defektdeckung

Die durch Tumorresektion entstandene Läsion kann durch diverse Lappentechniken gedeckt werden. Für die Deckung von pharyngealen Defekten werden am häufigsten die freien fasziokutanen Lappen, mit dem freien radialen Unterarmlappen (Radial Forearm Free Flap = RFFF) und dem anterolateralen Oberschenkellappen (Anterolateral Thigh Flap = ALT) als

Hauptvertreter, verwendet. Daneben kommen auch die gestielten muskulokutanen Lappen, wie der Pectoralis-Major-Lappen (Pectoralis Major Myocutaneous Flap = PMMF) und der Supraklavikuläre Arterienlappen (Supraclavicular Artery Flap = SAF), in Betracht. (Welkoborsky et al., 2013)

Der SAF wird neuerdings für die Rekonstruktion großer Oropharynxdefekte angewandt und ist als dünner, leicht anzubringender Lappen mit geringer Komplikationsrate eine gute Alternative zu fasziokutanen Lappentransplantaten (Alves et al., 2012; Anand et al., 2012; P. H. Liu & Chiu, 2009; Sandu et al., 2012). Der PMMF hat historischen Stellenwert, da er früher als das beliebteste Lappentransplantat im Kopf-Hals-Bereich galt. Er eignet sich durch seine voluminöse Beschaffenheit für größere Oropharynxdefekte. (Herberhold & Bootz, 2013) Für Risiko- und ältere Patienten ist er ebenfalls ideal (Welkoborsky et al., 2013). Im Vergleich zu den fasziokutanen Lappen profitiert man bei diesem von einer kürzeren OP-Dauer und keiner obligaten mikrochirurgischen Erfahrung (Montemari et al., 2012). Jedoch gibt es hier eine höhere Rate an Komplikationen an der Donorseite, sowie vermehrt Fisteln und Strikturen an der Empfängerseite (Welkoborsky et al., 2013).

Der RFFF sowie der ALT werden primär für flächige und flexible Rekonstruktionen angewandt (Welkoborsky et al., 2013). Diverse Studien betonen hier vor allem den funktionell günstigen Outcome bzgl. Wiederaufnahme der selbstständigen Nahrungszufuhr und der Dekanülierung des Tracheostomas mit einer jeweiligen Rate von 72% und 84%. Dies gilt auch für ältere und multimorbide Patienten. (Joo et al., 2011; Nao et al., 2011; Sumer et al., 2009)

Großes Augenmerk wird in dieser Arbeit auf den RFFF (siehe Abbildung 1. 2) gelegt: Dieser wird derzeit am häufigsten zur Rekonstruktion des Oropharynx verwendet (Herberhold & Bootz, 2013). Der RFFF ist ein dünner Lappen, welcher in variablen Größen gestielt mit der A. radialis und den begleitenden Venen transplantiert werden kann (Bootz, 1988). Um die Gefahr von potenziellen Ischämien der betroffenen Hand zu reduzieren, kann hier der Allen-Test durchgeführt werden, um die ulnare kollaterale Blutzirkulation zu prüfen (A. S. Khan et al., 2009). Zur Deckung des hierbei entstandenen Defekts der Unterarminnenseite wird meist ein Vollhauttransplantat der Leiste herangezogen (Herberhold & Bootz, 2013). Der RFFF passt sich der Oropharynxschleimhaut gut an und heilt auf deren Niveau ein. Baumann et al. (1996) konnten feststellen, dass sich das verhornende Plattenepithel des Transplantats im Verlauf in weniger verhornendes umwandelt und es zudem resensibilisiert wird.

Ferner soll es sich beim RFFF um das am leichtesten einzupflanzende Transplantat handeln (A. S. Khan et al., 2009; Welkoborsky et al., 2013).

Laut Ochala et al. (2011) und C. W. Park & Miles (2011) gewinnt auch der ALT an Bedeutung, da dieser mit seiner großen Oberfläche eine ideale Option zur Deckung ausgeprägter Oropharynxdefekte darstellt. Je nach Bedarf wird dabei der Muskel- sowie Fettanteil in- bzw. exkludiert.

Jedoch betont hier die Studie von Morrissey et al. (2010) im Vergleich zu den RFFF erhöhte Komplikationsraten, wie Fistelbildungen und Ösophagusstenosen.

In der Studie von O'Neill et al. (2010) wurden des Weiteren die Komplikationen der RFFF mit denen der PMMF verglichen. Daraus ergab sich eine erhöhte Atektaserate in der RFFF-Gruppe, wohingegen die PMMF-Gruppe von einer höheren Dehiszenzrate betroffen war. Der bessere sprachliche Outcome wurde aber in der RFFF-Gruppe registriert.

Abschließend kann behauptet werden, dass sowohl fasziokutane als auch gestielte Lappen für die Deckung großer komplexer Defekte geeignet sind. Trotz zusätzlicher Risiken, längerer OP-Zeiten und Krankenhausaufenthalten mit intensiverem Monitoring sind fasziokutane Lappen meist eine bessere Option für Defekte dieser Art. Hier sind unter anderem die Möglichkeit der Konstruktion doppelter Hautlappen, die Anpassung des Fett- und Muskelgewebsanteils sowie der längere Gefäßstiel von Vorteil. (Welkoborsky et al., 2013)



Abbildung 1. 2: Rekonstruierter Oropharynxdefekt mittels RFFF nach Mandible Split

1.3.1.6 Therapiekomplicationen

Obwohl ein Großteil der Patienten durch die diversen Therapiemodalitäten geheilt wird, gibt es einen beachtlichen Prozentsatz Überlebender, welcher an therapieinduzierten Nebenwirkungen leidet. Neben funktionellen Einschränkungen, wie Dysphagie oder Xerostomie, spielt hier auch die Beeinträchtigung der seelischen und mentalen Gesundheit eine zentrale Rolle. Diese Faktoren tragen wesentlich zur Lebensqualität der Betroffenen bei. (Langendijk et al., 2008)

Radiotherapie- bzw. radiochemotherapieinduziert

Bei der Bestrahlung der HNSCC wird grundsätzlich zwischen frühen und späten Therapienebenwirkungen differenziert. Symptome, welche sich während der Therapie oder kurz danach äußern, werden als frühe Nebenwirkungen klassifiziert. Diese können sich im Laufe der Zeit wieder reduzieren. (Bentzen et al., 2001; Langendijk et al., 2008) Dazu zählt bspw. die Mukositis mit teils schweren Entzündungsreaktionen der Mundhöhle und des oberen Aerodigestivtraktes, welche mit enormen Schmerzen und reduzierter Kau- und Schluckfunktion einhergehen können (Trotti et al., 2003). Die sogenannte Strahlendermatitis ist eine weitere potenzielle Komplikation. Es kommt zu Irritationen und Schäden der Haut, welche sich bspw. in Form von Erythemen äußern können. (Bentzen et al., 2001; Hymes et al., 2006) (siehe Abbildung 1. 3)

Von größerer Bedeutung jedoch ist die Langzeittoxizität, bei der sich die Auswirkungen im Laufe der Zeit äußern und einen progressiven Verlauf nehmen können (Bentzen et al., 2001; Langendijk et al., 2008). Das Risiko für Langzeiteffekte steigt vor allem bei der Bestrahlung von Kopfspeicheldrüsen und pharyngealer Konstriktormuskulatur über 55 Gy, was unter anderem zu Dysphagie, Xerostomie und Aspiration führen kann (Marur & Forastiere, 2016). Darunter ist die Xerostomie, aufgrund der strahlenbedingten Zerstörung des Speicheldrüsenengewebes, die häufigste Komplikation. Während sich die Speichelproduktion in der ersten Woche der RT um 50-60 % reduziert, sind nach siebenwöchiger RT nur noch 20% Restaktivität vorhanden. Neben verändertem Volumen und veränderter Konsistenz der Drüsen verwandelt sich der pH-neutrale dünnflüssige Speichel in sauren und dickflüssigen. Betroffene können dadurch an oralem Diskomfort, an Schmerzen sowie an Kau- oder Sprachproblemen leiden. Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko, Zahnkaries oder orale Infektionen zu entwickeln. (Dirix et al., 2006) Auch subjektiv empfundene Probleme beim Schlucken trockener Nahrung können durch Xerostomie bedingt sein. Patienten benötigen daher oft enorme Mengen an Flüssigkeit um das Schlucken zu erleichtern oder vermeiden den Konsum

solcher Nahrung. (J. A. Logemann et al., 2003) Geschmacksverlust (Dysgeusie) ist eine weitere relevante Folge der RCT (Bishop & Reed, 2015).

Ferner sind im Rahmen der RCT von Kopf-Hals-Tumoren schluckrelevante Strukturen, wie Zunge, Zungengrund, Weichgaumen und pharyngeale Konstriktormuskeln, einer erhöhten Strahlendosis ausgesetzt. Mukositis sowie Schluckbeschwerden können die Folge sein. Die Dysphagie ist hier primär durch die generalisierte Schwäche und die fehlende Koordination schluckrelevanter Strukturen bedingt, welche durch Fibrosierung der Muskulatur sowie durch toxische Einwirkungen auf die neuromuskuläre Übertragung bedingt werden. (Manikantan et al., 2009) Es kann somit zu verlängerter Passagezeit des Bolus, Bewegungseinschränkungen der Zunge in Richtung Pharynxhinterwand und reduzierter Larynxelation kommen (Mittal et al., 2003). Folglich zieht die Dysphagie erhebliche Einschränkungen des alltäglichen Lebens mit sich, unter anderem mit etwaigen Bedarf an Ernährungssonden, um einer Dehydratation und Malnutrition vorzubeugen, und kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen, wie einer Aspirationspneumonie führen (Eisbruch et al., 2002). Heutzutage kommen daher fortgeschrittene Bestrahlungstechniken, wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), zum Einsatz: Zur Xerostomieprävention wird hier die Strahlenbelastung der Speicheldrüsen, vor allem die der kontralateralen Gl. parotis, so gering wie möglich gehalten, ohne den therapeutischen Effekt der RT zu beeinträchtigen (Dirix & Nuyts, 2010). Hiermit bleibt die Drüsenfunktion partiell erhalten. Mit der Zeit kann diese durch den kompensatorischen Ausgleich der gering bestrahlten Drüsenabschnitte sogar wieder gesteigert werden. (Dirix & Nuyts, 2010; Li et al., 2007) Laut Vainshtein et al. (2016) sollte man neben den Gll. parotidae den Fokus auf die Schonung der Gll. submandibulares und die kleinen Speicheldrüsen legen, um das subjektive Xerostomieempfinden zu verbessern. Sie produzieren nur einen kleinen Teil der Speichelmenge, dieser besteht jedoch aus wasserbindenden Muzinen, welche ein Gefühl von oraler Feuchtigkeit und Komfort hervorrufen (Murdoch-Kinch et al., 2008).

Zur Dysphagieprävention ist man bemüht, Bereiche der pharyngealen Konstriktormuskeln sowie die des Larynx auszusparen (Dirix & Nuyts, 2010). Viele Studien haben bestätigt, dass aufgrund der verringerten Toxizität gegenüber dem gesunden Gewebe, der verbesserten lokoregionalen Tumorkontrolle sowie der verbesserten Überlebensrate, die IMRT gegenüber der ehemaligen 3D-Radiotherapie klinische Vorteile genießt (Chao et al., 2002; Kwong et al., 2004; Mendenhall et al., 2010; Saarilahti et al., 2005; Wolden et al., 2006). Da es jedoch schwierig ist, die Strahlenfelder exakt und somit schonend zu setzen, bleiben dennoch Nebenwirkungen präsent (Marur & Forastiere, 2016).



Abbildung 1. 3: Hautschädigung mit Erythem nach Strahlentherapie

Chirurgisch bzw. in Kombination mit adjuvanter Therapie induziert

Patienten mit einem niedrigeren Tumorstatus können durch eine alleinige Operation therapiert werden (siehe Kapitel 1.3.1.5). Damit vermeidet man die radiotherapieinduzierte Xerostomie. Bei fortgeschrittenen Tumoren wird nach erfolgter OP eine adjuvante R(C)T durchgeführt, mit der Möglichkeit eine geringere Strahlendosis anzuwenden oder die Chemotherapie komplett wegzulassen. Damit kann man das Risiko strahleninduzierter Xerostomie und Dysphagie sowie chemotherapieinduzierter Morbidität verringern. (Broglie et al., 2013) Des Weiteren muss eine suffiziente Resektion des Tumors mit klar definierten Resektionsrändern angestrebt werden, um so einen R1-Status und die damit verbundene Eskalation der adjuvanten Therapie zu verhindern (Backes et al., 2017; Mendenhall et al., 2010).

Während die Überlebenschance nach Mandible Split und Lappenchirurgie exzellent sein kann, ist diese komplexe Intervention mit einigen Komplikationen assoziiert (Devine et al., 2001; Rogers et al., 2009). Der Eingriff kann zu Gesichtsnarben, Lippendeformitäten, reduzierter Lippensensitivität und -mobilität, zum Fehlbiss oder zu Mandibulafehlstellungen führen (El-Zohairy, 2007; Rapidis et al., 2001). Folglich führt dies zu funktionellen Einschränkungen, Sprechproblemen oder einer beeinträchtigten Mundöffnung. Bei der Resektion des Zungengrundes kann es, neben einem gestörten Zusammenspiel mit der Rachenhinterwand,

welches eine beeinträchtigte Schluckkoordination bedingen kann, zur Aspiration durch den insuffizienten Kehldeckelschluss kommen. (J. A. Logemann et al., 1993) Wird der Weichgaumen reseziert, kann dies einerseits zur nasalen Penetration führen (Seikaly et al., 2008) (siehe Kapitel 2.3). Andererseits besteht durch den insuffizienten Abschluss von Naso- und Oropharynx das Risiko der offenen Rhinophonie (Beumer & Curtis, 1979), also näselndem Sprachklang, durch Entweichen der Luft durch die Nase (Strutz et al., 2010).

Vor allem im Vergleich zu weniger invasiven transoralen Operationsmethoden dominiert bei offenchirurgischen Eingriffen ein ungünstigerer funktioneller Outcome (Dale et al., 2015). Zudem wird der Outcome nach operativem Eingriff unter anderem vom T-Status beeinflusst. Der T-Status informiert bekanntlich über die Tumorgöße und somit auch über das zu resezierende Volumen. Bei Karzinomen des Zungengrundes z. B., kann damit die zu erwartende postoperative Schluckbeeinträchtigung abgeschätzt werden. (Pauloski et al., 2004)

Lebensqualität und Vergleich

Die therapieinduzierten Komplikationen beeinträchtigen natürlich auch das psychosoziale Leben der Betroffenen. Die Einschränkung der Nahrungsaufnahme kann die Patienten daran hindern, ihre sozialen Aktivitäten, wie das Ausgehen mit Freunden, wahrzunehmen. Ferner könnten sie auf die Unterstützung ihrer Mitmenschen beim Nahrungskonsum angewiesen sein. Die erschwerten Ernährungsbedingungen können die Patienten beängstigen, da sie mit einer komplett neuen Herausforderung zu kämpfen haben. (Breitbart & Holland, 1988) Dasselbe gilt für Einschränkungen der Artikulation und somit der Kommunikation, welche ebenfalls den sozialen Kontakt erschweren können.

Außerdem kann die Psyche an den postoperativen kosmetischen Veränderungen, wie Gesichtsnarben, leiden. Ängste sowie Unsicherheit sind die Folge. (Tebble et al., 2006) Auch die Mundtrockenheit mit ihren Nebenwirkungen sowie das Problem der Dysgeusie beeinträchtigen wesentlich die Lebensqualität.

Es empfiehlt sich daher eine bereits präoperative Beratung in Bezug auf eventuelle postoperative psychische als auch physische Belastungen (Breitbart & Holland, 1988). Aufgrund dieser Überlegungen kann man wie Broglie et al. (2013) behaupten, dass die Ermittlung der Lebensqualität eine große Aussagekraft bzgl. Outcome besitzt.

Aufgrund des vermuteten schlechten funktionellen Outcomes der chirurgischen Resektion und Rekonstruktion, favorisieren viele amerikanische Onkologen die primäre RT (Broglie et al., 2013). In der Studie von Broglie et al. (2013) jedoch berichteten Patienten, welche nur chirurgisch oder chirurgisch mit adjuvanter RT therapiert wurden, dass sie signifikant weniger

unter Xerostomie-, Zahn- sowie Sensibilitätsproblemen litten und ergo eine höhere Lebensqualität aufwiesen als primär Bestrahlte. Des Weiteren wurden ausschließlich chirurgisch versorgte Patienten mit Patienten jeder Art von RT verglichen. Letztere berichteten von signifikant deutlicheren Problemen dieser Art. Diese Erkenntnisse stimmen ebenfalls mit den Ergebnissen von Tschudi et al. (2003) überein.

Folglich schreibt Broglie et al. (2013) den Patienten mit limitiertem Primärtumor und fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen, welche mit OP und RT therapiert wurden, eine exzellente Lebensqualität zu, während primär Radiotherapierte mit fortgeschrittenen Primärtumoren dennoch über eine gute Lebensqualität verfügen.

Die aktuellen Therapieschemata gelten auch für HPV-positive OPSCC. Das optimale Therapieverfahren ist hier zurzeit noch umstritten. Unabhängig vom Therapieverfahren weisen HPV-positive Patienten dennoch einen besseren funktionellen Outcome sowie eine bessere Lebensqualität auf und können vermutlich aggressivere Therapieregimes ertragen ohne verschlechterter Langzeitlebensqualität (Broglie et al., 2013).

1.3.1.7 Messverfahren

Dysphagie

Dysphagie kann anhand diverser subjektiver und objektiver Methoden gemessen werden. Jedoch gibt es keine einheitliche Meinung darüber, mit welchem Verfahren Dysphagie am besten ermittelt werden kann (Patterson et al., 2014).

- Objektive Methoden:
 - Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde (siehe auch Kapitel 2.3): Anhand der Abhängigkeit von künstlicher Ernährung via Magensonde und der Dauer ihres Einsatzes kann die Dysphagie abgeschätzt werden. Es handelt sich hierbei um einen Ersatzindikator zur Dysphagiebestimmung (Patterson et al., 2014).
 - 100 ml – Wasserschlucktest (siehe Kapitel 2.3.1): Hier geht es um einen klinischen Test zur Untersuchung der Schluckfunktion, welcher in dieser Arbeit basierend auf Nathadwarawala et al. (1992) Einsatz fand.
 - Videofluoroskopie (VF): Die VF ist eine validierte objektive Methode um schluckrelevante Strukturen sowie die Schluckdynamik zu untersuchen, welche sowohl von Radiologen als auch von Logopäden durchgeführt wird. Hier wird die sitzende Person aufgefordert, kleine bariumhaltige Nahrungsmengen verschiedener Konsistenz (flüssig, püriert und fest) zu schlucken. Währenddessen erfolgt eine laterale und anschließend anteroposteriore

Röntgenaufnahme des Ösophagus. Hierbei werden Boluspassage, Motilität sowie Schluckdauer untersucht und auf Pathologien, wie Aspiration, geachtet. (Jeri A. Logemann, 1983)

- Fiberoptische endoskopische Schluckevaluation (FEES): Die FEES bietet eine Alternative für Patienten, welche Schwierigkeiten mit der Durchführung der VF haben. Sie wird verwendet, um Aspiration zu diagnostizieren und um die Schlucksicherheit der Patienten zu beurteilen. Die Patienten werden in ihrer üblichen Essposition untersucht. Ein Endoskop wird transnasal bis zur Epiglottis eingeführt, um die schluckrelevanten Strukturen des Larynx und Pharynx gut einzusehen. Auch hier werden kleine Nahrungsmengen verschiedener Konsistenz (flüssig, püriert und fest) geschluckt. Im Unterschied zur VF ist die Nahrung hier jedoch blau gefärbt, um diese mit dem Endoskop gut zu erkennen. Durch das ständige Auf- und Abbewegen der Schluckstrukturen ist der eigentliche Schluckvorgang schwer zu beurteilen. Jedoch kann hier, durch verbleibende Flüssigkeit im Bereich der Atemwege, das Vorhandensein von Aspiration beurteilt werden. (Langmore et al., 1988)
- Subjektive Methoden:
 - Fragebögen: Um Schluckbeschwerden subjektiv zu messen, besteht die Möglichkeit des Einsatzes von validierten Fragebögen, wie bspw. den „M. D. Anderson Dysphagia Inventory“ (MDADI) von Chen et al. (2001), welcher in dieser Studie angewandt wurde (siehe Kapitel 2.3.5).
 - Skalen: Ferner kann die subjektive Dysphagieeinschätzung anhand von Skalen bewertet werden. In dieser Arbeit kam z. B. die „RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria“ von Cox et al. (1995) (siehe Kapitel 2.3) zur Anwendung.

Xerostomie

- Objektive Methoden:
 - Saxon-Test: Um die Speichelproduktion objektiv zu messen, kann unter anderem der Saxon-Test angewandt werden, wie es auch in dieser Arbeit in Anlehnung an Kohler & Winter (1985) durchgeführt wurde (siehe Kapitel 2.3.2).

- Speichelflussmessung: Eine weitere objektive Messvariante ist die Speichelflussmessung. Nach Baum (1981) wird der stimulierte sowie unstimulierte Speichelfluss der großen Gll. parotidae gemessen. Ein Sammelgefäß wird an den beiden Stenon-Gängen der Drüsen angebracht, um den Speichelfluss separat zu sammeln. Der stimulierte Speichel wird durch zweiminütiges Beträufeln der Zunge mit zweiprozentiger Zitronensäure in einem Intervall von 15 s gewonnen. Anschließend wird die stimulierte sowie unstimulierte Flussrate in sezernierte ml/min/Drüse ermittelt.

Nach Tylanda et al. (1988) erfolgt dasselbe Prozedere mit dem submandibulären und sublingualen Speichelfluss des Wharton-Ganges, welcher hier mit einer Mikropipette gesammelt wird.

- Subjektive Methoden:

- Fragebögen: Da es empfohlen wird, Daten über die Lebensqualität subjektiv zu erheben (Morton & Witterick, 1995; Revicki & Leidy, 1998; Schipper et al., 1996) und die Xerostomie erheblich die Lebensqualität beeinflusst, ist hier neben den klinischen Tests vor allem die Verwendung von Fragebögen von besonderer Relevanz. Bspw. wurde in dieser Studie auf den Xerostomiefragebogen von Eisbruch et al. (2001) zurückgegriffen. Dieser wird im Kapitel „Material und Methoden“ genauer erläutert.

-

Artikulationsprobleme

Auch zur Artikulationsmessung gibt es sowohl objektive als auch subjektive Verfahren. Kliniker verlassen sich auf ihr gut trainiertes Gehör und werten Artikulationsstörungen anhand ihrer Empfindung. Diese objektive Methode stellt hier meist den Goldstandard dar. Zu den weiteren objektiven Verfahren zählen die akustische Analyse, die Analyse der Sprachproduktion sowie die Bildgebung. (Baken & Orlikoff, 2000; Maassen et al., 2004) Ferner kann die subjektive Bewertung der Patienten wertvolle Auskunft über ihr Schluckempfinden geben (Rinkel et al., 2008). Hier kommt bspw. der von Rinkel et al. (2008) entwickelte Fragebogen „Speech Handicap Index“ (SHI) infrage, welcher im Rahmen unserer Untersuchungen ausgefüllt wurde (siehe Kapitel 2.3.5).

Lebensqualität

Wie bereits erwähnt, wird es empfohlen die Lebensqualität subjektiv zu ermitteln (Morton & Witterick, 1995; Revicki & Leidy, 1998; Schipper et al., 1996). Hier eignet sich die Verwendung von Fragebögen, wie bspw. der „Quality of Life Questionnaire, Head and Neck Module“ (QLQ-H&N35) von Aaronson et al. (1993); Bjordal et al. (1999) welcher in vorliegender Studie ebenfalls verwendet wurde (siehe Kapitel 2.3.5).

1.3.1.8 Prognose

Wie bereits von Marur et al. (2010) und Wagner et al. (2017) beschrieben, weisen HPV-positive Patienten eine bessere Prognose und damit eine günstigere ÜR auf. Laut Ang et al. (2010) beträgt die 5-JÜR HPV-positiver Patienten 82,4%, wohingegen sich die 5-JÜR HPV-negativer Patienten auf 57,1% beläuft. Dies liegt unter anderem an der höheren Sensitivität HPV-positiver Tumore für die RCT (Marur et al., 2010). Dieser Meinung sind auch einige weitere Autoren (Fakhry & Gillison, 2006; Fakhry et al., 2008; Gillison et al., 2015).

Wie Tabelle 1. 12 veranschaulicht, verschlechtert sich die Prognose außerdem mit fortschreitendem TNM-Stadium:

Tabelle 1. 12: 5-JÜR von OPSCC, (O'Sullivan et al., 2016)

TNM-Stadium	HPV-	HPV+
I	76%	88%
II	68%	82%
III	53%	84%
IVa	45%	81%
IVb	34%	60%

Des Weiteren stellt das Geschlecht einen wichtigen Prognosefaktor dar, da Frauen im Vergleich zu Männern eine bessere ÜR aufweisen (Fakhry et al., 2017; Kaatsch et al., 2015). Fakhry et al. (2017) konnten kürzlich nachweisen, dass Frauen in puncto Überleben selbst bei positivem HPV-Status den Männern überlegen sind.

Ferner existieren auch ethnische Unterschiede. Den Afroamerikanern wird insgesamt eine schlechtere Überlebenschance und somit eine ungünstigere Prognose zugesprochen. Dies liegt wohl an der geringeren HPV-Prävalenz bei Afroamerikanern. (Settle et al., 2009; Worsham et al., 2013; Zandberg et al., 2015) Während unter den HPV-Positiven Afroamerikaner und Hellhäutige ein vergleichbares Überleben aufweisen, haben unter den HPV-Negativen

Afroamerikaner eine signifikant schlechtere Prognose (Worsham et al., 2013; Zandberg et al., 2015).

In einigen Studien definierte sich der Nikotinkonsum der HNSCC-Patienten bei Diagnosestellung als stärkster Überlebensprädiktor (Browman et al., 2002; Duffy et al., 2009; Pytynia et al., 2004). Die Betroffenen weisen eine signifikant erhöhte Sterberate auf, welche sich unter anderem durch die nikotinbedingte erhöhte Rezidivrate und durch reduziertes Post-OP-Outcome erklären lässt (Sharp et al., 2014). Des Weiteren beschreiben zahlreiche Autoren Alkoholkonsum als relevanten Prognosefaktor (Inoue et al., 2012; Kawakita et al., 2016; Kim et al., 2010; Leoncini et al., 2015; Li et al., 2014). Bspw. schreibt Li et al. (2014) Alkoholikern eine signifikant schlechtere Prognose zu als Nichttrinkern.

Ferner stellt die Komorbidität einen signifikanten Prognosefaktor dar. Je größer die Komorbidität der Patienten, desto schlechter das Gesamtüberleben (GÜ). (Habbous et al., 2014)

Was die Tumorlokalisationen betrifft, weisen Studien konform auf eine erhöhte Überlebensrate und somit bessere Prognose für Karzinome der Fossa tonsillaris (El-Mofty & Lu) im Vergleich zu den Karzinomen des Zungengrundes hin (Hammarstedt et al., 2011; Platek et al., 2017). Laut Platek et al. (2017) beträgt die 5-JÜR der Karzinome der Fossa tonsillaris 76% und die der Karzinome des Zungengrundes 64%.

Retrospektive Studien haben die krankheitsspezifische 5-JÜR der Therapiemodalitäten von Krebspatienten des Stadiums I und II verglichen. Der alleinigen OP wurde eine 5-JÜR von 81-100% und der primären RT eine 5-JÜR von 77-89% zugeschrieben. (Cosmidis et al., 2004; Mendenhall et al., 2006)

Vergleicht man die 3-Jahres-Überlebensrate von Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium (III und IV), demonstrierte Kamran et al. (2017) einen Überlebensvorteil der Patienten mit primärer OP und adjuvanter R(C)T (85,4%) gegenüber alleiniger RCT (72,6%). Dieser Vorteil wurde bereits von Soo et al. (2005) beschrieben (5-JÜR OP + adjuvante RT: 45%, RCT: 35%). Ferner gibt es Überlebensunterschiede in Bezug auf die R(C)T: Nicht nur bei der adjuvanten Therapie, sondern auch bei der primär konservativen Therapie wird der RCT im Vergleich zur RT ein besseres Überleben zugeschrieben (Denis et al., 2004; Pignon et al., 2000; Pignon et al., 2009).

1.4 Fragestellung

In keiner anderen chirurgischen Disziplin gibt es eine so hohe Diskrepanz zwischen Funktionserhaltung der operativ betroffenen Strukturen und chirurgischer Radikalität wie in der Kopf-Hals-Chirurgie. Eine umfangreiche Resektion von Kopf-Hals-Tumoren, wie bspw. die der OPSCC, geht mit starken funktionellen Einbußen, insbesondere im Bereich der Schluck- und Artikulationsfunktion sowie der Speichelproduktion, einher. Aufgrund dieser Korrelation ist man um einen rationalen sowie patientenindividuell optimalen Therapieentscheid bemüht, welcher die funktionelle Integrität der therapeutisch betroffenen Strukturen zum Ziel hat.

Durch die vermehrte Inzidenz HPV-positiver OPSCC, denen eine hervorragende ÜR zugesprochen wird (Chaturvedi et al., 2011; Marur et al., 2010; Wagner et al., 2017), nimmt, neben dem onkologischen Outcome der chirurgischen Therapie, vor allem auch die Bedeutung der Langzeittoxizität, welche durch konservative Therapiemethoden bedingt wird, immens zu.

Um den funktionellen Outcome der verschiedenen Therapiemodalitäten zu beurteilen, wurden im Rahmen dieser Studie zwei Kohorten von OPSCC-Patienten gebildet, die auf zwei unterschiedliche Arten therapiert wurden: Bei der einen Kohorte handelt es sich um Patienten, welche primär radio- bzw. radiochemotherapiert wurden. Die Patienten der anderen Kohorte unterzogen sich der temporären Unterkieferspaltung, einem radikal chirurgischen Eingriff, mit optimalem Zugang zu den betroffenen Oropharynxstrukturen. Hinzu kam eine adjuvante RT bzw. RCT.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung soll hier der Status in Bezug auf Schluckfunktion, Speichelproduktion, Artikulation und weiterer funktionell relevanter Parameter ermittelt werden, um schlussendlich die Vor- und Nachteile der hier angewandten Therapiemodalitäten in Hinblick auf Funktionserhalt und damit verbundener Lebensqualität abzuwägen und miteinander zu vergleichen.

Ziel dieser Nichtunterlegenheits-Studie ist es, zu untersuchen, ob denn die chirurgisch versorgten Patienten mit adjuvanter R(C)T in den hier durchgeführten Tests mindestens genauso gute Ergebnisse in Bezug auf den funktionellen Outcome liefern wie die primär konservativ therapierten Patienten.

Die im Rahmen des durchgeführten Wasserschlucktests ermittelte Wasserschluckzeit stellt in der vorliegenden Studie den primären Endpunkt dar.

2 Material und Methoden

2.1 Rekrutierung des Patientenkollektivs

Im Zuge der klinischen Studie wurden insgesamt 100 OPSCC-Patienten, welche zwischen Januar 2008 und Dezember 2016 in der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik (HNO-Klinik) des Klinikums rechts der Isar in Behandlung waren, untersucht. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: 50 Patienten wurden mittels Unterkieferspaltung und RFFF-Transplantation chirurgisch versorgt. Anschließend erfolgte die adjuvante R(C)T. Die übrigen 50 Patienten wurden primär konservativ radio- bzw. radiochemotherapiert.

Die adjuvante Radiotherapie wurde als perkutane IMRT mit einer Strahlendosis von bis zu 50 Gy (5 Fraktionen pro Woche zu je 2 Gy Einzeldosis) durchgeführt. Der Bestrahlungsbereich umfasste die regionalen Lymphabflusswege sowie den Primärtumor. Außerdem erfolgte eine Boostbestrahlung des Primärtumorgebiets und der befallenen Lymphknoten auf 64 Gy. Des Weiteren wurden bei einem Kapseldurchbruch des Lymphknotens oder einer R1-Resektion 40mg/m² Cisplatin verabreicht.

Die primär konservative Strahlentherapie erfolgte ebenso als perkutane IMRT der regionalen Lymphabflusswege und des Primärtumors mit einer Bestrahlungsdosis bis 50 Gy (5 Fraktionen pro Woche zu je 2 Gy Einzeldosis). Darüber hinaus gab es einen zusätzlichen Boost des Primärtumorgebiets und betroffener Lymphknoten auf 70,4 Gy (2,2 Gy Einzeldosis). Simultan erfolgte außerdem eine mögliche Cisplatintherapie mit einer Dosis von 40mg/m² pro Woche. Handelte es sich um sehr ausgedehnte Bestrahlungsvolumina, wurde die Gesamtdosis der Strahlentherapie auf maximal 66 Gy beschränkt.

In die Studie miteinbezogen wurden ausschließlich Patienten mit einem, im histopathologischen Bericht gesicherten, invasiven Plattenepithelkarzinom des Oropharynx. Bei den Gewebeproben, die für die pathologische Diagnosesicherung und folglich für die Therapieindikation verwendet wurden, handelte es sich bei den primär radio(chemo)therapierten Patienten um Probeexzisionen, welche im Rahmen einer Panendoskopie entnommen wurden. Bei den chirurgisch versorgten Patienten wurden hierfür die Operationsresektate herangezogen.

Die Durchführung der Studie wurde durch das lokale Ethik-Komitee genehmigt (Nr.389/16S). Eine schriftliche Einverständniserklärung jedes Patienten lag vor. Gesonderte Einverständniserklärungen wurden zur Veröffentlichung patientenbezogenen Bildmaterials eingeholt.

2.2 Auswahlkriterien

Einschlusskriterien:

- Oropharynxkarzinome vom Plattenepithel-Typ
- Primärkarzinome
- Therapieschemata: entweder eine primär konservative R(C)T oder ein Mandible Split mit adjuvanter R(C)T
- Patienten mit primär konservativer R(C)T waren prinzipiell via Mandible Split mit adjuvanter R(C)T operabel, entschieden sich jedoch gegen die Operation
- Der durch den operativen Eingriff entstandene Defekt durfte ausschließlich mittels RFFF gedeckt worden sein
- Die Erstdiagnose musste histologisch entweder durch ein Biopsat (bei konservativer Therapie) oder durch ein Operationsresektat gesichert worden sein.

Ausschlusskriterien:

- Sonstige histologische Tumorsubtypen und Carcinoma in Situ
- Karzinome von anderen Bereichen der Kopf-Hals-Region
- Es war untersagt, Patienten in die Studie miteinzuschließen, welche in der Vergangenheit bereits an einem Kopf-Hals-Tumor litten und folglich schon einmal chirurgisch bzw. primär konservativ therapiert wurden
- Patienten, deren Gewebsdefekt mittels ALT-, Pectoralis- oder einer anderen Art von Lappen gedeckt wurde.

2.3 Parameter

Folgende Daten wurden vor den Untersuchungen bereits vom hausinternen SAP-System in eine Exceltabelle übertragen: Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose, Geschlecht, TNMRG-Status sowie ND-Status (keine, ipsilateral, bilateral).

Die Tumoreinteilung erfolgte anhand der internationalen TNM-Klassifikation maligner Tumoren durch die International Union Against Cancer (UICC). Hierfür verwendeten wir die 7. Auflage der Klassifikation von Wittekind & Meyer, 2010. Seit 2017 existiert überdies eine 8. Auflage, welche zusätzlich eine separierte Klassifikation für p16-positive Tumore aufweist (siehe Kapitel 1.3.1.3.). Um jedoch in der statistischen Auswertung eine Vorinterpretation durch p16 zu vermeiden, haben wir uns nach wie vor an der 7. Auflage orientiert.

- Bei den operierten Patienten wurden überdies folgende Parameter vermerkt: OP-Datum, OP-Indikation (Primärtumor, Sekundärtumor oder funktionell), OP-Art: Split, Lappenart: RFFF, Art der adjuvanten Therapie: RT versus RCT.
- Bei den primär konservativ behandelten Patienten wurden das Datum der ersten Bestrahlungssitzung sowie die Art der primär konservativen Therapie (RT versus RCT) ergänzt.

Im Rahmen der Untersuchung wurden weitere Parameter erhoben:

Zeitpunkt der Erhebung, Rezidivereignis, Rezidivdatum, Lebensereignis, Untersuchungsdatum, Körpergröße und -gewicht zur Berechnung des Größe-zu-Gewicht-Verhältnisses.

Außerdem ermittelte man folgende Punkte, welche im nächsten Schritt genauer erläutert werden: Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Vorhandensein einer PEG-Sonde, Tracheostomastatus, Status der Schluckbeschwerden gemäß „RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria“ sowie den Status der nasalen Penetration.

Nikotinkonsum

Der Nikotinkonsum wurde in Pack-Years (Pytynia et al.) angegeben.

Die PY geben Auskunft über den Zigarettenkonsum des jeweiligen Patienten und informieren somit über dessen Gesamtbelastung (Schauerte & Geiger, 2006).

Nach Schauerte & Geiger (2006) werden die PY wie folgt erhoben:

Berechnung: (Anzahl der Zigaretten pro Tag/20) x gerauchte Jahre
Beispiel: Ein Patient hat 25 Jahre lang durchschnittlich 40 Zigaretten pro Tag geraucht.
*(40/20) Packungen x 25 Jahre = 2 x 25 = **50 PY***

Alkoholkonsum

Es wurden die durchschnittlich konsumierten ml pro Tag der entsprechenden Alkoholart erhoben, wobei zwischen den Arten Bier, Wein und hochprozentigem Alkohol unterschieden wurde.

Beispiel:

Ein Patient trinkt 3 Flaschen Wein (~ 0,75 l) pro Woche → $3 \times 0,75 \text{ l} = 2,25 \text{ l}$ pro Woche
→ 2250 ml pro Woche/7 → **321,43 ml pro Tag**

PEG-Sonde

Des Weiteren wurde überprüft, ob die Patienten mit einer PEG-Sonde zur künstlichen Ernährung ausgestattet waren.

Bei einer PEG-Sonde handelt es sich um einen künstlich angelegten Zugang, welcher vom Magen über die Bauchdecke zur äußeren Körperoberfläche verläuft (Striebel, 2014).

Tracheostoma

Ferner wurde das Vorhandensein eines Tracheostomas, also einer permanenten Öffnung der Trachea über die Haut am Hals, überprüft. Bei einer Tracheostomie handelt es sich also um das Schaffen einer permanenten Fistel zwischen Luftröhre und Hautoberfläche, während der Begriff Tracheotomie sich primär auf den Prozess der Tracheaeröffnung bezieht. (Cheung & Napolitano, 2014)

RTOG-Status

Zur Bewertung der Schluckbeschwerden wurde die Version der „Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria“-Skala aus Cox et al. (1995) herangezogen. Diese basiert auf der 1985 entstandenen Version der Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, welche in Kooperation zwischen Ärzteteams und der RTOG verfasst wurde (Cox et al., 1995). Zum Einsatz kam hier die „Pharynx & Ösophagus“-Subskala:

In der im Anhang dargestellten Skala (siehe Anhang 7. 1) bedeutet 0, dass es zu keinen strahlenbedingten Symptomen kam. 5 würde bedeuten, dass die aufgetretenen Symptome zum Tode führten. Anhand der Stufen 1 bis 4 kann die Schwere der strahleninduzierten Symptomatik eingeteilt werden. Je größer die Ziffer, desto stärker sind die jeweiligen Patienten in ihrer Schluckfunktion beeinträchtigt:

- Stufe 1: Leichte Dysphagie oder Odynophagie, welche die Einnahme topischer Lokalanästhetika oder nicht narkotischer Analgetika und gegebenenfalls eine „Soft Diet“ erfordern könnte
- Stufe 2: Moderate Dysphagie oder Odynophagie, welche narkotische Analgetika sowie Brei- oder Flüssigkeitsnahrung (Astronautennahrung) erfordern könnte

- Stufe 3: Schwere Dysphagie oder Odynophagie mit Dehydratation oder einem Gewichtsverlust von mehr als 15%, welche den Einsatz von PEG-Sonden, nasogastralen Magensonden, intravenösen Zugängen oder parenteraler Ernährung verlangt
- Stufe 4: Komplette Obstruktion, Ulzeration, Perforation oder Fistel
- Stufe 5 (in der Skala nicht angeführt): Tod.
(Cox et al., 1995)

Nasale Penetration

Zur Ermittlung der nasalen Penetration wurde eine Patientenanamnese durchgeführt: Während der oralen und pharyngealen Phase des Schluckaktes kommt es zur Hebung des Gaumensegels. Außerdem kontrahiert sich der M. constrictor pharyngis superior, wodurch die gegenüberliegende Rachenwand vorgewölbt wird. Diese beiden Vorgänge sorgen für die Abdichtung des Nasenraumes, sodass der Übertritt von Nahrung in den Nasenbereich während des Schluckens normalerweise verhindert wird. (Bartolome & Neumann, 2014, S. 31) Bei abnormalem velopharyngealen Kontakt bzw. bei Veluminsuffizienz besteht die Möglichkeit, dass der Zugang nicht effizient verschlossen wird, was den Nahrungsübertritt in die Nase bedingen kann. Dieser Prozess wird als nasale Penetration bezeichnet. Häufig wird ein Nahrungsaustritt aus der Nase beobachtet. Das Nach-vorne-Neigen des Kopfes sowie das Konsumieren von großen Nahrungsmengen kann dieses Phänomen begünstigen. (Bartolome, 2014, S. 160)

2.3.1 100 ml – Wasserschlucktest

Anhand dieses Tests wurde die Schluckperformance der einzelnen Patienten analysiert. Es wurde die benötigte Zeit erhoben, um einen Becher mit 100 ml stillem Wasser zügig auszutrinken. Im Anhang sind die hierfür verwendeten Utensilien aufgeführt (siehe Anhang 7. 2).

Das Testverfahren wurde beim sitzenden Patienten durchgeführt. Dem Patienten wurde ein mit 100 ml Wasser gefüllter Becher angeboten. Anschließend versuchte dieser den Becher so zügig wie möglich auszutrinken, ohne jedoch ein Verschlucken bzw. Überschlucken zu provozieren. Der Becher wurde am Mund angesetzt. Auf Befehl des Untersuchers begann der Patient das Wasser zu trinken; gleichzeitig wurde die Stoppuhr aktiviert. Währenddessen wurden die Bewegungen des Larynx genau beobachtet. Nach der letzten sichtbaren Larynxbewegung wurde die Stoppuhr gestoppt. Die Trinkdauer diente der Berechnung der Schluckgeschwindigkeit des jeweiligen Patienten. Sie wurde in ml/s angegeben.

Dauerte es bei einem Patienten bspw. 16 s, um den 100 ml-Becher auszutrinken, so betrug die Schluckgeschwindigkeit 100ml/16s, sprich: **6,25 ml/s**

Stellte es sich am Ende der Testdurchführung heraus, dass der Patient mit der vorgeschriebenen Menge von 100 ml überfordert war und daher nicht die ganze Wassermenge getrunken werden konnte, wurde die im Becher übrig gebliebene Menge von den regulären 100 ml abgezogen. Die entsprechende Menge wurde bei der Berechnung der Schluckgeschwindigkeit berücksichtigt:

Betrag die getrunkene Wassermenge bspw. nur 50 ml und wurde diese angenommen in 10 s getrunken, so ergab sich hier eine Schluckgeschwindigkeit von 50 ml/10s, sprich: **5 ml/s**.

Damit konnte die Schluckperformance stets auf dieselbe Art und Weise ermittelt werden. Dieses Verfahren basiert auf den von Nathadwarawala et al. (1992) beschriebenen Wasserschlucktest. In dieser Studie wurde mit dem Testverfahren die Schluckfunktion von Patienten mit neurogener Dysphagie analysiert. Ferner wurde der Test an einem gesunden Patientenkollektiv durchgeführt, um eine physiologische Schluckperformance zu definieren. Man kam zum Schluss, dass eine Schluckgeschwindigkeit von weniger als 10 ml/s ein Indiz für eine Schluckstörung darstellt.

Man teilte also die Ergebnisse des Schlucktests in folgende zwei Kategorien:

- ≥ 10 ml/s für eine normale Schluckperformance
- < 10 ml/s für eine abnormale Schluckperformance

Im Vergleich zu unserem Testverfahren gibt es hier jedoch einen Unterschied: In der Studie von Nathadwarawala et al. (1992) wurde den Patienten eine Wassermenge von 150 ml angeboten, wohingegen man sich bei der hier beschriebenen Untersuchung auf eine Menge von nur 100 ml Wasser gemäß Patterson et al. (2014) einigte. Des Weiteren entfiel der Test bei Patienten, die sich dem Prozedere aus Gründen wie gravierender Dysphagie, Erstickungsgefahr oder Verschleimung nicht unterziehen konnten. In diesem Falle wurde die Schluckgeschwindigkeit als 0 ml/s gewertet (Patterson et al., 2014).

Nathadwarawala et al. (1992), Patterson et al. (2011) und Patterson et al. (2014) sind sich einig, dass es sich bei diesem Test um eine günstige, schnelle und einfache Methode zur Schluckbeurteilung handelt. Darüber hinaus soll es bei dieser Untersuchungsmethode eine hohe

Sensitivität (>67%) für die Detektion von Patienten mit Aspirationsproblemen geben (Patterson et al., 2011).

Laut Nathadwarawala et al. (1992) ist dieser Test ein gültiges und verlässliches Verfahren zur Detektion von Schluckschwierigkeiten bei Patienten mit neurologisch bedingter Dysphagie. In der Studie von Nathadwarawala et al. (1992) betrug die Sensitivität einer geringen Schluckgeschwindigkeit als Indikator für eine Schluckstörung 96%. Die Spezifität belief sich auf 69%. Dieses Verfahren, welches keinen großen organisatorischen Aufwand mit komplexem Messequipment erfordert, konnte unproblematisch in die tägliche Routine der neurologischen Untersuchungen integriert werden.

Aufgrund dieser Erkenntnisse fand das Verfahren auch in der vorliegenden Studie Anwendung, um die dysphagiebezogenen Konsequenzen der jeweiligen Therapievarianten miteinander zu vergleichen.

2.3.2 Saxon-Test

In Anlehnung an Kohler & Winter (1985) wurde der Saxon-Test durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein günstiges, einfaches sowie reproduzierbares Messverfahren, welches zuverlässig Auskunft über die Speichelproduktion der Patienten gibt (Kohler & Winter, 1985). Die für diesen Test verwendeten Utensilien werden im Anhang gesondert aufgeführt (siehe Anhang 7.3).

Zu Beginn der Untersuchung wurden sowohl Inhalt als auch Verpackung der Mullkomresse gewogen. Das Gewicht betrug 2,05 g. Anschließend wurde die Verpackung geöffnet und die darin befindliche Mullkomresse dem Patienten übergeben. Die Komresse wurde für zwei Minuten gekaut, um die Speichelproduktion zu stimulieren (siehe Abbildung 2.1). Daraufhin wurde die eingespeichelte Komresse erneut in die Verpackung gegeben und abgewogen (siehe Abbildung 2.2). Von dem ermittelten Bruttogewicht wurden die 2,05 g, also das Gewicht von Verpackung und speichelloser Komresse, abgezogen. Hiermit konnte die, innerhalb von zwei Minuten produzierte, Speichelmenge ermittelt werden.

Beträgt das Gewicht von Verpackung und eingespeichelter Komresse z.B. 3,05 g (siehe Abbildung 2.2), so beläuft sich, bei Abzug der 2,05 g, die produzierte Speichelmenge auf genau **1,00 g**.

Rogus-Pulia et al. (2016) führten denselben Test bei einer gesunden Kontrollgruppe durch, welche einen Durchschnittswert von 5 g in zwei Minuten erreichte. Somit kann ein grober physiologischer Richtwert definiert werden.



Abbildung 2. 1: Durchführung des Saxon-Tests



Abbildung 2. 2: Abwiegen der Verpackung mit eingespeicherter Mullkomresse

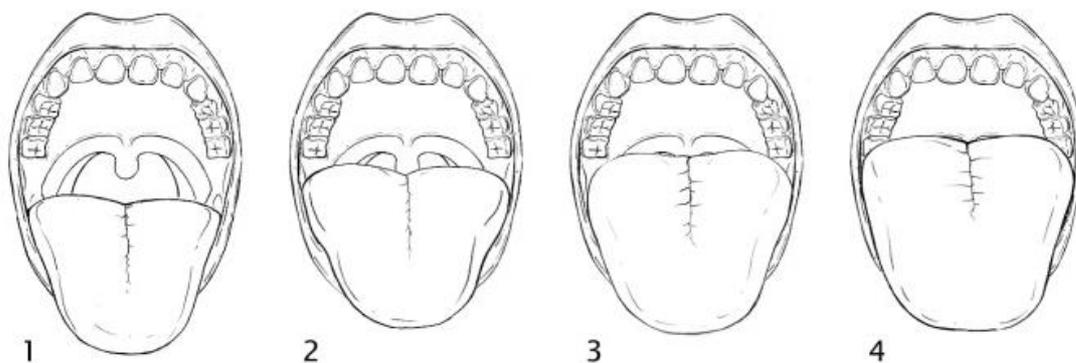
2.3.3 Mallampati-Klassifikation

Um die anatomischen Rachenverhältnisse der Patienten zu beurteilen, wird die Mallampati-Klassifikation angewandt. Diese wurde erstmals von Mallampati et al. (1985) zur Einschätzung der Intubierbarkeit eines Patienten beschrieben. In sitzender Position mit geöffnetem Mund und rausgestreckter Zunge wurde hier der Rachen beurteilt und drei Klassen zugeteilt. Die vollständige Sichtbarkeit von Uvula, weichem Gaumen und Gaumenbögen entsprach guter Intubierbarkeit.

In der vorliegenden Studie wurde eine modifizierte vierklassige Mallampati-Variante von H. V. Kumar et al. (2014) angewandt (siehe Abbildung 2. 3):

- Klasse 1: Seitliche Gaumenbögen, Uvula und Weichgaumen sind vollständig einsehbar
- Klasse 2: Partielle Sichtbarkeit der seitlichen Gaumenbögen, des Weichgaumens und der Uvula, Uvulaspitze nicht einsehbar
- Klasse 3: Lediglich Uvulabasis sowie weicher und harter Gaumen einsehbar
- Klasse 4: Nur harter Gaumen einsehbar

Figure 1



Mallampati score.

Abbildung 2. 3: Mallampati Score, (H. V. Kumar et al., 2014)

2.3.4 Oberkiefer-zu-Unterkiefer-Gingivaabstand

Im Rahmen der Untersuchung wurde zudem das Ausmaß der Mundöffnung evaluiert. Die Patienten wurden gebeten, den Mund maximal zu öffnen. Als Messinstrument wurde eine Mullkompresse verwendet. Diese wurde an die Schneidezahnbasis des Unterkiefers, sprich an die Unterkiefergingiva, angesetzt und bis zum Gingivaansatz des Oberkiefer-Schneidezahnes

geführt. Anschließend wurde die markierte Distanz an einem Lineal gemessen und in mm angegeben.

Im Vergleich zur, in der Literatur vorrangig beschriebenen, Messung des Zahnkantenabstandes (Khare et al., 2012; A. Kumar et al., 2012), hat man hier den Vorteil, dass die Messung nicht durch individuell unterschiedliche Zahnlängen verfälscht wird. Ferner kann diese Variante problemlos bei zahnlosen Patienten angewandt werden.

2.3.5 Fragebögen

Um die subjektiv empfundene Auswirkung der Therapie auf den Alltag und auf die körperliche sowie mentale Gesundheit zu beurteilen, wurden vier validierte Fragebögen verwendet. Davon bezog sich je einer auf Mundtrockenheit, auf Sprechprobleme, auf Schluckprobleme sowie auf den allgemeinen Gesundheitsstatus.

Xerostomie

Das subjektive Empfinden der Mundtrockenheit wurde anhand des Xerostomiefragebogen von Eisbruch et al. (2001) ermittelt. Dieser Fragebogen besteht aus acht Fragen, wovon sich vier auf die Mundtrockenheit während und vier auf die Mundtrockenheit ohne Nahrungsaufnahme beziehen. Im Unterschied zu Eisbruch et al. (2001), welche zur Beurteilung der Xerostomie eine Likert-Skala anwendeten, kam in dieser Studie die visuelle Analogskala (VAS) zum Einsatz, welche bspw. auch in der Studie von Brokelman et al. (2012) angewandt wurde. Hierbei handelt es sich um eine 100 mm lange horizontale Linie, an deren Anfang und Ende das Minimum und Maximum xerostomieassoziiierter Probleme beschrieben wird (z. B. keine bis maximale xerostomiebedingte Schlafprobleme). Der Patient gibt seine empfundene Xerostomie in Form eines vertikal gesetzten Striches im zutreffenden Bereich der horizontalen Linie an. Anschließend werden anhand der Position die mm erfasst. Die mm-Anzahl definiert die erreichte Punktezahl. Setzt ein Patient bspw. einen Strich auf der Höhe von 72 mm, entspricht dies 72 Punkten von insgesamt 100. Fazit: je höher die Punktezahl desto schwerwiegender die Xerostomie.

Aufgrund der signifikanten Ergebnisse und der hohen Sensitivität in der von Eisbruch et al. (2001) durchgeführten Studie, wurde der Xerostomiefragebogen als valides und verlässliches Verfahren zur subjektiven Xerostomiemessung eingestuft.

Artikulation

Um das subjektive Empfinden der Sprache zu ermitteln, wurde der SHI, ein Fragebogen von Rinkel et al. (2008), angewandt. Dieser besteht aus 30 Fragen, welche sich auf Sprachprobleme des alltäglichen Lebens beziehen. Die Patienten können zwischen fünf Antwortmöglichkeiten („nie“ = 0 Punkte, „selten“ = 1 Punkt, „manchmal“ = 2 Punkte, „oft“ = 3 Punkte, „immer“ = 4 Punkte) wählen. Die letzte Frage bezieht sich auf das subjektive Sprachempfinden im aktuellen Moment. Hier stehen vier Antwortmöglichkeiten („sehr gut“ = 0 Punkte, „gut“ = 1 Punkt, „mittelmäßig“ = 2 Punkte, „schlecht“ = 3 Punkte) zur Verfügung. Im Rahmen der Auswertung werden die Punkte der einzelnen Fragen addiert und damit der Gesamtscore (0-120 Punkte) berechnet. Ein höherer Gesamtscore geht somit mit größeren Sprachproblemen einher. Ferner wurden zwei Subskalen erstellt: die psychosoziale Funktion und die Sprachfunktion, denen jeweils die Hälfte der Fragen zugeteilt wurde.

Der SHI ist der erste validierte sprachspezifische Fragebogen zur Lebensqualität und wird vom Autor als gültiges, zuverlässiges und detailliertes Messverfahren für Sprachprobleme im Alltag beschrieben. Bei einem Cut-off-Wert von ≥ 6 ergeben sich hohe Sensitivitäts- (95%) und Spezifitätswerte (90%).

Laut Autor ist ein Unterschied von mindestens 12 Punkten nötig, um hier Patientengruppen statistisch und klinisch miteinander vergleichen zu können.

Dysphagie

Um die subjektiv empfundene Auswirkung der Therapie auf die Schluckfunktion und den Einfluss der Schluckbeschwerden auf die Lebensqualität zu erheben, kam hier der MDADI, ein dysphagiespezifischer Fragebogen zur Lebensqualität von Chen et al. (2001), zur Anwendung. Dieser wurde vom University of Texas M. D. Anderson Cancer Center gemeinsam mit einer Dysphagie-Patientengruppe designt, um auf schluckspezifische Probleme bestmöglich abzielen. Der MDADI, bestehend aus 20 Fragen, wird in vier Subskalen (globale, emotionale, funktionelle und physische Subskala) eingeteilt, die die jeweiligen Aspekte der Schluckbeeinträchtigung abdecken. Die globale Subskala besteht aus nur einer Frage, welche sich auf die Beeinträchtigung der Alltagsroutine bezieht und somit die allgemein empfundene Dysphagie des Patienten misst. Die emotionale Subskala wiederum bezieht sich auf die emotionale Einstellung des Patienten auf dessen Schluckprobleme. Die funktionelle Subskala beschreibt den Einfluss der Dysphagie auf die Alltagsaktivitäten und die Fragen der physischen Skala gehen auf die Selbstwahrnehmung des Patienten ein.

Es stehen fünf Antwortmöglichkeiten („Ich stimme voll zu“, „Ich stimme zu“, „keine Meinung“, „Ich stimme dagegen“, „Ich stimme absolut dagegen“) zur Auswahl. Diese werden in gegebener Reihenfolge mit 1 bis 5 Punkten bewertet.

Eine Frage der emotionalen („Ich fühle mich nicht selbstbewusst, wenn ich esse“) und eine der funktionellen Kategorie („Ich zögere nicht, mit Freunden, Nachbarn und Verwandten essen zu gehen“) werden konträr bewertet (5 Punkte für „Ich stimme voll zu“ bis 1 Punkt für „Ich stimme absolut dagegen“).

Im Rahmen der Auswertung wurde die globale Frage einzeln bewertet, während man die Punkte aller anderen Fragen summierte und anschließend einen Mittelwert berechnete. Dieser Mittelwert wurde mit dem Faktor 20 multipliziert, um einen Score im Bereich zwischen 0 (extrem schlechte Schluckfunktion) und 100 (sehr gute Schluckfunktion) zu erreichen. Ergo definiert ein hoher MDADI Score eine kompetentere Schluckfunktion und eine bessere Lebensqualität.

Der MDADI ist der erste validierte und zuverlässige Fragebogen, der speziell zur Analyse der dysphagiebezogenen Lebensqualität erstellt wurde. Chen et al. (2001) zeigen in ihrer Studie, dass anhand des MDADI Dysphagieunterschiede innerhalb einer Patientengruppe, mit Dysphagien unterschiedlichen Grades, festgestellt werden konnten, was daher für eine gute Validität spricht.

Lebensqualität

Zur Bewertung der subjektiv empfundenen Lebensqualität wurde der QLQ-H&N35, eine Erweiterung des EORTC-QLQ30-Fragebogens, von Aaronson et al. (1993); Bjordal et al. (1999) herangezogen. Das QLQ-H&N35 findet breite Anwendung bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten mit unterschiedlichem Tumorstadium und unterschiedlichen Therapiemodalitäten (Bjordal et al., 1994; Bjordal et al., 2000; Bjordal et al., 1999; Bjordal & Kaasa, 1992). Der Bogen besteht aus 35 Fragen, die sich auf behandlungsbedingte Symptome und Nebenwirkungen, auf die soziale Komponente sowie auf Körperwahrnehmung und Sexualität beziehen. Das Modul wurde anhand von Leitlinien erstellt und unter anderem an skandinavischen Patienten vorgetestet. Es enthält sieben Skalen, bestehend aus mehreren Fragen, um folgende Aspekte zu untersuchen: Schmerz, Schlucken, Sinnesempfindung (Geschmack und Geruch), Sprache, soziale Essgewohnheiten, sozialer Kontakt sowie Sexualität. Außerdem sind elf Einzelfragen enthalten. 30 Fragen werden mit vier Antwortmöglichkeiten („Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“, „Sehr“) angegeben. Sie werden

jeweils mit 1 bis 4 Punkten gewertet. Die übrigen fünf Fragen können nur mit „Nein“ (1 Punkt) oder „Ja“ (2 Punkte) beantwortet werden. (Aaronson et al., 1993)

Score-Berechnung

Die Berechnung des jeweiligen Scores erfolgt in folgenden zwei Schritten:

- 1) Anfangs berechnet man den Rohwert (RawScore = RS), sprich den Mittelwert der Fragen, die der betroffenen Skala angehören. Hierfür werden die jeweils erreichten Punkte der Fragen (Item = I) addiert und durch die Fragenanzahl n der Skala dividiert:

- $RawScore = RS = (I1 + I2 + \dots + In) / n$

- 2) Um ein Score-Intervall von 0 – 100 zu erreichen, wird die lineare Transformation zur Standardisierung des Rohwertes angewandt:

- $Symptom-Score: S = [(RS - 1) / Range] \times 100$

Ein hoher Score (S) (z. B. 100) korreliert hier mit schweren Symptomen.

Unter der Range (Spannweite) versteht man die Differenz zwischen dem maximal erreichbaren und minimal erreichbaren RS-Wert. Die meisten Fragen besitzen hier vier Antwortmöglichkeiten mit 1 bis 4 erreichbaren Punkten und folglich einer Range von 3.

(Fayers et al., 2001)

2.3.6 Modifizierte Pharynxrekonstruktion

Ein weiteres Untersuchungsverfahren erfolgte innerhalb der Gruppe der operierten Patienten. Dieses bezog sich auf die Rekonstruktionstechnik des RFFF. Ein Teil der mittels Mandible Split versorgten Patienten wurde anhand der klassischen Lappenrekonstruktionstechnik operiert. Hier wurde das Radialistransplantat zirkulär entlang des durch Tumorexzision entstandenen Wundrandes eingenäht. Um das Symptom der nasalen Penetration zu minimieren, wurde beim übrigen Teil der operierten Patienten eine modifizierte Pharynxrekonstruktion durchgeführt: Die Wundrändern der Pharynxhinterwand und des Arcus palatopharyngeus wurden gegeneinander vernäht (siehe gestrichelte Linie in Abbildung 2. 4). Dadurch kam es zur Verkleinerung der Choanen und zur Kaudalverlagerung der Apex des Neopharynx. Anschließend wurde das Radialistransplantat eingenäht (siehe Abbildung 2.4). Bei beiden Techniken erfolgte vor dem Einnähen eine Doppelung des Transplantats, um somit den Schrumpfungseffekt durch Narbenbildung und Strahlentherapie zu kompensieren. (Knopf et al., 2021)

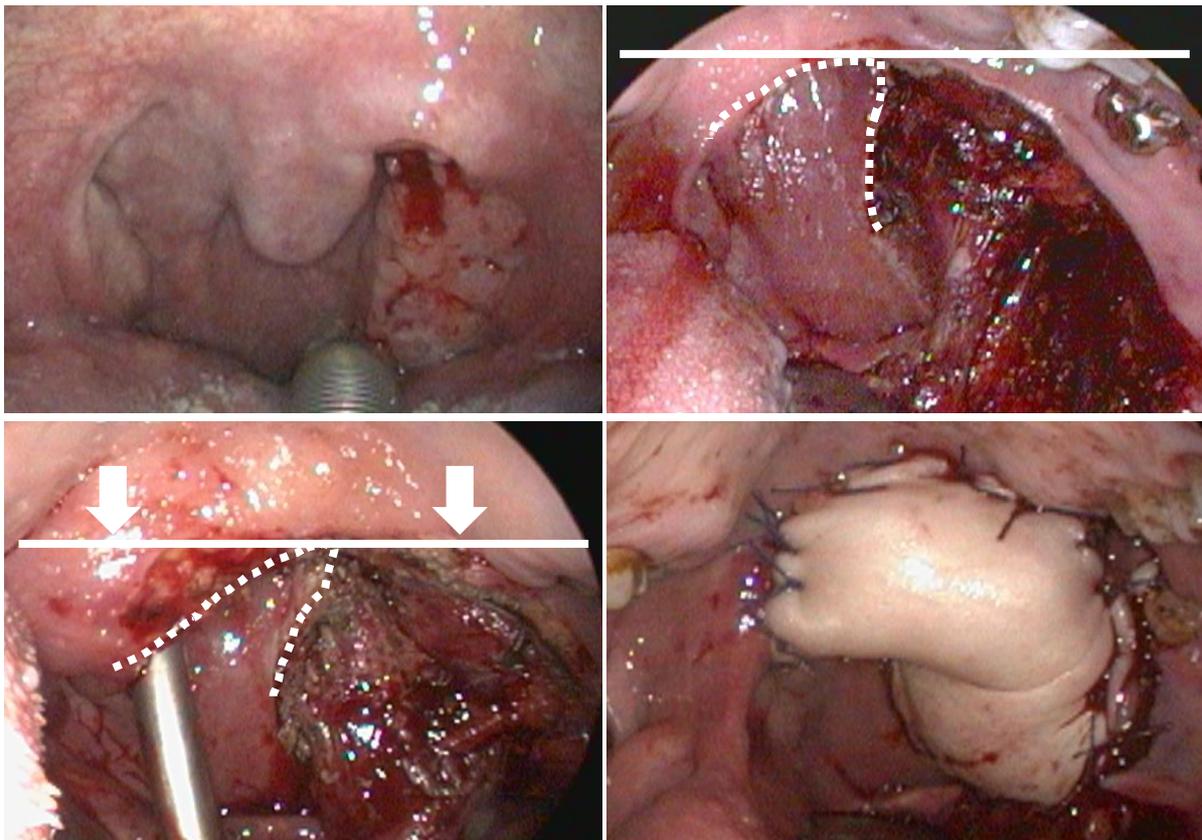


Abbildung 2. 4: Modifizierte Pharynxrekonstruktion, (Knopf et al., 2021)

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Datenauswertung und ihre Evaluation erfolgten anhand des SPSS-Programms (SPSS Inc., Chicago, IL).

Statistische Tests

Bei allen statistischen Tests wurden p-Werte <0.05 als statistisch signifikant interpretiert. Ergo wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Dies bedeutet, dass die entsprechende Nullhypothese mit einer fünfprozentigen Fehlerwahrscheinlichkeit anstelle der Alternativhypothese abgelehnt wird (Sachs & Hedderich, 2006).

- Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurden wie folgt analysiert:
Für kategoriale Variablen wurden der „Chi-Quadrat-Test“ und der „Fisher Exact Test“ eingesetzt.
Für kontinuierliche Variablen kam der „unpaare Students-t-Test“ zur Verwendung.
- Das GÜ wurde anhand des Zeitraums zwischen Behandlungszeitpunkt und dem Tod jeglicher Ursache ermittelt.
Die Überlebensstatistik wurde mittels „Kaplan-Meier-Schätzer“ berechnet und visualisiert und weiter mittels „Long-Rank-Test für univariate Analysen“ untersucht.
- Variablen mit prognostischem bzw. krankheitsbeeinflussendem Effekt unterliefen einer „Cox-Regression für multivariate Analysen“.

3 Ergebnisse und Auswertung

3.1 Statistische Tumorkollektivanalyse

3.1.1 Zusammensetzung des Tumorkollektivs

An dieser Studie nahmen 100 OPSCC-Patienten teil. 50 von ihnen wurden über eine transmandibuläre Resektion und anschließender Rekonstruktion mittels radialen Unterarmklappen chirurgisch versorgt. Anschließend erfolgte bei diesen eine adjuvante RT bzw. RCT (OP+C/RT-Gruppe). Die restlichen 50 (operablen) Patienten unterzogen sich einer primären RT bzw. RCT (pC/RT-Gruppe). Am Therapieentscheid waren sowohl Kopf-Hals-Chirurgen als auch Radiologen bzw. Onkologen beteiligt. Die Entscheidung zur entsprechenden Therapie wurde nach Konsultation und genauer Evaluation getroffen.

3.1.2 Zeitraum zwischen Therapie und Untersuchung sowie Alters- und Geschlechtsverteilung

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Therapie und funktioneller Untersuchung betrug 29 Monate bei der OP+C/RT-Gruppe und 36 Monate bei der pC/RT-Gruppe. Signifikante Unterschiede des Untersuchungszeitpunktes zwischen den Gruppen gab es keine ($p=0,26$). Die Alters- sowie Geschlechtsverteilung war in beiden Gruppen nahezu identisch mit einem Altersmedian von 59 Jahren und einem Männeranteil von 76 bzw. 80%. (siehe Tabelle 3. 1).

Tabelle 3. 1: Zeitraum zwischen Therapie und Untersuchung sowie Alters- und Geschlechtsverteilung im OP+C/RT- und pC/RT-Kollektiv

	OP + C/RT	pC/RT	p-Wert
n	50	50	
Delta Therapie-Analyse (Monate) Mittelwert \pm Standardabweichung (Median)	29 \pm 29 (22)	36 \pm 38 (20)	0,26
Age (years) Mittelwert \pm Standardabweichung ng	60 \pm 10 (59)	61 \pm 9 (59)	0,51

(Median)			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	40 (80)	38 (76)	0,91
Weiblich	10 (20)	12 (24)	

3.1.3 Noxen

Beim Großteil aller Patienten handelte es sich um ehemalige Raucher mit einem durchschnittlichen Zigarettenkonsum von 28 PY. Im Vergleich zur OP+C/RT-Gruppe befanden sich in der pC/RT-Gruppe signifikant mehr Raucher (28% aktive Raucher sowie 58% ehemalige Raucher). Der Nichtraucheranteil war in der OP+C/RT-Gruppe mit 36% mehr als doppelt so hoch wie der Anteil der pC/RT-Gruppe mit nur 14% ($p=0,02$). Was den Alkoholkonsum betrifft, konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden (siehe Tabelle 3. 2).

Tabelle 3. 2: Alkohol- und Nikotinkonsum der beiden Kollektive im Vergleich
(In dieser Tabelle sind Mehrfachnennungen möglich)

	OP+C/RT	pC/RT	p-Wert
Alkoholkonsum[ml/d]	690	630	0,69
Keinen, n (%)	17 (34)	14 (28)	0,71
Ehemalig, n (%)	15 (30)	16 (32)	
Aktiv, n (%)	20 (40)	20 (40)	
Alkoholart			0,59
Bier, n (%)	31 (62)	29 (58)	
Wein, n (%)	5 (10)	7 (14)	
Spirituosen, n (%)	1 (2)	1 (2)	
Nikotinkonsum [PY]	23	32	0,02
Keinen, n (%)	18 (36)	7 (14)	
Ehemalig, n (%)	25 (50)	29 (58)	
Aktiv, n (%)	9 (18)	14 (28)	

3.1.4 Tumorklassifikation

T-Status und N-Status

Im prätherapeutisch erhobenen klinischen TNM-Status ergab sich zwischen den beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied: Ein cT3- bzw. cT4-Status wurde bei 66% der OP+C/RT-Gruppe festgestellt, während in der pC/RT-Gruppe 68% der Patienten ein cT3- bzw.

cT4-Status zugeschrieben wurde. Somit belief sich der Unterschied auf lediglich 2 Prozentpunkte. Darüber hinaus muss aber erwähnt werden, dass sich die Summe der pC/RT-Patienten bzgl. des cT-Status nur auf 49 und somit 98% beläuft, da ein Tumor weder dem T3- noch dem T4-Status zugeordnet werden konnte. Was den cN-Status betrifft, gab es, mit einem positiven N-Status von 100% in der OP+C/RT-Gruppe und 94% in der pC/RT-Gruppe, ebenso keine signifikante Abweichung. Innerhalb der OP+C/RT-Gruppe kam es jedoch zu einem signifikanten Unterschied zwischen dem klinischen und dem pathologischen T- und N-Status: Nach der pathologischen Analyse der Präparate ergab sich lediglich ein pT3/pT4-Anteil von insgesamt 32% ($p=0,03$) und ein pN+-Anteil von nur 82% ($p=0,01$) (siehe Tabelle 3.3 und 3.4).

Tabelle 3. 3: Verteilung des T-Status der beiden Kollektive im Vergleich

	OP+C/RT	pC/RT	p-Wert
cT-Status, n (%)			0,7
T1	0	1 (2)	
T2	17 (34)	14 (28)	
T3	21 (42)	19 (38)	
T4	12 (24)	15 (30)	
	OP+C/RT	pC/RT	p-Wert
pT-Status, n (%)			0,03
T1	0	-	
T2	34 (68)	-	
T3	12 (24)	-	
T4	4 (8)	-	

Tabelle 3. 4: Verteilung des N-Status der beiden Kollektive im Vergleich

	OP+C/RT	pC/RT	p-Wert
cN-Status, n (%)			0,83
N0	0	3 (6)	
N1	1 (2)	7 (14)	
N2	49 (98)	40 (80)	

	OP+C/RT	pC/RT	p-Wert
pN-Status, n (%)			0,01
N0	9 (18)	-	
N1	11 (22)	-	
N2	30 (60)	-	

M-Status

Zum Diagnosezeitpunkt war kein einziger Patient von einer Fernmetastasierung betroffen (siehe Tabelle 3. 5).

Tabelle 3. 5: Verteilung des M-Status der beiden Kollektive im Vergleich

	OP+C/RT	pC/RT	p-Wert
M-Status, n (%)			0,31
M0	50 (100)	50 (100)	

Grading

Was den Differenzierungsgrad betrifft, gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In beiden Kollektiven konnte der Großteil der Tumore dem Status G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht differenziert) zugeordnet werden.

Bei der OP+C/RT-Gruppe entsprach exakt die eine Hälfte der Tumore dem G2-Status und die andere Hälfte dem G3-Status.

Die pC/RT-Gruppe wies eine breitere Verteilung auf: Hier war, mit 50%, der überwiegende Teil der Tumore mäßig (G2) und 34% schlecht differenziert (G3). Daneben gab es mit 4% Ausreißer im G1-Status sowie mit 12% auch im G4-Status (siehe Tabelle 3. 6).

Tabelle 3. 6: Verteilung des histopathologischen Gradings

	OP+C/RT	pC/RT	p-Wert
Grading, n (%)			0,16
G1	0	2 (4)	
G2	25 (50)	25 (50)	
G3	25 (50)	17 (34)	
G4	0	6 (12)	

R-Status und Therapiemodalitäten

Mit 54% unterzog sich mehr als die Hälfte der operierten Patienten postoperativ einer adjuvanten RT, während die übrigen 46% eine kombinierte RCT erhielten. Bei 10% dieser Patienten konnte der Tumor nicht vollständig reseziert werden, weshalb diese dem R1-Status zugeordnet wurden. Von den primär konservativ therapierten Patienten erhielten lediglich 32% eine reine RT, während sich hingegen der überwiegende Anteil, nämlich 68%, einer kombinierten RCT unterzog (siehe Tabelle 3. 7).

Tabelle 3. 7: R-Status und Verteilung der adjuvanten bzw. primären C/RT-Therapiemodalitäten

	OP+C/RT	pC/RT
R-Status, n (%)		
R0	45 (90)	-
R1	5 (10)	-
Adjuvante Therapie, n (%)		
RT	27 (54)	-
RCT	23 (46)	-
Primäre Therapie, n (%)		
RT	-	16 (32)
RCT	-	34 (68)

3.1.5 Klinische Untersuchung*Wasserschlucktest*

In dieser Studie wurde die Wasserschluckzeit, welche im Rahmen des Wasserschlucktests ermittelt wurde, als primärer Endpunkt festgelegt. Hier war die pC/RT-Gruppe mit einer Schluckperformance von 8,08 ml/s der OP-C/RT-Gruppe mit einem Ergebnis von 6,48 ml/s signifikant überlegen ($p < 0,05$; siehe Tabelle 3. 8).

Nasale Penetration

Was die nasale Penetration anbelangt, konnte ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven verzeichnet werden: 66% der operierten Patienten waren von nasaler Penetration betroffen, während sich der Anteil bei den primär konservativ therapierten Patienten lediglich auf 14% belief ($p < 0,0001$; siehe Tabelle 3. 8).

Saxon-Test

Im Gegensatz dazu konnte jedoch die OP+C/RT-Gruppe im Saxon-Test ein deutlich besseres Ergebnis erzielen: Diese Patienten wiesen mit einem Mullkompressen-Gewicht von 1,82 g/2min eine signifikant bessere Speichelproduktion auf als die des pC/RT-Kollektivs mit einem Gewicht von nur 1,02 g/2min ($p=0,001$; siehe Tabelle 3. 8).

Bei den folgenden in Tabelle 3. 8 aufgelisteten Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den genannten Gruppen verzeichnet werden: Vorhandensein einer PEG-Sonde bzw. eines Tracheostomas, RTOG Dysphagie Score, Mallampati Score, Oberkiefer-zu-Unterkiefer-Gingivaabstand sowie Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht.

Tabelle 3. 8: Ergebnisse der klinischen Untersuchung der beiden Kollektive im Vergleich

	OP+C/RT	pC/RT	p-Wert
Quotient aus Körpergröße zu Gewicht	2,53	2,60	0,43
PEG-Sonde, n (%)	5 (10)	10 (20)	0,14
Tracheostoma, n (%)	1 (4)	3 (6)	0,96
Wasserschluckzeit, (ml/s)	6,48	8,08	<0,05
Nasale Penetration, n (%)	33 (66)	7 (14)	<0,0001
RTOG Dysphagie Score	1,08	1,34	0,16
Saxon-Test, (g/2 min)	1,82	1,02	0,001
Mallampati Score	2,42	2,82	0,07
Oberkiefer-zu-Unterkiefer-Gingivaabstand, (mm)	50,35	53,46	0,15

3.1.6 Subjektive Messmethoden

Fragebogen Lebensqualität

Anhand des QLQ-H&N35 wurde die selbst empfundene Lebensqualität der Patienten analysiert. Abbildung 3. 1 führt die im Fragebogen enthaltenen Parameter auf und zeigt, dass sich die Sicca-Symptomatik mit Abstand als die am stärksten empfundene Nebenwirkung darstellt. In beiden Gruppen wurde in dieser Kategorie, mit 78 von 100 Symptompunkten (0=keine Symptome), die höchste Punktezah erreicht. So handelt es sich bei der Mundtrockenheit um das Symptom, welches sich wohl am stärksten auf die Lebensqualität und auf das Alltagsleben der Patienten auswirkt und die Patienten somit am meisten beeinträchtigt.

Bei keinem der angeführten Parameter gab es signifikante Unterschiede zwischen operierten und primär konservativ therapierten Patienten.

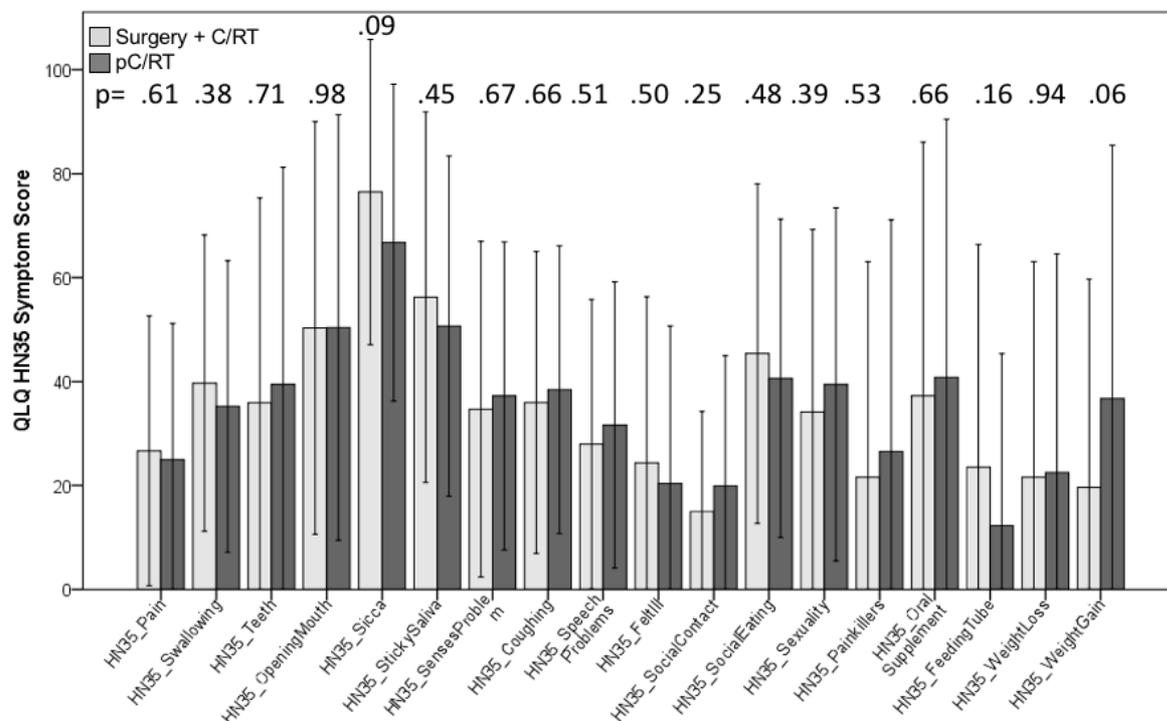


Abbildung 3. 1: Symptom Score des QLQ-H&N35-Fragebogens

Fragebogen Xerostomie

Auch der Xerostomiefragebogen beschreibt den großen Einfluss der Sicca-Symptomatik auf die Lebensqualität der Patienten. Diesem zufolge litt jeder Patient auf irgendeine Art und Weise an den Auswirkungen der Mundtrockenheit. Die im Durchschnitt angegebene Schwere der Symptomatik reichte in beiden Gruppen von 35 Punkten (durch Xerostomie bedingte Schlafprobleme) bis zu 65 Punkten (durch Xerostomie bedingte Schluckprobleme). Aus dem Sicca VAS Score konnte darüber hinaus abgeleitet werden, dass die Patienten für den Schluckakt erhebliche Mengen an Flüssigkeit benötigten. Im Vergleich zum objektiven Saxon-Test, bei dem die primär konservativ behandelte Gruppe signifikant stärker an Xerostomie litt, konnten hier in der subjektiven Analyse keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen verzeichnet werden (siehe Abbildung 3. 2).

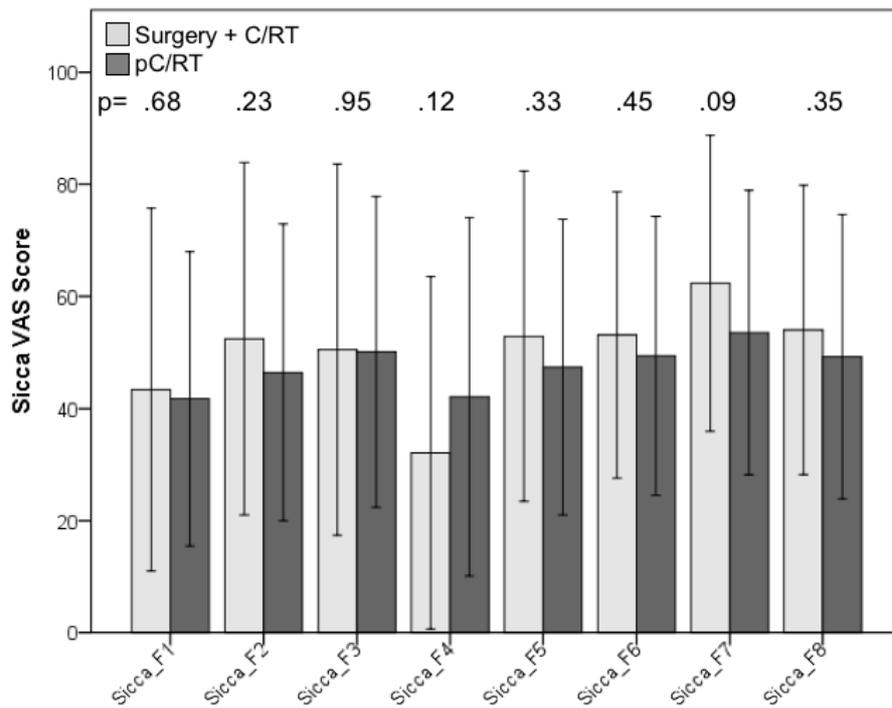


Abbildung 3. 2: Sicca VAS Score des Xerostomie-Fragebogens

Fragebogen Dysphagie

Abbildung 3. 3 zeigt den erreichten Symptom-Score der einzelnen Subskalen des MDADI-Fragebogens. Die allgemeine Schluckperformance wurde nur mit durchschnittlich 60 von 100 Punkten bewertet (100 Punkte=sehr gute Schluckfunktion). Sowohl die emotionale als auch die funktionelle und die physische Subskala befinden sich im Bereich zwischen 60 und 80 von 100 Punkten und erreichten somit alle eine vergleichbare Punktezahl. Von dieser Grafik lässt sich demzufolge eine beeinträchtigte Schluckfunktion ableiten, welche deutlich zur posttherapeutisch reduzierten Lebensqualität beiträgt.

Fragebogen Artikulation

Im Gegensatz dazu repräsentiert der ebenfalls in Abbildung 3. 3 dargestellte Score des SHI-Fragebogens, dass die Sprachfunktion der Patienten mit einem Score von durchschnittlich 35 aus 120 Punkten (120 Punkte=erhebliche Sprachprobleme) im Vergleich zu den übrigen Parametern nicht so stark durch die Therapiemethoden beeinträchtigt wurde.

Im Hinblick auf die subjektiv empfundenen Schluck- und Sprachprobleme, konnten bei beiden Symptom Scores keine signifikanten Unterschiede zwischen der OP+C/RT-Gruppe und der pC/RT-Gruppe ermittelt werden (siehe dazu auch Abbildung 3. 3).

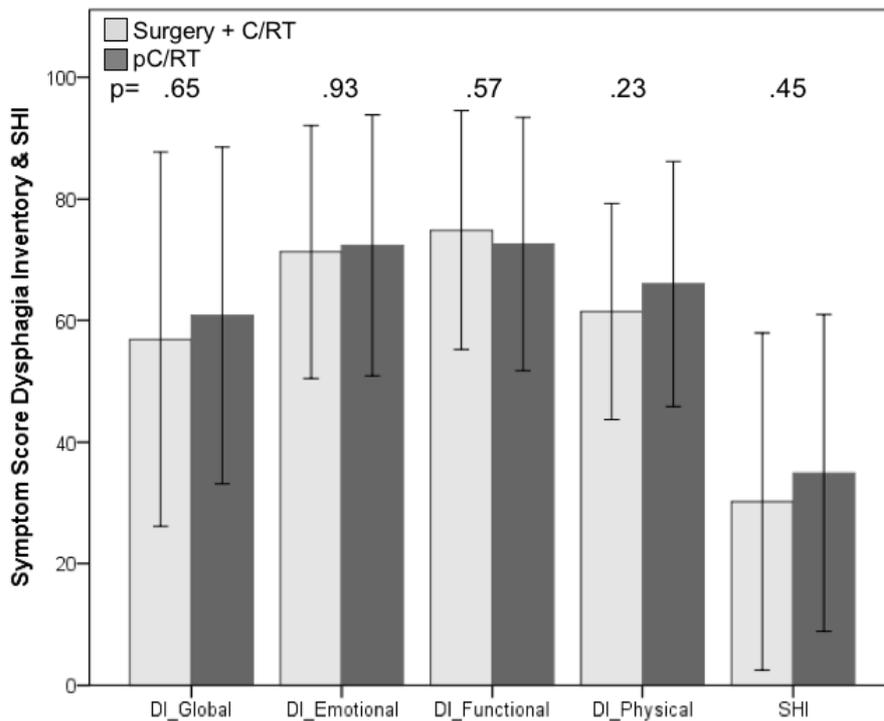


Abbildung 3. 3: Symptom Score des MDADI- sowie des SHI-Fragebogens

3.1.7 Modifizierte Pharynxrekonstruktion

Mittels Cox-Regression für multivariate Analysen wurde der Einfluss der pathologischen Ergebnisse des Saxon-Tests sowie der nasalen Penetration auf den primären Endpunkt dieser Studie, sprich auf die Wasserschluckzeit, evaluiert. Folglich stellte sich heraus, dass Patienten, welche von nasaler Penetration betroffen sind, ein 3,8-fach höheres Risiko ($p=0,002$) besitzen, eine verringerte Wasserschluckgeschwindigkeit ($<3,23\text{ml/s}$) aufzuweisen.

Um das Problem der nasalen Penetration genauer zu analysieren, wurde darüber hinaus eine Subgruppenanalyse in Bezug auf die verschiedenen Techniken der Lappenrekonstruktion durchgeführt (siehe Tabelle 3. 9). Dabei zeigte sich, dass sich bei modifizierter Oropharynxrekonstruktion via RFFF das Symptom der nasalen Penetration von 84% ($n=21$) nach klassischer Rekonstruktion signifikant auf 48% ($n=12$) verringerte. Trotz abgeänderter Rekonstruktionsmethode war jedoch der Anteil der nasalen Penetration in der pC/RT-Gruppe mit 14% nach wie vor signifikant geringer ($p<0,0001$; siehe Tabelle 3. 9). Nichtsdestotrotz zeigt sich eine positive Tendenz des funktionellen Outcomes nach modifizierter Rekonstruktion.

Tabelle 3. 9: Ergebnisse der klinischen Untersuchung unter Einbeziehung der modifizierten Rekonstruktionstechnik der OP+C/RT-Gruppe

	Klassische Rekonstruktion	Modifizierte Rekonstruktion	pC/RT	p-Wert
Quotient aus Körpergröße zu Gewicht	2,53	2,51	2,60	0,73
PEG-Sonde, n (%)	2 (8)	3 (12)	10 (20)	0,32
Tracheostoma, n (%)	1 (4)	0	3 (6)	0,84
Wasserschluckzeit, (ml/s)	5,94	7,02	8,08	0,12
Nasale Penetration, n (%)	21 (84)	12 (48)	7 (14)	<0,0001
RTOG Dysphagie Score	1	1,15	1,34	0,32
Saxon-Test, (g/2 min)	1,79	1,86	1,02	0,003
Mallampati Score	2,15	2,69	2,82	0,04
Oberkiefer-zu-Unterkiefer-Gingivaabstand, (mm)	50,35	50,35	53,46	0,35

4 Diskussion

Sowohl die primär konservative RT bzw. RCT als auch der operative Eingriff mit adjuvanter RT bzw. RCT gehören zu den etablierten Therapiemodalitäten der OPSCC (Marur & Forastiere, 2016).

Die steigende Inzidenz HPV-positiver Tumore mit ihrer verhältnismäßig günstigeren Prognose führt dazu, dass sich das GÜ der entsprechenden Patienten verbessert hat. Angesichts dessen machen sich die Spätfolgen der jeweiligen Therapiemethoden umso stärker bemerkbar, wodurch die posttherapeutische Lebensqualität zunehmend im Mittelpunkt steht. (Broglie et al., 2013; Kamran et al., 2017; Larsen et al., 2016) Es handelt sich hier vor allem um die durch R(C)T bedingte Langzeittoxizität. Daher besteht wachsendes Interesse an der Reduktion dieser Nebenwirkungen, wie sie beispielsweise mit der immer häufiger angewandten IMRT erreicht werden kann. (Broglie et al., 2013; Guo et al., 2016; Kamran et al., 2017)

Des Weiteren richtet sich der Fokus vermehrt auf spezielle primär chirurgische Interventionen, wie den transoralen Laser, die Roboterchirurgie und die modernen Rekonstruktionstechniken mittels Lappentransplantaten sowie auf die Optimierung ihres funktionellen Outcomes (Iyer et al., 2015).

In der HNSCC-Therapie wird die chirurgische Tumorresektion von den Autoren zunehmend als Goldstandard definiert (Backes et al., 2017; Baddour et al., 2016). Hier ist man einerseits um eine suffiziente Entfernung des Tumors bemüht, andererseits steht der funktionelle Erhalt der Nachbarstrukturen im Mittelpunkt. Dies trägt sowohl zur Verbesserung des GÜ als auch zur Optimierung der Lebensqualität der Patienten bei. Durch die Tumorresektion und das damit mögliche pathologische Staging erhält man überdies eine exaktere Auskunft bezüglich des Tumorstatus und kann dementsprechend die passende adjuvante Therapie einleiten. (Baddour et al., 2016) Im Vergleich zur primären RT geht die operative Tumorentfernung mit adjuvanter RT zudem mit einer geringeren Strahlendosis einher (Broglie et al., 2013; Rich et al., 2011). Zusätzlich besteht hier die Chance, dem Patienten die begleitende Chemotherapie komplett zu ersparen. Somit kann das Ausmaß der durch RCT bedingten Nebenwirkungen reduziert werden. (Broglie et al., 2013)

Auch in der hier beschriebenen Studie konnte durch die primär chirurgische Intervention 54% der Patienten eine adjuvante RCT erspart werden.

Der Tumor muss dennoch umfangreich und effizient reseziert werden, da bei tumorpositiven Resektionsrändern sowie bei extrakapsulärem Tumorwachstum die Wahrscheinlichkeit, an

einem OPSCC-Rezidiv zu erkranken, erhöht ist, was wiederum ein reduziertes GÜ bedingen kann (Backes et al., 2017; Pfreundner et al., 2000).

Wird der Tumor nicht zur Gänze reseziert, empfehlen Studien die kombinierte adjuvante RCT. Dadurch kann die 2-Jahresüberlebensrate um bis zu 15% erhöht werden. (Bernier, 2006; Krstevska, 2009, 2015) 2004 demonstrierten zwei randomisierte Studien der EORTC und der RTOG, dass die kombinierte Therapie mit dem Chemotherapeutikum Cisplatin in Bezug auf lokoregionale Kontrolle und tumorfreies Überleben der adjuvanten RT, vor allem in diesem Falle, überlegen ist (Bernier et al., 2005).

Nichtsdestotrotz sollte durch das sofortige Erlangen eines R0-Status und der Entfernung von Lymphknoten-Metastasen einer Therapieeskalation mit Cisplatin vorgebeugt werden (Broglie et al., 2013).

In der vorliegenden Studie wurden einerseits OPSCC-Patienten untersucht, welche primär operativ anhand temporärer Unterkieferspaltung (Mandible Split) mit anschließender Defektdeckung mittels RFFF und adjuvanter RT bzw. RCT behandelt wurden (OP+C/RT-Gruppe). Das Vergleichskollektiv unterzog sich einer primären RT bzw. RCT (pC/RT-Gruppe). Alle Patienten der primär konservativ versorgten Gruppe hätten ebenfalls chirurgisch therapiert werden können. Nach Konsultation von Kopf-Hals-Chirurgen, Radiologen sowie Onkologen entschied man sich jedoch für eine primäre RT bzw. RCT.

Beim Anteil des fortgeschrittenen klinischen T- und N-Status gab es zwischen den Patientengruppen keine signifikante Abweichung: OP+C/RT-Gruppe: cT3/cT4-Status: 66%, +cN-Status: 100%; pC/RT-Gruppe: cT3/cT4-Status: 68%, +cN-Status: 94%).

Innerhalb der OP+C/RT-Gruppe kam es aber zu einem signifikanten Unterschied zwischen klinisch und pathologisch ermitteltem T- bzw. N-Status (cT/cN versus pT/pN): Während sich, wie bereits beschrieben, der klinisch ermittelte T3/T4-Anteil auf 66% belief (cT3/cT4=66%), wurden, nach histopathologischer Untersuchung der resezierten Tumoren, nur noch 32% dem T3/T4-Status zugeordnet (pT3/pT4=32%). Ebenso verhielt es sich mit dem N-Status: Präoperativ ging man davon aus, dass 100% der Tumore einen positiven N-Status aufweisen (+cN=100%), während nach histopathologischer Untersuchung nur noch 82% der Karzinome einen positiven N-Status zeigten (+pN=82%) (siehe Tabelle 3.3 und 3.4).

Da auch bei einem beträchtlichen Anteil der Tumoren der pC/RT-Gruppe davon ausgegangen werden kann, dass ihm womöglich ein inkorrekt Status zugeschrieben wurde, sollte diese Stauseinteilung ebenso mit Vorsicht interpretiert werden.

Auch die Studie von Kordac et al. (2016) veranschaulicht die hohe Diskrepanz zwischen klinischem und pathologischem Staging von Tumoren. Die Autoren verglichen das Staging von 51 OPSCC-Patienten und stellten in 53% der Fälle eine Diskordanz zwischen klinischer und pathologischer Tumorklassifikation fest.

Dies kann einerseits daran liegen, dass durch die Magnetresonanztomographie (MRT) Kapseldurchbrüche zervikaler Lymphknotenmetastasen nicht zur Gänze identifiziert werden können. Der Großteil dieser falsch-negativen Ergebnisse ließe sich wohl durch kleine Durchbrüche erklären, welche durch das Gerät nicht detektierbar zu sein scheinen. Dieses Verfahren weist somit nur eine Sensitivität von 74,4% auf. (Steinkamp et al., 2002)

Andererseits berichten ältere Studien, wie Gallo et al. (1995), über die hohe Wahrscheinlichkeit von klinisch als positiv diagnostizierten Lymphknoten, welche schlussendlich histologisch als negativ eingestuft wurden. Es habe sich herausgestellt, dass es sich bei klinisch vergrößerten Lymphknoten oder bei positiven Lymphknotenbefunden in der Computertomographie bzw. in der MRT histologisch oft nur um eine immunologisch bedingte Lymphknotenhyperplasie handelte.

Wegen des präklinisch oft schwer einschätzbaren N-Status (Gallo et al., 1995; Kordac et al., 2016) muss somit eine adjuvante RCT nach operativem Eingriff in Betracht gezogen werden, wenn perioperativ doch Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden können.

Daher müssen die Patienten vor Durchführung des Eingriffs nicht nur über die potenziellen Risiken der Operation, sondern auch über die mögliche adjuvante RCT und ihre Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Die Literatur formuliert starke unabhängige Risikofaktoren, welche mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Spättoxizität nach Therapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren einhergehen. Zu diesen gehören unter anderem das fortgeschrittene Alter des Patienten, Tumore mit Ursprung im Larynx bzw. Hypopharynx sowie technisch nicht resektable Karzinome. (Ghadjar et al., 2012; Machtay et al., 2012; Machtay et al., 2008) Die Risikofaktoren waren in beiden Gruppen der vorliegenden Studie gleichermaßen verteilt, wodurch die Ergebnisse als aussagekräftig interpretiert werden können.

Im Sinne einer Nichtunterlegenheitsstudie wurde untersucht, ob der posttherapeutische Outcome der OP+C/RT-Gruppe dem der pC/RT-Gruppe ebenbürtig oder diesem sogar überlegen ist. Die mittels Wasserschlucktest gemessene Wasserschluckzeit wurde als primärer Endpunkt festgelegt. Neben der Dysphagie fokussierten wir uns auch auf weitere

Komplikationen wie nasale Penetration und Xerostomie, welche die Lebensqualität der Patienten in unterschiedlichem Maße beeinträchtigen können.

Wird der Tumor chirurgisch reseziert, hängt der Grad der Dysphagie auch vom T-Status ab. Bei einem Tumor von großer Masse entsteht ergo eine größere chirurgische Läsion, was das Auftreten von Dysphagie begünstigen kann. (Barata et al., 2013; Pauloski et al., 2004) Überdies ist das Ausmaß der Langzeitmorbidity abhängig von der gewählten OP-Methode.

Daher ist man um die Optimierung der Chirurgie bemüht und fokussiert sich zunehmend auf schonendere Methoden, wie dem transoralen Laser, die TORS und andere endoskopische Verfahren sowie auf moderne Lappenrekonstruktionen (Iyer et al., 2015; Kamran et al., 2017). Die TORS soll beispielsweise gegenüber offenchirurgischen Zugängen (wie dem in unserer Studie durchgeführten Mandible Split) den Vorteil haben, weniger invasiv zu sein und ergo eine geringere Morbidity hervorzurufen ohne gleichzeitig den onkologischen Outcome zu beeinträchtigen. Gegenüber der transoralen Laserchirurgie hat man hier mit der 3D-Optik eine bessere Sicht auf den Tumor und mit den präzisen Bewegungen der Roboterinstrumente eine bessere Kontrolle des R-Status. (Lorincz et al., 2015; Weinstein et al., 2012) Jedoch eignet sich die TORS laut Lorincz et al. (2015) primär für Tumore mit T1- und T2-Status, was tendenziell nicht auf die pC/RT-Patienten unserer Studie zutreffen würde, da nämlich 68% der Tumore dem cT3- und cT4-Status zugeteilt wurden. Auch bei der OP+C/RT-Gruppe wurden prätherapeutisch noch 66% der Patienten dem T3/T4-Status zugeordnet. Den cT1-Status wies ohnehin nur ein Patient (2%) unserer gesamten 100 Patienten auf.

Williams et al. (2014) haben in ihrer Studie den funktionellen Outcome von transoraler Laserchirurgie und Mandible Split mit RFFF-Deckung bei OPSCC-Patienten verglichen und kamen zum Schluss, dass die mittels transoraler Laserchirurgie versorgten Patienten einen signifikant besseren Outcome aufwiesen; vor allem in Bezug auf die Schluckfunktion und auf die geringere Anzahl an Tracheostomien. Trotz des schlechteren funktionellen Outcomes schafft man mittels Mandible Split dennoch einen hervorragenden Zugang zu den Strukturen des Oropharynx. Zudem soll das GÜ nach Mandible Split, ND und Lappenrekonstruktion exzellent sein (Williams et al., 2014). Jedoch wird im Vergleich dazu auch der transoralen Laserchirurgie posttherapeutisch ein exzellentes GÜ zugeschrieben (Haughey et al., 2011; Rich et al., 2011), was ihr dadurch am Ende einen Vorteil verschafft. Somit stehen diese Erkenntnisse in Diskrepanz mit dem von uns präferierten Mandible-Split als OP-Methode der Wahl.

Dziegielewski et al. (2010) haben den funktionellen Outcome von Patienten nach Mandible Split sowie nach transoralem Zugang ebenfalls verglichen. Dabei ließ sich bei den Patienten

beider Gruppen eine posttherapeutisch hohe Zufriedenheit ermitteln. Des Weiteren blieben die Lippensensibilität und die Funktion der oralen Strukturen in beiden Fällen erhalten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen verzeichnet werden. Dziegielewski et al. (2009) berichteten bereits über die niedrige Komplikationsrate des Mandible Splits. Laut Dziegielewski et al. (2010) sollte daher bei großen und vor allem posterior gelegenen Raumforderungen, welche zur Resektion einen umfangreichen Zugang erfordern, eher die Anwendung des Mandible Splits in Betracht gezogen werden, was wiederum unsere Entscheidung des Mandible-Splits als OP-Methode der Wahl bekräftigt. Jedoch muss hier erwähnt werden, dass diese Studie neben OPSCC-Tumoren auch Mundhöhlenkarzinome umfasste und die Split-Patienten keine Lappendeckung erhielten.

Aus dem MDADI-Fragebogen, welchen wir zur Ermittlung der subjektiv empfundenen Dysphagie verwendeten, ließ sich in beiden Patientenkohorten eine erhebliche posttherapeutische Dysphagie mit lediglich 60 von 100 Punkten (100 = sehr gute Schluckfunktion) ableiten (vgl. dazu Kapitel 3.1.6.), wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte.

Auch M. K. Khan et al. (2015) wandte den MDADI bei HNSCC-Patienten (OPSCC mit 39% als Hauptvertreter) an. Diese Patienten wurden primär operiert bzw. konservativ radio(chemo)therapiert und stellen somit ein adäquates Vergleichskollektiv dar. Der Score der allgemeinen Dysphagie zeigte auch hier mit 71 von 100 Punkten eine eingeschränkte Performance. Laut Patterson et al. (2014) definieren nämlich erst Werte ab 80/100 eine physiologische Schluckfunktion. Die Vergleichbarkeit ist jedoch begrenzt, da M. K. Khan et al. (2015) die Patienten bis max. 12 Monate nach Therapie untersuchte, während unsere Untersuchung im Schnitt 2,7 Jahre nach Therapie erfolgte. Leider formulierten sie keinen Vergleich zwischen den Subgruppen, weshalb hier keine Aussage über Unterschiede zwischen postoperativem und postkonservativem Outcome vorliegt.

Darüber hinaus wandte Patterson et al. (2014) den MDADI bei HNSCC-Patienten (OPSCC-Anteil: 53%) nach RCT an. Die Ergebnisse entsprechen mit einem Durchschnittswert von 60,4/100 Punkten nahezu exakt unseren Werten und verbesserten sich im Verlauf nicht, was für die subjektiv bestehenbleibende Dysphagieempfindung spricht. Auch in diesem Fall ist die posttherapeutische Datenerhebung jedoch auf ein Jahr beschränkt.

Die Tatsache, dass die Ergebnisse unserer Studie konkordanter zum Score von Patterson et al. (2014) sind, könnte durch den im Vergleich zu M. K. Khan et al. (2015) höheren OPSCC-Anteil erklärt werden. Da Patterson et al. (2014) ausschließlich RCT-Patienten untersuchte, ist hier vor allem eine gute Vergleichbarkeit mit unserer konservativ therapierten Kohorte gegeben, bei

der sich der RCT-Anteil auf stolze 68% beläuft. Ein Manko ist das Fehlen einer chirurgischen Kohorte, was wiederum keinen Subgruppenvergleich zulässt.

Die Schluckperformance der Patienten wurde anhand des in Kapitel 2.3.1 beschriebenen 100 ml – Wasserschlucktests zudem objektiv gemessen.

Nathadwarawala et al. (1992) definierten den Wasserschlucktest als ein gültiges und verlässliches Verfahren zur Dysphagiedetektion und setzten den Bereich für eine Schluckstörung auf unter 10 ml/s. In ihrer Studie betrug die Sensitivität einer geringen Wasserschluckzeit als Indikator für eine Schluckstörung 96%. Die Spezifität belief sich auf 69%. Neben Nathadwarawala et al. (1992) analysierten auch Patterson et al. (2011) und Patterson et al. (2014) die klinische Testvalidität und teilen die Meinung, dass es sich hierbei um eine günstige, schnelle und einfache Methode zur Schluckbeurteilung handelt, welche leicht in die alltäglichen HNO-ärztlichen Routineuntersuchungen integriert werden kann.

Obwohl der Wasserschlucktest im Vergleich zur FEES und der VF keine Information über die spezifische Pathophysiologie des Schluckens zulässt, kann anhand dessen die Schluckperformance breiter beurteilt und dadurch Auskunft über den allgemeinen Schluckakt gegeben werden, weshalb er sich vor allem als Screeningverfahren eignet. Nichtsdestotrotz wird darüber hinaus die Durchführung von instrumentellen Verfahren wie VF und FEES empfohlen, um vor allem die Schlucksicherheit in Bezug auf Aspiration abzuschätzen. (Pedersen et al., 2016)

Pedersen et al. (2016) setzte sich überdies mit der Korrelation von subjektiven und objektiven Messergebnissen auseinander und konnte zwischen dem Wasserschlucktest und dem MDADI-Fragebogen im Hinblick auf Dysphagie einen moderaten Zusammenhang der Aussagekraft beschreiben. Da es sich beim Schluckakt um einen komplexen und multidimensionalen Vorgang handelt, können die Ergebnisse der diversen Untersuchungsverfahren jedoch nicht direkt miteinander verglichen werden. Die Dysphagie sollte daher sowohl anhand von objektiven als auch von subjektiven Messverfahren ermittelt werden, da die subjektiv empfundene Schluckperformance nicht mit der objektiv ermittelten Schluckphysiologie korrelieren muss. Auch weitere Studien vertreten diese Meinung (Jensen et al., 2007; Kendall et al., 2014).

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit dem durch Nathadwarawala et al. (1992) definierten Grenzwert von 10 ml/s, erkennt man, dass die Patienten beider Gruppen, mit einer Wasserschluckzeit von 8.08 ml/s in der pC/RT-Gruppe und von 6.48 ml/s in der OP-

C/RT-Gruppe, eine deutliche Dysphagie aufweisen. Ein signifikant besseres Resultat erzielten hier dennoch die primär konservativ therapierten Patienten (siehe Kapitel 3.1.5).

Nichtsdestotrotz muss berücksichtigt werden, dass Nathadwarawala et al. (1992) den Wasserschlucktest nicht bei HNSCC-Patienten, sondern bei Personen mit neurogener Dysphagie einsetzte und der Test nicht mit 100 ml, sondern mit 150 ml Wasser durchgeführt wurde, weshalb die Ergebnisse nicht direkt einander gegenübergestellt werden können. Man könnte nämlich bei dem hier angewandten 100 ml – Test einen höheren Dysphagie-Grenzwert als 10 ml/s setzen, da die Patienten eine geringere Menge an Flüssigkeit konsumierten und somit bessere Werte in der Durchschnittsperformance zu erwarten wären. Dies würde unsere Ergebnisse jedoch nicht relevant verändern, die Werte würden sich nur noch signifikanter im Dysphagiebereich befinden.

Patterson et al. (2011) haben anhand des 100 ml – Wasserschlucktests den funktionellen Outcome von HNSCC-Patienten nach RT bzw. RCT untersucht. Auch hier wurde drei Monate nach Therapie eine signifikante Reduktion der Schluckperformance von prätherapeutisch 17,3 ml/s auf 11,9 ml/s verzeichnet. Dieser Wert besserte sich nach 12 Monaten wieder auf 14,0 ml/s ohne jedoch den Ursprungswert zu erreichen. Das hier, im Vergleich zu unseren Werten, deutlich bessere Ergebnis könnte durch die begrenzte Übereinstimmung der Studienmerkmale erklärt werden. Das Patientenkollektiv von Patterson et al. (2011) bestand neben OPSCC auch aus anderen Kopf-Hals-Tumoren mit dem Larynx als Hauptlokalität. Des Weiteren handelte es sich hier nur bei 39% der Karzinome um T3/T4-Tumoren, während in unserer Studie 68% der Karzinome der pC/RT-Gruppe der T3/T4-Status zugeschrieben wurde.

Patterson et al. (2009) wandte den Wasserschlucktest zudem bei (noch) nicht therapierten Kopf-Hals-Tumor-Patienten an. Dabei stellte sich heraus, dass sich mit zunehmendem Tumorstatus die Dysphagie verstärkte. Vor allem pharyngeale Tumore verursachten relevante Schluckbeschwerden. Diese Tendenz könnte sich daher auch noch auf den posttherapeutischen Zustand auswirken und würde somit die ungünstigeren Ergebnisse unserer OPSCC-Studie erklären.

Patterson et al. (2011) führte die Messung der Schluckperformance nur bis zu 12 Monate nach Therapie durch, während unsere Untersuchungen im Schnitt 2,7 Jahre postoperativ erfolgten. Daher kann hier keine adäquate Aussage in Bezug auf Langzeittoxizität getätigt werden, die Vergleichbarkeit der Studien hält sich somit in Grenzen.

In dieser Arbeit liegt der Fokus jedoch gerade in den Auswirkungen der Langzeittoxizität.

Laut Hutcheson et al. (2012) werde die therapiebedingte Dysphagie von HNSCC-Patienten meist nur innerhalb der ersten beiden posttherapeutischen Jahre ermittelt. Es gebe aber kaum

Studien, welche sich auf den Outcome jenseits dieses Zeitraums fokussieren. Symptome der akuten Toxizität wie Mukositis oder Ödeme können vorübergehend den Schluckvorgang beeinträchtigen, bessern sich jedoch meist in den Monaten nach stattgehabter R(C)T wieder. Im Gegensatz dazu entstehen bzw. verstärken sich die Langzeitfolgen, wie Neuropathien und die Fibrosierung der oralen und pharyngealen Muskulatur, oft erst lange Zeit nach erfolgter Therapie (Hutcheson et al., 2012).

Hutcheson et al. (2012) führte bei HNSCC-Patienten mindestens fünf Jahre nach R(C)T eine VF durch und konnte eine signifikante Verschlechterung der Schluckfunktion verzeichnen. 86% der Patienten entwickelten eine aspirationsbedingte Pneumonie, 66% wurden gastrostomieabhängig.

Wie die vorliegende Studie verglich auch S. Park et al. (2018) den funktionellen Outcome von OPSCC-Patienten; im Schnitt drei Jahre nach Therapie. Dabei wurde der Outcome von Karzinomen des Zungengrundes nach primärer RT bzw. nach operativem Verfahren (offener Zugang bzw. TORS) mit adjuvanter RT ermittelt (sowohl klinisch als auch subjektiv). Auch hier fand sich eine signifikant höhere Dysphagierate in der OP-Gruppe, was konkordant zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist.

Diese Ergebnisse bekräftigen die Hypothese, dass vor allem chirurgische Eingriffe im Bereich des Zungengrundes, des weichen Gaumens und der Fossa tonsillaris eine starke Dysphagie bedingen. Der Zungengrund spielt eine Schlüsselrolle im Transport des Bolus durch den Pharynx. So kann jede Operation, welche den Kontakt zwischen Zungengrund und posteriorer Pharynxwand verändert, potenziell zu einer pharyngealen Stase mit Gefahr von Aspiration und nasalem Reflux führen. Auch die kombinierte Resektion von weichem Gaumen und Tonsillen kann diese Komplikationen bedingen. (Gaziano, 2002)

Wie man bei Hutcheson et al. (2012) sieht, kann sich aber ebenso die Schluckfunktion der R(C)T-Gruppen im Laufe der Zeit zunehmend verschlechtern.

Was den Wasserschlucktest per se betrifft, gibt es nur begrenzte Vergleichsliteratur, da der Wasserschlucktest erst seit kurzer Zeit bei HNSCC-Patienten Anwendung findet (Pedersen et al., 2016).

Alles in allem sollte man nicht vergessen, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit nicht um eine prospektive Studie, wie es z.B. die von Patterson et al. (2011) und Patterson et al. (2014) sind, sondern um eine deskriptiv klinische Studie handelt und daher keine prätherapeutischen Vergleichswerte in Hinblick auf Dysphagie verfügbar sind. Somit ist die Aussagekraft unserer Studie bezüglich der Dynamik der Schluckbeschwerden limitiert.

Bei den Patienten mit nasaler Penetration konnte ein bis zu 3.8-fach erhöhtes Risiko für eine pathologische Performance im Wasserschlucktest ermittelt werden. Das Symptom des „Überschluckens“ war in der OP+C/RT-Gruppe sehr präsent. So war der Anteil der nasalen Penetration mit einer Prävalenz von 84% bei den via Mandible Split und klassischer Lappenrekonstruktion versorgten Patienten sechs Mal höher als in der pC/RT-Gruppe (14%). Damit lässt sich auch die signifikant schlechtere Schluckperformance der OP+C/RT-Gruppe im Wasserschlucktest erklären.

In der Literatur wurden verschiedene Gründe für den postoperativ insuffizienten Nasopharynxschluss und der dadurch begünstigten nasalen Penetration diskutiert. Zum einen könnte es durch den chirurgischen Eingriff und der damit verbundenen Unterbrechung der Innervation zum Sensibilitätsverlust im resezierten Bereich kommen. Weitere postoperative Folgen können ein beim Schlucken verringerter Druck des Zungengrundes gegen den Pharynx, eine reduzierte Elevation des weichen Gaumens sowie eine beeinträchtigte Öffnung des pharyngoösophagealen Übergangs sein. Überdies spielen auch die Spätfolgen der RT eine Rolle. Diese Veränderungen können zu einer insuffizienten Funktion des velopharyngealen Sphinkters führen und somit neben Schluckbeschwerden per se auch die Nahrungspassage in die Nasenhöhle begünstigen. (Barata et al., 2013; Gaziano, 2002; Murthy et al., 2018)

Aufgrund dieser Überlegungen entschied man sich in vorliegender Studie, bei einem Teil der operierten Patienten eine modifizierte Lappenrekonstruktion durchzuführen. Durch eine Anastomose zwischen den Wundrändern der Pharynxhinterwand und dem Arcus palatopharyngeus kam es zur Verkleinerung der Choanen und zur Kaudalverlagerung der Apex des Neopharynx (siehe Abbildung 2. 4). Dies hatte postoperativ eine signifikante Reduktion der nasalen Penetration zur Folge, was gleichzeitig zu einer signifikant besseren Performance im Wasserschlucktest führte. Die gemessene Wasserschluckzeit war sogar näherungsweise mit der der primär konservativ therapierten Patienten vergleichbar (7.02 ml/s in der modifizierten OP+C/RT-Gruppe versus 8.08 ml/s in der pC/RT-Gruppe; siehe Tabelle 3. 9).

Vergleicht man die nasale Penetration mit den übrigen Spätfolgen wie der Xerostomie und der Dysphagie, so stellte sich in der vorliegenden Studie heraus, dass das Symptom der nasalen Penetration in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten vernachlässigbar gering ist. In keinem unserer subjektiven Fragebögen gab es Anhalt dafür, dass die nasale Penetration das Leben der Patienten auf negative Weise beeinträchtigen könnte.

In der Studie von Barata et al. (2013) wurden Patienten nach chirurgischer Resektion von Tumoren des weichen Gaumens ebenfalls funktionell untersucht. Dabei wurden vereinzelt Fälle

von nasaler Penetration und Fälle artikulatorischer sowie phonologischer Veränderungen diagnostiziert. Aber auch hier konnte anhand subjektiver Fragebögen nur ein geringer Einfluss dieser Beschwerden auf die Lebensqualität verzeichnet werden. Trotzdem darf hier nicht die Korrelation zwischen nasaler Penetration und Dysphagie außer Acht gelassen werden, da ein verstärkter nasaler Reflux automatisch mit einer verstärkten Dysphagie einhergeht, und die subjektiv empfundene Dysphagie in der vorliegenden Studie sehr wohl ein relevantes Problem darstellt.

Im Hinblick auf die Xerostomie zeigten unsere Daten, welche mittels Fragebögen erhoben wurden, dass die durch Xerostomie hervorgerufenen Symptome die Lebensqualität der Patienten am stärksten beeinträchtigen. Am deutlichsten konnte dies anhand des QLQ-HN35 gezeigt werden. Der VAS-Score des Xerostomiefragebogens konnte diese Ergebnisse bestätigen (siehe Kapitel 3.1.6). Diesem zufolge benötigten die Patienten für einen adäquaten Schluckakt erhebliche Mengen an Flüssigkeit. Zwischen den Kohorten gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der geschilderten Symptome.

Hoxbroe Michaelsen et al. (2017) veröffentlichten eine Metaanalyse, bestehend aus 25 verschiedenen Studien, welche ebenso die Therapieauswirkungen auf die Lebensqualität von OPSCC-Patienten untersuchte. Unter den Patienten befanden sich sowohl primär operierte als auch konservativ therapierte Teilnehmer, wodurch eine gute Vergleichbarkeit mit unserer Studie erreicht werden kann. Etwa die Hälfte der 1366 Patienten beantworteten ebenfalls den QLQ-HN35. Konkordant zu unseren Ergebnissen wurde die Xerostomie als die relevanteste Nebenwirkung formuliert. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen ermittelt werden.

Die Speichelproduktion der Patienten, welche in unserer Studie durch den Saxon-Test ermittelt wurde, betrug bei der OP+C/RT-Gruppe 1,82 g/2min und bei der pC/RT-Gruppe 1,02 g/2min. Rogus-Pulia et al. (2016) führte denselben Test bei einer gesunden Kontrollgruppe durch, welche einen Durchschnittswert von 5 g/2min erreichte. Vergleicht man diese Werte, sieht man klar, dass unsere Patienten an einer signifikanten Xerostomie leiden. Jedoch produzierte die pC/RT-Gruppe im Vergleich zur OP+C/RT-Gruppe nochmals signifikant weniger Zwei-Minuten-Speichel (siehe Kapitel 3.1.5).

Während also mittels subjektiven Messverfahren kein signifikanter Unterschied der Xerostomie gemessen wurde, konnte dieser anhand objektiver Verfahren sehr wohl ermittelt werden. Auch Vainshtein et al. (2016) kann bestätigen, dass die persönliche Wahrnehmung nicht zwingend mit der tatsächlichen Speichelmenge zusammenhängen muss. Beim Saxon-Test

wird vor allem der Parotisspeichel gemessen, während aber primär der Speichel der Gll. submandibulares und der der kleinen Speicheldrüsen für ein Feuchtigkeitsgefühl sorgt (Tabak, 1995; Vainshtein et al., 2016). Dadurch kann bei moderatem Speichelfluss der Gl. parotis dennoch das Gefühl von Mundtrockenheit bestehen bleiben, was unsere Ergebnisse erklären könnte (die OP+C/RT-Gruppe schnitt klinisch ja verhältnismäßig besser ab, trotz subjektiv gleich stark beschriebener Xerostomie).

Nichtsdestotrotz lässt sich die geringere Speichelmenge der pC/RT-Gruppe am ehesten mit der durchschnittlich höheren Gray-Zahl der primären RT, der die Kopfspeicheldrüsen ausgesetzt sind, erklären, wodurch es zu einer zunehmenden strahlenbedingten Zerstörung des Drüsengewebes kommt (Dirix et al., 2006; Guo et al., 2016). Laut Marur & Forastiere (2016) steige das Risiko für Langzeiteffekte vor allem ab einer Bestrahlung von über 55 Gy. Bereits 1981 beobachtete man bei Speicheldrüsen, welche einer Strahlendosis von über 30-40 Gy ausgesetzt wurden, eine ausgeprägte Reduktion des Speichelflusses (Marks et al., 1981). Während sich bei den Patienten von Dirix et al. (2006) die Speichelproduktion in der ersten Woche der RT um 50-60% reduzierte, waren nach siebenwöchiger Therapie nur noch um die 20% Restaktivität vorhanden.

Obinata et al. (2014) führte den Saxon-Test bei HNSCC-Patienten mit IMRT durch. Auch hier ließ sich eine Reduktion der Speichelmenge von prätherapeutisch 6,1 g/2min auf posttherapeutisch 1,4 g/2min ermitteln. Hier wird jedoch nicht beschrieben zu welchem Zeitpunkt die Messung posttherapeutisch erfolgte, wodurch die Aussagekraft dieser Studie limitiert ist.

Rogus-Pulia et al. (2016) wandte den Saxon-Test ebenso bei einer HNSCC-Kohorte an, wovon der Großteil an einem OPSCC erkrankt war, durch. Hier wurde die Messung vor und im Schnitt 7,2 Monate nach erfolgter RCT durchgeführt. Dabei kam es zu einer ebenfalls signifikanten Reduktion des Speichels von 4,77 g/2min auf 1,06 g/2min. Dieses Ergebnis ist nahezu identisch mit der posttherapeutischen Speichelmenge unserer pC/RT-Gruppe (1,02 g/2min).

Likhterov et al. (2018) führte eine der wenigen Langzeitstudien zu diesem Thema durch. Um die 600 Patienten wurden hier prätherapeutisch und bis 36 Monate posttherapeutisch in Bezug auf Xerostomie untersucht. Dabei handelte es sich um Tumore des Larynx, der Mundhöhle und der verschiedenen Pharynxabschnitte. Die Therapie erfolgte anhand eines der folgenden Schemata: primäre OP, OP mit adjuvanter RCT, primäre RCT oder primäre RT. Die OP-Gruppe wies im Allgemeinen die geringste posttherapeutische Reduktion des Speichels auf. Auch die RT-Gruppe zeigte vergleichbare Ergebnisse. Die OP+CRT-Gruppe wiederum zeigte im Vergleich zur CRT-Gruppe im posttherapeutischen Verlauf eine stärkere Reduktion des

Speichels und schnitt somit am schlechtesten ab, was dem Gegenteil unserer Ergebnisse entspricht. In dieser Studie findet sich jedoch eine ungleiche Verteilung der Subgruppen, so handelt es sich bei 90% der operierten Tumore um Karzinome der Mundhöhle und bei 62% der primär radiotherapierten Tumore um Karzinome des Zungengrundes. Dies lässt keine Vergleichbarkeit der Therapieoptionen innerhalb einer Tumorlokalität zu und reduziert somit die Aussagekraft. Des Weiteren ist der Anteil der RT-Gruppe mit 7% vernachlässigbar klein und der allgemeine Anteil der T1-Karzinome signifikant größer als jener der unseren Studie. Sechs Monate nach erfolgter Therapie registrierte Likhterov et al. (2018) eine erneute Zunahme der Speichelproduktion, ohne jedoch den Ausgangswert zu erreichen. Bis dato wurde dieses Phänomen noch nicht beschrieben. Diese Studie weist aber auch die bisher größte Patientenkohorte und die längste posttherapeutische Verlaufskontrolle auf. Die Autoren können sich dieses Phänomen selbst nicht erklären und machen auf weitere notwendige Studien der Speicheldrüsenfunktion von langzeitüberlebenden HNSCC-Patienten aufmerksam.

Da es sich bei unserer Arbeit hingegen um keine prospektive, sondern vielmehr um eine deskriptive Studie handelt, gibt es keinen prätherapeutischen Vergleichswert der Speichelproduktion, weshalb sich daraus nicht ableiten lässt, in welchem Ausmaß sich der Speichelfluss im Verlauf tatsächlich verringert hat.

Im Allgemeinen muss erwähnt werden, dass keine dieser posttherapeutischen Nebenwirkungen isoliert betrachtet werden sollte. Neben dem bereits erwähnten Zusammenhang zwischen Dysphagie und nasaler Penetration (Gaziano, 2002) gibt es zudem eine relevante Korrelation in Bezug auf Dysphagie und Xerostomie. Laut Vainshtein et al. (2016) trage die subjektiv empfundene Xerostomie signifikant zur subjektiv empfundenen Dysphagie der Patienten bei. Die Autoren betonen daher die weitere Optimierung der speicheldrüsenprotektiven IMRT, um damit auch die posttherapeutisch empfundene Dysphagie zu reduzieren. Rogus-Pulia et al. (2016) beschreiben ebenso, dass Veränderungen der Speichelflussrate prädiktiv für Schluckveränderungen sind. Somit geht eine verringerte Speichelproduktion mit einer schlechteren Schluckperformance einher.

In der vorliegenden Studie kann somit der OP+C/RT-Gruppe eine signifikant geringere Xerostomie zugeschrieben werden, während die pC/RT-Gruppe eine signifikant bessere Wasserschluckzeit und eine signifikant geringere Rate der nasalen Penetration zeigte. Mit der modifizierten Lappenrekonstruktion in der OP+C/RT-Gruppe konnte die nasale Penetration jedoch signifikant gesenkt und die Wasserschluckperformance beinahe dem Niveau der pC/RT-Gruppe angeglichen werden.

Selbst wenn die pC/RT-Gruppe eine bessere Performance im Wasserschlucktest und die OP+C/RT-Gruppe eine bessere Performance im Saxon-Test zeigen, konnten anhand subjektiver Messverfahren keine Unterschiede in Bezug auf Komplikationen zwischen den Gruppen verzeichnet werden. Daraus kann man schließen, dass beide Patientengruppen subjektiv wohl zu einem ähnlichen Ausmaß an den Folgen der Therapie leiden.

In der vorliegenden Studie gab es diverse Limitationen. Wie bereits formuliert, handelt es sich hier nicht um eine prospektive, sondern vielmehr um eine deskriptiv klinische Arbeit. Ergo sind keine prätherapeutischen Vergleichswerte vorhanden, weshalb sich keine Aussage über die Dynamik der Nebenwirkungen tätigen lässt. Es wurden zudem keine Angaben zum HPV-Anteil unter den Patienten gemacht, wodurch nicht speziell auf den posttherapeutischen Verlauf von HPV-Patienten eingegangen werden kann. Des Weiteren handelt es sich bei der pC/RT-Gruppe um das kränkere Patientenkollektiv, was somit die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen einschränkt.

Der in vorliegender Studie durchgeführte 100 ml – Wasserschlucktest stellt zwar ein simples und verlässliches Verfahren dar, um die allgemeine Schluckperformance zu messen (Nathadwarawala et al., 1992), es hätten aber noch präzisere Methoden, wie die VF oder die FEES (Pedersen et al., 2016) angewandt werden können, welche dafür jedoch mit einer verstärkten Invasivität bzw. Strahlenbelastung einhergehen (Jeri A. Logemann, 1983).

Bezüglich der optimalen Therapie von HNSCC herrscht in der Literatur nach wie vor Uneinigkeit. Jedoch erlebt die primäre Chirurgie durch neue OP-Techniken und durch das bessere Verständnis der Tumorbiologie einen Aufschwung. Ist das onkologische Outcome der chirurgischen und der konservativen Therapiemethoden jedoch identisch, stellt die moderne IMRT eine attraktive Alternative zur Chirurgie dar. (Iyer et al., 2015)

Die bisherigen Studien, welche sich auf Tumore des Oropharynx konzentrieren, sind in der Regel retrospektiv. Wir sind uns daher mit Barata et al. (2013) einig, dass zukünftig vermehrt prospektive Multicenterstudien durchgeführt werden sollten, die sich mit dem funktionellen Outcome und der Lebensqualität von chirurgisch sowie konservativ therapierten OPSCC-Patienten auseinandersetzen. Darüber hinaus vertreten wir die Meinung von Hoxbroe Michaelsen et al. (2017), dass zukünftige Studien die untersuchten Patientengruppen mit Kontrollgruppen oder Normwerten der Population vergleichen sollten, um die Auswirkungen der Therapie auf die Lebensqualität der Patienten noch besser beurteilen zu können.

Dies hätte zum Ziel, dass der funktionelle Outcome der OPSCC-Patienten und die damit verbundene Lebensqualität umfangreicher und aus längerfristiger Sicht analysiert und verglichen werden könnten und damit zusätzliche Informationen zur Verfügung stünden, welche man im weiteren Verlauf den Ergebnissen der bisherigen Studien gegenüberstellen könnte. Dies würde zur fortschreitenden Optimierung der entsprechenden Therapiemodalitäten beitragen, wodurch den betroffenen Patienten womöglich ein immer besserer funktioneller Outcome und damit eine immer bessere posttherapeutische Lebensqualität ermöglicht werden könnte.

5 Zusammenfassung

Sowohl primär chirurgische Interventionen mit adjuvanter RT bzw. RCT als auch die primär konservative RT bzw. RCT stellen etablierte Therapiemethoden in der Behandlung von OPSCC dar (Marur & Forastiere, 2016). Mittlerweile wird die chirurgische Tumorresektion immer häufiger von Autoren als Goldstandard in der Therapie von HNSCC beschrieben (Backes et al., 2017; Baddour et al., 2016).

Durch die zunehmende Inzidenz HPV-positiver Tumoren des Oropharynx und ihrer günstigeren Prognose hat sich das GÜ der OPSCC-Patienten stetig verbessert. Durch die höhere Lebenserwartung machen sich vermehrt die Spätkomplikationen der verschiedenen Therapiemodalitäten bemerkbar. Dadurch rückt verstärkt das posttherapeutische funktionelle Outcome und die damit verbundene Lebensqualität dieser Patienten in den Mittelpunkt. (Broglie et al., 2013; Kamran et al., 2017; Larsen et al., 2016)

Auch die vorliegende Studie hat sich daher mit dem funktionellen Outcome von OPSCC-Patienten beschäftigt und die diversen Therapiekomplicationen analysiert. Die Hälfte der teilnehmenden OPSCC-Patienten erhielt eine primär chirurgische Tumorresektion mit Mandible Split und anschließender Lappenrekonstruktion via RFFF. Im Anschluss erfolgte eine RT bzw. eine RCT (OP+C/RT-Gruppe). Der übrige Teil der Patienten unterzog sich einer primären RT bzw. RCT (pC/RT-Gruppe). Die Untersuchung der Patienten erfolgte sowohl subjektiv anhand von vier validierten Fragebögen als auch objektiv mittels klinischer Tests. Die posttherapeutischen Komplikationen, welche sich im Rahmen dieser Studie als relevant herausstellten, waren die Xerostomie, die Dysphagie sowie die nasale Penetration.

Sowohl der QLQ-H&N35 als auch der Xerostomiefragebogen zeigten, dass die Patienten beider Gruppen vorwiegend an xerostomieassoziierten Symptomen litten. Zwischen den Gruppen gab es hier keine signifikanten Unterschiede. Im Rahmen des Saxon-Tests, welcher zur objektiven Bestimmung der Speichelproduktion herangezogen wurde, wies die OP+C/RT jedoch eine signifikant bessere Speichelproduktion auf.

Laut dem MDADI-Fragebogen litten außerdem beide Patientengruppen unter relevanter posttherapeutischer Dysphagie. Auch hier konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen verzeichnet werden. Der objektive Wasserschlucktest zeigte jedoch deutlich, dass die Patienten der OP+C/RT-Gruppe eine signifikant schlechtere Wasserschluckzeit aufwiesen.

Auch das Symptom der nasalen Penetration konnte deutlich öfter in der OP+C/RT-Gruppe nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Studie entdeckten wir überdies eine starke Abhängigkeit zwischen dem Vorhandensein von nasaler Penetration und Schluckproblemen: Patienten, welche an nasaler Penetration leiden, haben ein bis zu 3,8-fach höheres Risiko eine reduzierte Wasserschluckzeit aufzuweisen.

Bei einem Teil der chirurgisch therapierten Patienten wurde daher eine modifizierte Lappenrekonstruktion durchgeführt, wobei die Apex des Neopharynx nach kaudal verlagert und die Choanen verkleinert wurden. Dies hatte zur Folge, dass sich das Symptom der nasalen Penetration bei der modifizierten Subgruppe deutlich reduzierte und folglich auch die Wasserschluckzeit beinahe dem Niveau der pC/RT-Gruppe angepasst werden konnte.

Summa summarum wies die pC/RT-Gruppe im Saxon-Test eine geringere Speichelproduktion auf, während die OP+C/RT-Gruppe schlechter im Wasserschlucktest abschnitt und häufiger unter nasaler Penetration litt. Die nasale Penetration konnte durch die modifizierte Rekonstruktionstechnik jedoch verringert werden und folglich war auch die Wasserschluckzeit der OP+C/RT-Gruppe mit der der pC/RT-Gruppe vergleichbar.

Da über das optimale Therapieverfahren von HNSCC in der Literatur nach wie vor Uneinigkeit herrscht und es sich bei den meisten Studien bzgl. des funktionellen Outcomes von OPSCC-Patienten um retrospektive Verfahren handelt, sollten zukünftig vermehrt prospektive (Multicenter)-Studien durchgeführt werden, welche sich mit der Lebensqualität und dem funktionellen Outcome von OPSCC-Patienten befassen (Barata et al., 2013). Hierdurch könnte die posttherapeutische Lebensqualität der Patienten im Verlauf überwacht und intensiver analysiert werden. Dies hätte womöglich zur Folge, dass den Patienten immer bessere und schonendere Therapieverfahren angeboten werden könnten, ohne aber dadurch den onkologischen Outcome zu reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C., & et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85(5), 365-376.
- Agalliu, I., Gapstur, S., Chen, Z., Wang, T., Anderson, R. L., Teras, L., Kreimer, A. R., Hayes, R. B., Freedman, N. D., & Burk, R. D. (2016). Associations of Oral alpha-, beta-, and gamma-Human Papillomavirus Types With Risk of Incident Head and Neck Cancer. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5504
- Alves, H. R., Ishida, L. C., Ishida, L. H., Besteiro, J. M., Gemperli, R., Faria, J. C., & Ferreira, M. C. (2012). A clinical experience of the supraclavicular flap used to reconstruct head and neck defects in late-stage cancer patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 65(10), 1350-1356. doi:10.1016/j.bjps.2012.04.050
- Anand, A. G., Tran, E. J., Hasney, C. P., Friedlander, P. L., & Chiu, E. S. (2012). Oropharyngeal reconstruction using the supraclavicular artery island flap: a new flap alternative. *Plast Reconstr Surg*, 129(2), 438-441. doi:10.1097/PRS.0b013e31823aebce
- Anaya-Saavedra, G., Ramirez-Amador, V., Irigoyen-Camacho, M. E., Garcia-Cuellar, C. M., Guido-Jimenez, M., Mendez-Martinez, R., & Garcia-Carranca, A. (2008). High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Arch Med Res*, 39(2), 189-197. doi:10.1016/j.arcmed.2007.08.003
- Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tan, P. F., Westra, W. H., Chung, C. H., Jordan, R. C., Lu, C., Kim, H., Axelrod, R., Silverman, C. C., Redmond, K. P., & Gillison, M. L. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 363(1), 24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217
- Backes, C., Bier, H., & Knopf, A. (2017). Therapeutic implications of tumor free margins in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 8(48), 84320-84328. doi:10.18632/oncotarget.21035
- Baddour, H. M., Jr., Magliocca, K. R., & Chen, A. Y. (2016). The importance of margins in head and neck cancer. *J Surg Oncol*, 113(3), 248-255. doi:10.1002/jso.24134
- Baken, R. J., & Orlikoff, R. F. (2000). *Clinical measurement of speech and voice*. San Diego: Singular Publishing.
- Barata, L. F., de Carvalho, G. B., Carrara-de Angelis, E., de Faria, J. C., & Kowalski, L. P. (2013). Swallowing, speech and quality of life in patients undergoing resection of soft palate. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270(1), 305-312. doi:10.1007/s00405-012-2006-7
- Bartolome, G. (2014). Aspirationsschnelltest und klinische Schluckuntersuchung. In G. Bartolome & H. Schröter-Morasch (Eds.), *Schluckstörungen: Diagnostik und Rehabilitation* (pp. 147-166). München: Elsevier Health Sciences Germany.
- Bartolome, G., & Neumann, S. (2014). Physiologie des Schluckvorgangs. In G. Bartolome & H. Schröter-Morasch (Eds.), *Schluckstörungen: Diagnostik und Rehabilitation* (pp. 23-46). München: Elsevier Health Sciences Germany.
- Baum, B. J. (1981). Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. *J Dent Res*, 60(7), 1292-1296. doi:10.1177/00220345810600070101
- Baumann, I., Greschniok, A., Bootz, F., & Kaiserling, E. (1996). [Free transplanted, microvascular reanastomosed forearm flap for reconstruction of the mouth cavity and

- oropharynx. Clinical and morphologic findings with special reference to reinnervation]. *HNO*, 44(11), 616-623.
- Bentzen, S. M., Saunders, M. I., Dische, S., & Bond, S. J. (2001). Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiotherapy and Oncology*, 60(2), 123-135. doi:https://doi.org/10.1016/S0167-8140(01)00358-9
- Bernier, J. (2006). Head and neck oncology: what the past decade has taught us. *Expert Rev Anticancer Ther*, 6(9), 1133-1136. doi:10.1586/14737140.6.9.1133
- Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E. M., Jacobs, J. R., Jassem, J., Ang, K. K., & Lefebvre, J. L. (2005). Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*, 27(10), 843-850. doi:10.1002/hed.20279
- Beumer, J., & Curtis, T. (1979). Speech, palatopharyngeal function, and restoration of soft palate defects. *Maxillofacial rehabilitation : Prosthodontic and surgical considerations*, 244-291.
- Bialek, E. J., Jakubowski, W., Zajkowski, P., Szopinski, K. T., & Osmolski, A. (2006). US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. *Radiographics*, 26(3), 745-763.
- Bishop, S., & Reed, W. M. (2015). The provision of enteral nutritional support during definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer patients. *J Med Radiat Sci*, 62(4), 267-276. doi:10.1002/jmrs.132
- Bjordal, K., Ahlner-Elmqvist, M., Tollesson, E., Jensen, A. B., Razavi, D., Maher, E. J., & Kaasa, S. (1994). Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. *Acta Oncol*, 33(8), 879-885.
- Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C., Curran, D., Ahlner-Elmqvist, M., Maher, E. J., Meyza, J. W., Bredart, A., Soderholm, A. L., Arraras, J. J., Feine, J. S., Abendstein, H., Morton, R. P., Pignon, T., Huguenin, P., Bottomly, A., & Kaasa, S. (2000). A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*, 36(14), 1796-1807.
- Bjordal, K., Hammerlid, E., Ahlner-Elmqvist, M., de Graeff, A., Boysen, M., Evensen, J. F., Biorklund, A., de Leeuw, J. R., Fayers, P. M., Jannert, M., Westin, T., & Kaasa, S. (1999). 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. *J Clin Oncol*, 17(3), 1008-1019. doi:10.1200/JCO.1999.17.3.1008
- Bjordal, K., & Kaasa, S. (1992). Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol*, 31(3), 311-321.
- Blanchard, P., Baujat, B., Holostenco, V., Bourredjem, A., Baey, C., Bourhis, J., Pignon, J. P., & group, M.-C. C. (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*, 100(1), 33-40. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.036
- Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J. B., Stemhagen, A., & Fraumeni, J. F., Jr. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*, 48(11), 3282-3287.

- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R., Raben, D., Jassem, J., Ove, R., Kies, M. S., Baselga, J., Youssoufian, H., Amellal, N., Rowinsky, E. K., & Ang, K. K. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, *354*(6), 567-578. doi:10.1056/NEJMoa053422
- Bootz, F. (1988). [The free forearm flap in covering defects of the pharynx and oral cavity]. *HNO*, *36*(11), 462-466.
- Bouchard, K. E., Mesgarani, N., Johnson, K., & Chang, E. F. (2013). Functional organization of human sensorimotor cortex for speech articulation. *Nature*, *495*(7441), 327-332. doi:10.1038/nature11911
- Breitbart, W., & Holland, J. (1988). Psychosocial aspects of head and neck cancer. *Semin Oncol*, *15*(1), 61-69.
- Brogliè, M. A., Soltermann, A., Haile, S. R., Roosli, C., Huber, G. F., Schmid, S., & Stoeckli, S. J. (2013). Quality of life of oropharyngeal cancer patients with respect to treatment strategy and p16-positivity. *Laryngoscope*, *123*(1), 164-170. doi:10.1002/lary.23622
- Brokelman, R. B., Haverkamp, D., van Loon, C., Hol, A., van Kampen, A., & Veth, R. (2012). The validation of the visual analogue scale for patient satisfaction after total hip arthroplasty. *Eur Orthop Traumatol*, *3*(2), 101-105. doi:10.1007/s12570-012-0100-3
- Browman, G. P., Mohide, E. A., Willan, A., Hodson, I., Wong, G., Grimard, L., MacKenzie, R. G., El-Sayed, S., Dunn, E., & Farrell, S. (2002). Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow-up study. *Head Neck*, *24*(12), 1031-1037. doi:10.1002/hed.10168
- Chao, K. S., Wippold, F. J., Ozyigit, G., Tran, B. N., & Dempsey, J. F. (2002). Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *53*(5), 1174-1184.
- Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Xiao, W., Kim, E., Jiang, B., Goodman, M. T., Sibug-Saber, M., Cozen, W., Liu, L., Lynch, C. F., Wentzensen, N., Jordan, R. C., Altekruze, S., Anderson, W. F., Rosenberg, P. S., & Gillison, M. L. (2011). Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*, *29*(32), 4294-4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596
- Chen, A. Y., Frankowski, R., Bishop-Leone, J., Hebert, T., Leyk, S., Lewin, J., & Goepfert, H. (2001). The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *127*(7), 870-876.
- Cheung, N. H., & Napolitano, L. M. (2014). Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir Care*, *59*(6), 895-915; discussion 916-899. doi:10.4187/respcare.02971
- Cosmidis, A., Rame, J. P., Dassonville, O., Temam, S., Massip, F., Poissonnet, G., Poupart, M., Marandas, P., De Raucourt, D., & Groupement d'Etudes des Tumeurs de la Tete et du, C. (2004). T1-T2 NO oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *261*(5), 276-281. doi:10.1007/s00405-003-0694-8
- Cox, J. D., Stetz, J., & Pajak, T. F. (1995). Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *31*(5), 1341-1346. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C
- Dale, O. T., Han, C., Burgess, C. A., Eves, S., Harris, C. E., White, P. L., Shah, R. T., Howard, A., & Winter, S. C. (2015). Long-term functional outcomes in surgically

- treated patients with oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*, 125(7), 1637-1643. doi:10.1002/lary.25226
- Denis, F., Garaud, P., Bardet, E., Alfonsi, M., Sire, C., Germain, T., Bergerot, P., Rhein, B., Tortochaux, J., & Calais, G. (2004). Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*, 22(1), 69-76. doi:10.1200/JCO.2004.08.021
- Devine, J. C., Rogers, S. N., McNally, D., Brown, J. S., & Vaughan, E. D. (2001). A comparison of aesthetic, functional and patient subjective outcomes following lip-split mandibulotomy and mandibular lingual releasing access procedures. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30(3), 199-204. doi:10.1054/ijom.2000.0038
- Dietz, A., Pirlich, M., & Wiegand, S. (2018). [Current Status of therapy and prophylaxis of oropharyngeal carcinoma]. *Laryngorhinootologie*, 97(2), 123-137. doi:10.1055/s-0043-121329
- Dirix, P., & Nuyts, S. (2010). Evidence-based organ-sparing radiotherapy in head and neck cancer. *Lancet Oncol*, 11(1), 85-91. doi:10.1016/S1470-2045(09)70231-1
- Dirix, P., Nuyts, S., & Van den Bogaert, W. (2006). Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer*, 107(11), 2525-2534. doi:10.1002/cncr.22302
- Duffy, S. A., Ronis, D. L., McLean, S., Fowler, K. E., Gruber, S. B., Wolf, G. T., & Terrell, J. E. (2009). Pretreatment health behaviors predict survival among patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 27(12), 1969-1975. doi:10.1200/JCO.2008.18.2188
- Duvvuri, U., & Myers, J. N. (2009). Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. *Curr Probl Surg*, 46(2), 119-184. doi:10.1067/j.cpsurg.2008.10.003
- Dziegielewski, P. T., Mlynarek, A. M., Dimitry, J., Harris, J. R., & Seikaly, H. (2009). The mandibulotomy: friend or foe? Safety outcomes and literature review. *Laryngoscope*, 119(12), 2369-2375. doi:10.1002/lary.20694
- Dziegielewski, P. T., O'Connell, D. A., Rieger, J., Harris, J. R., & Seikaly, H. (2010). The lip-splitting mandibulotomy: aesthetic and functional outcomes. *Oral Oncol*, 46(8), 612-617. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.05.006
- Eisbruch, A., Kim, H. M., Terrell, J. E., Marsh, L. H., Dawson, L. A., & Ship, J. A. (2001). Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(3), 695-704.
- Eisbruch, A., Lyden, T., Bradford, C. R., Dawson, L. A., Haxer, M. J., Miller, A. E., Teknos, T. N., Chepeha, D. B., Hogikyan, N. D., Terrell, J. E., & Wolf, G. T. (2002). Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(1), 23-28.
- El-Mofty, S. K., & Lu, D. W. (2003). Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol*, 27(11), 1463-1470.
- El-Zohairy, M. A. (2007). Straight midline mandibulotomy: technique and results of treatment. *J Egypt Natl Canc Inst*, 19(4), 292-298.
- Fakhry, C., & Gillison, M. L. (2006). Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol*, 24(17), 2606-2611. doi:10.1200/JCO.2006.06.1291
- Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., Cmelak, A., Ridge, J. A., Pinto, H., Forastiere, A., & Gillison, M. L. (2008). Improved survival of patients with human papillomavirus-

- positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 100(4), 261-269. doi:10.1093/jnci/djn011
- Fakhry, C., Westra, W. H., Wang, S. J., van Zante, A., Zhang, Y., Rettig, E., Yin, L. X., Ryan, W. R., Ha, P. K., Wentz, A., Koch, W., Richmon, J. D., Eisele, D. W., & D'Souza, G. (2017). The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer*, 123(9), 1566-1575. doi:10.1002/cncr.30353
- Farsi, N. J., Rousseau, M.-C., Schlecht, N., Castonguay, G., Allison, P., Nguyen-Tan, P. F., Soulieres, D., Coutlée, F., Hier, M., Madathil, S., Franco, E. L., & Nicolau, B. (2017). Aetiological Heterogeneity of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: The Role of Human Papillomavirus Infections, Smoking, and Alcohol. *Carcinogenesis*, 1-31. doi:10.1093/carcin/bgx106
- Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A., & Group, o. b. o. t. E. Q. o. L. (2001). *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- Fossum, C. C., Chintakuntlawar, A. V., Price, D. L., & Garcia, J. J. (2017). Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. *Histopathology*, 70(7), 1021-1029. doi:10.1111/his.13140
- Gallo, O., Boddi, V., Bottai, G. V., Franchi, A., & Storchi, O. F. (1995). Prognostic significance of clinically false positive cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinoma. *Cancer*, 75(5), 1077-1083. doi:doi:10.1002/1097-0142(19950301)75:5<1077::AID-CNCR2820750505>3.0.CO;2-A
- Galloway, D. A., & Laimins, L. A. (2015). Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr Opin Virol*, 14, 87-92. doi:10.1016/j.coviro.2015.09.001
- Ganti, K., Broniarczyk, J., Manoubi, W., Massimi, P., Mittal, S., Pim, D., Szalmas, A., Thatte, J., Thomas, M., Tomaic, V., & Banks, L. (2015). The Human Papillomavirus E6 PDZ Binding Motif: From Life Cycle to Malignancy. *Viruses*, 7(7), 3530-3551. doi:10.3390/v7072785
- Gaziano, J. E. (2002). Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Control*, 9(5), 400-409. doi:10.1177/107327480200900505
- Ghadjar, P., Simcock, M., Zimmermann, F., Betz, M., Bodis, S., Bernier, J., Studer, G., Aebbersold, D. M., & Swiss Group for Clinical Cancer, R. (2012). Predictors of severe late radiotherapy-related toxicity after hyperfractionated radiotherapy with or without concomitant cisplatin in locally advanced head and neck cancer. Secondary retrospective analysis of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiother Oncol*, 104(2), 213-218. doi:10.1016/j.radonc.2012.05.004
- Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., & Fakhry, C. (2015). Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 33(29), 3235-3242. doi:10.1200/JCO.2015.61.6995
- Gillison, M. L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., & Viscidi, R. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*, 100(6), 407-420. doi:10.1093/jnci/djn025
- Gillison, M. L., Koch, W. M., Capone, R. B., Spafford, M., Westra, W. H., Wu, L., Zahurak, M. L., Daniel, R. W., Viglione, M., Symer, D. E., Shah, K. V., & Sidransky, D. (2000). Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92(9), 709-720.
- Gracco, V. L., & Lofqvist, A. (1994). Speech motor coordination and control: evidence from lip, jaw, and laryngeal movements. *J Neurosci*, 14(11 Pt 1), 6585-6597.

- Grevers, G., Iro, H., Probst, R., Brauer, T., Eysholdt, U., Rosanowski, F., & Waldfahrer, F. (2008). Pharynx und Ösophagus. In G. Grevers (Ed.), *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde* (pp. 90-119). Stuttgart: Thieme.
- Gultekin, S. E., Senguven, B., Klusmann, J. P., & Dienes, H. P. (2015). P16(INK 4a) and Ki-67 expression in human papilloma virus-related head and neck mucosal lesions. *Invest Clin*, *56*(1), 47-59.
- Gunasekharan, V., & Laimins, L. A. (2013). Human papillomaviruses modulate microRNA 145 expression to directly control genome amplification. *J Virol*, *87*(10), 6037-6043. doi:10.1128/JVI.00153-13
- Guo, G. Z., Sutherland, K. R., Myers, C., Lambert, P., Loewen, S. K., & Quon, H. C. (2016). Prospective swallowing outcomes after IMRT for oropharyngeal cancer: Dosimetric correlations in a population-based cohort. *Oral oncology*, *61*, 135-141.
- Habbous, S., Harland, L. T., La Delfa, A., Fadhel, E., Xu, W., Liu, F. F., Goldstein, D., Waldron, J., Huang, S. H., O'Sullivan, B., & Liu, G. (2014). Comorbidity and prognosis in head and neck cancers: Differences by subsite, stage, and human papillomavirus status. *Head Neck*, *36*(6), 802-810. doi:10.1002/hed.23360
- Hafkamp, H. C., Manni, J. J., Haesevoets, A., Voogd, A. C., Schepers, M., Bot, F. J., Hopman, A. H., Ramaekers, F. C., & Speel, E. J. (2008). Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer*, *122*(12), 2656-2664. doi:10.1002/ijc.23458
- Hammarstedt, L., Lu, Y., Marklund, L., Dalianis, T., Munck-Wikland, E., & Ye, W. (2011). Differential survival trends for patients with tonsillar, base of tongue and tongue cancer in Sweden. *Oral Oncol*, *47*(7), 636-641. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.04.012
- Harish, K. (2005). Neck dissections: radical to conservative. *World J Surg Oncol*, *3*(1), 21. doi:10.1186/1477-7819-3-21
- Haughey, B. H., Hinni, M. L., Salassa, J. R., Hayden, R. E., Grant, D. G., Rich, J. T., Milov, S., Lewis, J. S., Jr., & Krishna, M. (2011). Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck*, *33*(12), 1683-1694. doi:10.1002/hed.21669
- Herberhold, S., & Bootz, F. (2013). [Oropharynx reconstruction. Use of free and pedicled flaps]. *HNO*, *61*(7), 580-583. doi:10.1007/s00106-013-2703-6
- Holsinger, F. C., & Bui, D. T. (2007). Anatomy, Function, and Evaluation of the Salivary Glands. In E. N. Myers & R. L. Ferris (Eds.), *Salivary Gland Disorders* (pp. 1-16). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hoxbroe Michaelsen, S., Gronhoj, C., Hoxbroe Michaelsen, J., Friborg, J., & von Buchwald, C. (2017). Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis of 1366 patients. *Eur J Cancer*, *78*, 91-102. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.006
- Huber, M. A., & Tantiwongkosi, B. (2014). Oral and oropharyngeal cancer. *Med Clin North Am*, *98*(6), 1299-1321. doi:10.1016/j.mcna.2014.08.005
- Hutcheson, K. A., Lewin, J. S., Barringer, D. A., Lisec, A., Gunn, G. B., Moore, M. W., & Holsinger, F. C. (2012). Late dysphagia after radiotherapy-based treatment of head and neck cancer. *Cancer*, *118*(23), 5793-5799. doi:10.1002/cncr.27631
- Hymes, S. R., Strom, E. A., & Fife, C. (2006). Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol*, *54*(1), 28-46. doi:10.1016/j.jaad.2005.08.054
- Inoue, M., Nagata, C., Tsuji, I., Sugawara, Y., Wakai, K., Tamakoshi, A., Matsuo, K., Mizoue, T., Tanaka, K., Sasazuki, S., Tsugane, S., Research Group for the, D., & Evaluation of Cancer Prevention Strategies in, J. (2012). Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan: a pooled analysis of six

- large-scale cohort studies. *J Epidemiol Community Health*, 66(5), 448-456.
doi:10.1136/jech.2010.121830
- Iyer, N. G., Tan, D. S., Tan, V. K., Wang, W., Hwang, J., Tan, N. C., Sivanandan, R., Tan, H. K., Lim, W. T., Ang, M. K., Wee, J., Soo, K. C., & Tan, E. H. (2015). Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*, 121(10), 1599-1607. doi:10.1002/cncr.29251
- Jensen, K., Lambertsen, K., Torkov, P., Dahl, M., Jensen, A. B., & Grau, C. (2007). Patient assessed symptoms are poor predictors of objective findings. Results from a cross sectional study in patients treated with radiotherapy for pharyngeal cancer. *Acta Oncol*, 46(8), 1159-1168. doi:10.1080/02841860701491041
- Jethwa, A. R., & Khariwala, S. S. (2017). Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev*. doi:10.1007/s10555-017-9689-6
- Joo, Y. H., Sun, D. I., Cho, K. J., Park, J. O., & Kim, M. S. (2011). Fasciocutaneous free flap reconstruction for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 268(2), 289-294. doi:10.1007/s00405-010-1367-z
- Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Christ, M., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Klein, S., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Treml, K., Weg-Remers, S., Wittenberg, K., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, J., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Haberland, J., Kraywinkel, K., Wienecke, A., & Wolf, U. (2015). Ergebnisse nach ICD-10, Mundhöhle und Rachen. In Robert-Koch-Institut & G. d. e. K. i. D. e. V. (Eds.), *Krebs in Deutschland 2011/2012* (pp. 18-134). Berlin: BGZ Druckzentrum GmbH.
- Kamran, S. C., Qureshi, M. M., Jalisi, S., Salama, A., Grillone, G., & Truong, M. T. (2017). Primary surgery-versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. doi:10.1002/lary.26903
- Katzenellenbogen, R. A., Vliet-Gregg, P., Xu, M., & Galloway, D. A. (2009). NFX1-123 increases hTERT expression and telomerase activity posttranscriptionally in human papillomavirus type 16 E6 keratinocytes. *J Virol*, 83(13), 6446-6456. doi:10.1128/JVI.02556-08
- Kawakita, D., Oze, I., Hosono, S., Ito, H., Watanabe, M., Yatabe, Y., Hasegawa, Y., Murakami, S., Tanaka, H., & Matsuo, K. (2016). Prognostic Value of Drinking Status and Aldehyde Dehydrogenase 2 Polymorphism in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Epidemiol*, 26(6), 292-299. doi:10.2188/jea.JE20140240
- Kendall, K. A., Kosek, S. R., & Tanner, K. (2014). Quality-of-life scores compared to objective measures of swallowing after oropharyngeal chemoradiation. *Laryngoscope*, 124(3), 682-687. doi:10.1002/lary.24344
- Khan, A. S., Henton, J. M., Adams, T. S., Dwivedi, R. C., & Harris, P. A. (2009). Evaluation of hand circulation before radial forearm free flap surgery. *Laryngoscope*, 119(9), 1679-1681. doi:10.1002/lary.20556
- Khan, M. K., Patterson, J., Owen, S., Rees, S., Gamberini, L., Paleri, V., & North of England Cancer Network Audit, g. (2015). Comparing the Performance Status Scale and MD Anderson Dysphagia Inventory as swallowing outcome measures in head and neck cancer: a prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*, 40(4), 321-326. doi:10.1111/coa.12369
- Khare, N., Patil, S. B., Kale, S. M., Sumeet, J., Sonali, I., & Sumeet, B. (2012). Normal mouth opening in an adult Indian population. *J Maxillofac Oral Surg*, 11(3), 309-313. doi:10.1007/s12663-012-0334-1

- Kim, M. K., Ko, M. J., & Han, J. T. (2010). Alcohol consumption and mortality from all-cause and cancers among 1.34 million Koreans: the results from the Korea national health insurance corporation's health examinee cohort in 2000. *Cancer Causes Control*, *21*(12), 2295-2302. doi:10.1007/s10552-010-9656-9
- Klussmann, J. P., Gultekin, E., Weissenborn, S. J., Wieland, U., Dries, V., Dienes, H. P., Eckel, H. E., Pfister, H. J., & Fuchs, P. G. (2003). Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol*, *162*(3), 747-753. doi:10.1016/S0002-9440(10)63871-0
- Knopf, A., Mansour, N., Hofauer, B., Johnson, F., Bier, H., Wakonig, F., & Teutsch, S. (2021). [Functional outcome after transmandibular resection and primary chemoradiation in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma]. *HNO*, *69*(2), 110-121. doi:10.1007/s00106-020-00930-0
- Kochhar, A., Larian, B., & Azizzadeh, B. (2016). Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am*, *49*(2), 273-284. doi:10.1016/j.otc.2015.10.002
- Kohler, P. F., & Winter, M. E. (1985). A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum*, *28*(10), 1128-1132.
- Kordac, P., Kalfert, D., Smatanova, K., Laco, J., Vosmik, M., Celakovsky, P., & Chrobok, V. (2016). [Discordance between Clinical and Pathological TNM Classifications in Patients with Oropharyngeal Cancer - Influence on Treatment and Prognosis]. *Klin Onkol*, *29*(2), 122-126.
- Krstevska, V. (2009). Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J BUON*, *14*(3), 361-373.
- Krstevska, V. (2015). Evolution of treatment and high-risk features in resectable locally advanced Head and Neck squamous cell carcinoma with special reference to extracapsular extension of nodal disease. *J BUON*, *20*(4), 943-953.
- Kumar, A., Dutta, S., Singh, J., Mehta, R., Hooda, A., & Namdev, R. (2012). Clinical measurement of maximal mouth opening in children: a pioneer method. *J Clin Pediatr Dent*, *37*(2), 171-175.
- Kumar, H. V., Schroeder, J. W., Gang, Z., & Sheldon, S. H. (2014). Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, *10*(9), 985-990. doi:10.5664/jcsm.4032
- Kwong, D. L., Pow, E. H., Sham, J. S., McMillan, A. S., Leung, L. H., Leung, W. K., Chua, D. T., Cheng, A. C., Wu, P. M., & Au, G. K. (2004). Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer*, *101*(7), 1584-1593. doi:10.1002/cncr.20552
- Langendijk, J. A., Doornaert, P., Verdonck-de Leeuw, I. M., Leemans, C. R., Aaronson, N. K., & Slotman, B. J. (2008). Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*, *26*(22), 3770-3776. doi:10.1200/JCO.2007.14.6647
- Langmore, S. E., Schatz, K., & Olsen, N. (1988). Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia*, *2*(4), 216-219.
- Larsen, C. G., Jensen, D. H., Carlander, A. F., Kiss, K., Andersen, L., Olsen, C. H., Andersen, E., Garnaes, E., Cilius, F., Specht, L., & von Buchwald, C. (2016). Novel nomograms for survival and progression in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer: a population-based study of 1,542 consecutive patients. *Oncotarget*, *7*(44), 71761-71772. doi:10.18632/oncotarget.12335
- Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., & Brakenhoff, R. H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*, *11*(1), 9-22. doi:10.1038/nrc2982
- Leoncini, E., Vukovic, V., Cadoni, G., Pastorino, R., Arzani, D., Bosetti, C., Canova, C., Garavello, W., La Vecchia, C., Maule, M., Petrelli, L., Pira, E., Polesel, J., Richiardi, L., Serraino, D., Simonato, L., Ricciardi, W., & Boccia, S. (2015). Clinical features

- and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol*, 39(3), 367-374.
doi:10.1016/j.canep.2015.02.004
- Li, Y., Mao, Y., Zhang, Y., Cai, S., Chen, G., Ding, Y., Guo, J., Chen, K., & Jin, M. (2014). Alcohol drinking and upper aerodigestive tract cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 50(4), 269-275.
doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.015
- Li, Y., Taylor, J. M., Ten Haken, R. K., & Eisbruch, A. (2007). The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(3), 660-669. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.021
- Likhterov, I., Ru, M., Ganz, C., Urken, M. L., Chai, R., Okay, D., Liu, J., Stewart, R., Culliney, B., Palacios, D., & Lazarus, C. L. (2018). Objective and subjective hyposalivation after treatment for head and neck cancer: Long-term outcomes. *Laryngoscope*, 128(12), 2732-2739. doi:10.1002/lary.27224
- Liu, P. H., & Chiu, E. S. (2009). Supraclavicular artery flap: a new option for pharyngeal reconstruction. *Ann Plast Surg*, 62(5), 497-501. doi:10.1097/SAP.0b013e31818c9d7d
- Liu, X., Dakic, A., Zhang, Y., Dai, Y., Chen, R., & Schlegel, R. (2009). HPV E6 protein interacts physically and functionally with the cellular telomerase complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(44), 18780-18785. doi:10.1073/pnas.0906357106
- Logemann, J. A. (1983). *Evaluation and treatment of swallowing disorders*. San Diego, CA: College-Hill Press.
- Logemann, J. A., Pauloski, B. R., Rademaker, A. W., Lazarus, C. L., Mittal, B., Gaziano, J., Stachowiak, L., MacCracken, E., & Newman, L. A. (2003). Xerostomia: 12-month changes in saliva production and its relationship to perception and performance of swallow function, oral intake, and diet after chemoradiation. *Head Neck*, 25(6), 432-437. doi:10.1002/hed.10255
- Logemann, J. A., Pauloski, B. R., Rademaker, A. W., McConnel, F. M., Heiser, M. A., Cardinale, S., Shedd, D., Stein, D., Beery, Q., Johnson, J., & et al. (1993). Speech and swallow function after tonsil/base of tongue resection with primary closure. *J Speech Hear Res*, 36(5), 918-926.
- Lorincz, B. B., Mockelmann, N., Busch, C. J., & Knecht, R. (2015). Functional outcomes, feasibility, and safety of resection of transoral robotic surgery: single-institution series of 35 consecutive cases of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 37(11), 1618-1624. doi:10.1002/hed.23809
- Maassen, B., Kent, R., Peters, H., Van Lieshout, P., & Hulstijn, W. (2004). *Speech motor control in normal and disordered speech*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Machtay, M., Moughan, J., Farach, A., Martin-O'Meara, E., Galvin, J., Garden, A. S., Weber, R. S., Cooper, J. S., Forastiere, A., & Ang, K. K. (2012). Hypopharyngeal dose is associated with severe late toxicity in locally advanced head-and-neck cancer: an RTOG analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84(4), 983-989.
doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.005
- Machtay, M., Moughan, J., Trotti, A., Garden, A. S., Weber, R. S., Cooper, J. S., Forastiere, A., & Ang, K. K. (2008). Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*, 26(21), 3582-3589. doi:10.1200/JCO.2007.14.8841
- Mallampati, S. R., Gatt, S. P., Gugino, L. D., Desai, S. P., Waraksa, B., Freiburger, D., & Liu, P. L. (1985). A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*, 32(4), 429-434.

- Manikantan, K., Khode, S., Sayed, S. I., Roe, J., Nutting, C. M., Rhys-Evans, P., Harrington, K. J., & Kazi, R. (2009). Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*, 35(8), 724-732. doi:10.1016/j.ctrv.2009.08.008
- Marks, J. E., Davis, C. C., Gottsman, V. L., Purdy, J. E., & Lee, F. (1981). The effects of radiation of parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 7(8), 1013-1019.
- Marur, S., D'Souza, G., Westra, W. H., & Forastiere, A. A. (2010). HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*, 11(8), 781-789. doi:10.1016/S1470-2045(10)70017-6
- Marur, S., & Forastiere, A. A. (2008). Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*, 83(4), 489-501. doi:10.4065/83.4.489
- Marur, S., & Forastiere, A. A. (2016). Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 91(3), 386-396. doi:10.1016/j.mayocp.2015.12.017
- Matczuk, J., Zendzian-Piotrowska, M., Maciejczyk, M., & Kurek, K. (2017). Salivary lipids: A review. *Adv Clin Exp Med*, 26(6), 1021-1029. doi:10.17219/acem/63030
- Mendenhall, W. M., Amdur, R. J., Morris, C. G., Kirwan, J. M., & Li, J. G. (2010). Intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 120(11), 2218-2222. doi:10.1002/lary.21144
- Mendenhall, W. M., Morris, C. G., Amdur, R. J., Hinerman, R. W., Malyapa, R. S., Werning, J. W., Lansford, C. D., & Villaret, D. B. (2006). Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 29(3), 290-297. doi:10.1097/01.coc.0000209510.19360.f9
- Mesri, E. A., Feitelson, M. A., & Munger, K. (2014). Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe*, 15(3), 266-282. doi:10.1016/j.chom.2014.02.011
- Mittal, B. B., Pauloski, B. R., Haraf, D. J., Pelzer, H. J., Argiris, A., Vokes, E. E., Rademaker, A., & Logemann, J. A. (2003). Swallowing dysfunction--preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57(5), 1219-1230.
- Montemari, G., Rocco, A., Galla, S., Damiani, V., & Bellocchi, G. (2012). Hypopharynx reconstruction with pectoralis major myofascial flap: our experience in 45 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 32(2), 93-97.
- Mooren, J. J., Gultekin, S. E., Straetmans, J. M., Haesevoets, A., Peutz-Kootstra, C. J., Huebbers, C. U., Dienes, H. P., Wieland, U., Ramaekers, F. C., Kremer, B., Speel, E. J., & Klusmann, J. P. (2014). P16(INK4A) immunostaining is a strong indicator for high-risk-HPV-associated oropharyngeal carcinomas and dysplasias, but is unreliable to predict low-risk-HPV-infection in head and neck papillomas and laryngeal dysplasias. *Int J Cancer*, 134(9), 2108-2117. doi:10.1002/ijc.28534
- Morrissey, A. T., O'Connell, D. A., Garg, S., Seikaly, H., & Harris, J. R. (2010). Radial forearm versus anterolateral thigh free flaps for laryngopharyngectomy defects: prospective, randomized trial. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 39(4), 448-453.
- Morton, R. P., & Witterick, I. J. (1995). Rationale and development of a quality-of-life instrument for head-and-neck cancer patients. *Am J Otolaryngol*, 16(5), 284-293.
- Murdoch-Kinch, C. A., Kim, H. M., Vineberg, K. A., Ship, J. A., & Eisbruch, A. (2008). Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(2), 373-382. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.033
- Murthy, S. P., Thankappan, K., & Iyer, S. (2018). Dysphagia After Oropharyngeal Surgery. In *Dysphagia Management in Head and Neck Cancers* (pp. 241-255): Springer.

- Nao, E. E., Dassonville, O., Poissonnet, G., Chamorey, E., Pierre, C. S., Riss, J. C., Vincent, N., Peyrade, F., Benezery, K., Chemaly, L., Sudaka, A., Marcy, P. Y., Vallicioni, J., Demard, F., Santini, J., & Bozec, A. (2011). Ablative surgery and free flap reconstruction for elderly patients with oral or oropharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes. *Acta Otolaryngol*, *131*(10), 1104-1109. doi:10.3109/00016489.2011.593044
- Nathadwarawala, K. M., Nicklin, J., & Wiles, C. M. (1992). A timed test of swallowing capacity for neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *55*(9), 822-825.
- Ndiaye, C., Mena, M., Alemany, L., Arbyn, M., Castellsagué, X., Laporte, L., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., & Trottier, H. (2014). HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, *15*(12), 1319-1331. doi:10.1016/s1470-2045(14)70471-1
- O'Neill, J. P., Shine, N., Eadie, P. A., Beausang, E., & Timon, C. (2010). Free tissue transfer versus pedicled flap reconstruction of head and neck malignancy defects. *Ir J Med Sci*, *179*(3), 337-343. doi:10.1007/s11845-010-0468-4
- O'Sullivan, B., Huang, S. H., Su, J., Garden, A. S., Sturgis, E. M., Dahlstrom, K., Lee, N., Riaz, N., Pei, X., Koyfman, S. A., Adelstein, D., Burkey, B. B., Friborg, J., Kristensen, C. A., Gothelf, A. B., Hoebbers, F., Kremer, B., Speel, E.-J., Bowles, D. W., Raben, D., Karam, S. D., Yu, E., & Xu, W. (2016). Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *The Lancet Oncology*, *17*(4), 440-451. doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00560-4
- Obinata, K., Nakamura, M., Carozzo, M., Macleod, I., Carr, A., Shirai, S., & Ito, H. (2014). Changes in parotid gland morphology and function in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal and oropharyngeal tumors. *Oral Radiol*, *30*, 135-141. doi:10.1007/s11282-013-0151-3
- Ochala, C., Grosdidier, A., Righini, C., Lebeau, J., & Bettega, G. (2011). Free anterolateral thigh flap for reconstruction of upper aerodigestive tract defects. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, *128*(6), 331-334. doi:10.1016/j.anorl.2011.05.008
- Park, C. W., & Miles, B. A. (2011). The expanding role of the anterolateral thigh free flap in head and neck reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, *19*(4), 263-268. doi:10.1097/MOO.0b013e328347f845
- Park, S., Cho, Y., Lee, J., Koh, Y. W., Kim, S. H., Choi, E. C., Kim, H. R., Keum, K. C., Park, K. R., & Lee, C. G. (2018). Survival and Functional Outcome after Treatment for Primary Base of Tongue Cancer: A Comparison of Definitive Chemoradiotherapy versus Surgery Followed by Adjuvant Radiotherapy. *Cancer Res Treat*, *50*(4), 1214-1225. doi:10.4143/crt.2017.498
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, *55*(2), 74-108.
- Pathak, A., Singh, M., Agarwal, A., & Amit, S. (2017). Determination of p16 overexpression as an indicator of human papillomavirus infection in oral dysplasia and carcinoma. *Indian J Dent Res*, *28*(4), 418-423. doi:10.4103/ijdr.IJDR_79_15
- Patterson, J. M., Hildreth, A., McColl, E., Carding, P. N., Hamilton, D., & Wilson, J. A. (2011). The clinical application of the 100mL water swallow test in head and neck cancer. *Oral Oncol*, *47*(3), 180-184. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.11.020
- Patterson, J. M., McColl, E., Carding, P. N., Hildreth, A. J., Kelly, C., & Wilson, J. A. (2014). Swallowing in the first year after chemoradiotherapy for head and neck cancer: clinician- and patient-reported outcomes. *Head Neck*, *36*(3), 352-358. doi:10.1002/hed.23306

- Patterson, J. M., McColl, E., Carding, P. N., Kelly, C., & Wilson, J. A. (2009). Swallowing performance in patients with head and neck cancer: a simple clinical test. *Oral Oncol*, 45(10), 904-907. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.03.012
- Pauloski, B. R., Rademaker, A. W., Logemann, J. A., McConnel, F. M., Heiser, M. A., Cardinale, S., Lazarus, C. L., Pelzer, H., Stein, D., & Beery, Q. (2004). Surgical variables affecting swallowing in patients treated for oral/oropharyngeal cancer. *Head Neck*, 26(7), 625-636. doi:10.1002/hed.20013
- Pedersen, A., Wilson, J., McColl, E., Carding, P., & Patterson, J. (2016). Swallowing outcome measures in head and neck cancer--How do they compare? *Oral Oncol*, 52, 104-108. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.10.015
- Pezzuto, F., Buonaguro, L., Caponigro, F., Ionna, F., Starita, N., Annunziata, C., Buonaguro, F. M., & Tornesello, M. L. (2015). Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology*, 89(3), 125-136. doi:10.1159/000381717
- Pfreundner, L., Willner, J., Marx, A., Hoppe, F., Beckmann, G., & Flentje, M. (2000). The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(5), 1287-1297.
- Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designe, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, 355(9208), 949-955.
- Pignon, J. P., le Maitre, A., Maillard, E., Bourhis, J., & Group, M.-N. C. (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 92(1), 4-14. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014
- Platek, M. E., Jayaprakash, V., Gupta, V., Cohan, D. M., Hicks, W. L., Jr., Winslow, T. B., Platek, A. J., Groman, A., Dibaj, S., Arshad, H., Kuriakose, M. A., Warren, G. W., & Singh, A. K. (2017). Subsite variation in survival of oropharyngeal squamous cell carcinomas 2004 to 2011. *Laryngoscope*, 127(5), 1087-1092. doi:10.1002/lary.26369
- Prigge, E. S., Arbyn, M., von Knebel Doeberitz, M., & Reuschenbach, M. (2017). Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 140(5), 1186-1198. doi:10.1002/ijc.30516
- Pytynia, K. B., Grant, J. R., Etzel, C. J., Roberts, D. B., Wei, Q., & Sturgis, E. M. (2004). Matched-pair analysis of survival of never smokers and ever smokers with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 22(19), 3981-3988. doi:10.1200/jco.2004.02.133
- Rapidis, A. D., Valsamis, S., Anterriotis, D. A., & Skouteris, C. A. (2001). Functional and aesthetic results of various lip-splitting incisions: A clinical analysis of 60 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 59(11), 1292-1296. doi:10.1053/joms.2001.27517
- Revicki, D., & Leidy, N. (1998). Questionnaire scaling: Models and issues. In M. Staquet, R. Hays, & P. Fayers (Eds.), *Quality of life assessment in clinical trials*. Oxford: Oxford University Press.
- Rich, J. T., Liu, J., & Haughey, B. H. (2011). Swallowing function after transoral laser microsurgery (TLM) +/- adjuvant therapy for advanced-stage oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*, 121(11), 2381-2390. doi:10.1002/lary.21406
- Rinkel, R. N., Verdonck-de Leeuw, I. M., van Reij, E. J., Aaronson, N. K., & Leemans, C. R. (2008). Speech Handicap Index in patients with oral and pharyngeal cancer: better understanding of patients' complaints. *Head Neck*, 30(7), 868-874. doi:10.1002/hed.20795

- Rogers, S. N., Brown, J. S., Woolgar, J. A., Lowe, D., Magennis, P., Shaw, R. J., Sutton, D., Errington, D., & Vaughan, D. (2009). Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol*, *45*(3), 201-211. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.008
- Rogus-Pulia, N. M., Larson, C., Mittal, B. B., Pierce, M., Zecker, S., Kennelty, K., Kind, A., & Connor, N. P. (2016). Effects of Change in Tongue Pressure and Salivary Flow Rate on Swallow Efficiency Following Chemoradiation Treatment for Head and Neck Cancer. *Dysphagia*, *31*(5), 687-696. doi:10.1007/s00455-016-9733-7
- Rosenthal, D. I., Lewin, J. S., & Eisbruch, A. (2006). Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol*, *24*(17), 2636-2643. doi:10.1200/JCO.2006.06.0079
- Saarilahti, K., Kouri, M., Collan, J., Hamalainen, T., Atula, T., Joensuu, H., & Tenhunen, M. (2005). Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiother Oncol*, *74*(3), 251-258. doi:10.1016/j.radonc.2004.11.004
- Sachs, L., & Hedderich, J. (2006). *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*: Springer Berlin Heidelberg.
- Sandu, K., Monnier, P., & Pasche, P. (2012). Supraclavicular flap in head and neck reconstruction: experience in 50 consecutive patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *269*(4), 1261-1267. doi:10.1007/s00405-011-1754-0
- Schauerte, G., & Geiger, P. (2006). *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung: (COPD)* In. Retrieved from <https://books.google.at/books?id=3--zluSLYZUC>
- Schipper, H., Clinch, J., & Olweny, C. (1996). Quality of life studies: Definitions and conceptual issues In B. Spilker (Ed.), *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials* (pp. 11-23). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Seikaly, H., Rieger, J., Zalmanowitz, J., Tang, J. L., Alkahtani, K., Ansari, K., O'Connell, D., Moysa, G., & Harris, J. (2008). Functional soft palate reconstruction: a comprehensive surgical approach. *Head Neck*, *30*(12), 1615-1623. doi:10.1002/hed.20919
- Seitz, H. K., & Stickel, F. (2010). Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr*, *5*(2), 121-128. doi:10.1007/s12263-009-0154-1
- Settle, K., Posner, M. R., Schumaker, L. M., Tan, M., Suntharalingam, M., Goloubeva, O., Strome, S. E., Haddad, R. I., Patel, S. S., Cambell, E. V., 3rd, Sarlis, N., Lorch, J., & Cullen, K. J. (2009). Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)*, *2*(9), 776-781. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-09-0149
- Sharp, L., McDevitt, J., Carsin, A. E., Brown, C., & Comber, H. (2014). Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *23*(11), 2579-2590. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0311
- Shield, K. D., Ferlay, J., Jemal, A., Sankaranarayanan, R., Chaturvedi, A. K., Bray, F., & Soerjomataram, I. (2017). The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin*, *67*(1), 51-64. doi:10.3322/caac.21384
- Smith, E. M., Ritchie, J. M., Summersgill, K. F., Klussmann, J. P., Lee, J. H., Wang, D., Haugen, T. H., & Turek, L. P. (2004). Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer*, *108*(5), 766-772. doi:10.1002/ijc.11633
- Soo, K. C., Tan, E. H., Wee, J., Lim, D., Tai, B. C., Khoo, M. L., Goh, C., Leong, S. S., Tan, T., Fong, K. W., Lu, P., See, A., & Machin, D. (2005). Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous

- cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*, 93(3), 279-286. doi:10.1038/sj.bjc.6602696
- Standring, S. (2015). *Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. In. Retrieved from <https://books.google.it/books?id=b7FVCgAAQBAJ>
- Steinkamp, H. J., Beck, A., Werk, M., & Felix, R. (2002). [Extracapsular spread of cervical lymph node metastases: Diagnostic value of magnetic resonance imaging]. *Rofo*, 174(1), 50-55. doi:10.1055/s-2002-19533
- Stöver, I., & Feyer, P. (2018). HNO-Tumoren. In *Praxismanual Strahlentherapie* (pp. 103-127). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Striebel, H. W. (2014). *Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis*. In. Retrieved from https://books.google.at/books?id=_Jy0BAAAQBAJ
- Strutz, J., Arndt, O., & Mann, W. (2010). *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie: 265 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Sturgis, E. M., Wei, Q., & Spitz, M. R. (2004). Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol*, 31(6), 726-733.
- Sumer, B. D., Gastman, B. R., Nussenbaum, B., Gao, F., & Haughey, B. H. (2009). Microvascular flap reconstruction of major pharyngeal resections with the intent of laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 135(8), 801-806. doi:10.1001/archoto.2009.84
- Tabak, L. A. (1995). In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis, and function of salivary mucins. *Annu Rev Physiol*, 57, 547-564. doi:10.1146/annurev.ph.57.030195.002555
- Tebble, N. J., Adams, R., Thomas, D. W., & Price, P. (2006). Anxiety and self-consciousness in patients with facial lacerations one week and six months later. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 44(6), 520-525. doi:10.1016/j.bjoms.2005.10.010
- Trotti, A., Bellm, L. A., Epstein, J. B., Frame, D., Fuchs, H. J., Gwede, C. K., Komaroff, E., Nalysnyk, L., & Zilberberg, M. D. (2003). Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*, 66(3), 253-262.
- Tschudi, D., Stoeckli, S., & Schmid, S. (2003). Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope*, 113(11), 1949-1954.
- Tylenda, C. A., Ship, J. A., Fox, P. C., & Baum, B. J. (1988). Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J Dent Res*, 67(9), 1225-1228. doi:10.1177/00220345880670091501
- Vainshtein, J. M., Samuels, S., Tao, Y., Lyden, T., Haxer, M., Spector, M., Schipper, M., & Eisbruch, A. (2016). Impact of xerostomia on dysphagia after chemotherapy-intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer: Prospective longitudinal study. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E1605-1612. doi:10.1002/hed.24286
- van der Waal, I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, 45(4-5), 317-323. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.016
- Varela-Lema, L., Ruano-Ravina, A., Juiz Crespo, M. A., & Barros-Dios, J. M. (2010). Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in a Spanish male population. *Cancer Lett*, 288(1), 28-35. doi:10.1016/j.canlet.2009.06.015
- Verse, T. (2009). Spezielle HNO-Chirurgie: Mundraum, Meso- und Epipharynx. In M. Reiß (Ed.), *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie* (pp. 946-959). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Vidal, L., & Gillison, M. L. (2008). Human Papillomavirus in HNSCC: Recognition of a Distinct Disease Type. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 22(6), 1125-1142. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2008.08.006>

- Wagner, S., Sharma, S. J., Wuerdemann, N., Knuth, J., Reder, H., Wittekindt, C., & Klusmann, J. P. (2017). Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat*, *40*(6), 334-340. doi:10.1159/000477252
- Weinstein, G. S., O'Malley, B. W., Jr., Magnuson, J. S., Carroll, W. R., Olsen, K. D., Daio, L., Moore, E. J., & Holsinger, F. C. (2012). Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope*, *122*(8), 1701-1707. doi:10.1002/lary.23294
- Welkoborsky, H. J., Deichmuller, C., Bauer, L., & Hinni, M. L. (2013). Reconstruction of large pharyngeal defects with microvascular free flaps and myocutaneous pedicled flaps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, *21*(4), 318-327. doi:10.1097/MOO.0b013e3283631ea2
- Williams, C. E., Kinshuck, A. J., Derbyshire, S. G., Upile, N., Tandon, S., Roland, N. J., Jackson, S. R., Rodrigues, J., Husband, D. J., Lancaster, J. L., & Jones, T. M. (2014). Transoral laser resection versus lip-split mandibulotomy in the management of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): a case match study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *271*(2), 367-372. doi:10.1007/s00405-013-2501-5
- Wittekind, C. (2017). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim: Wiley-Vch.
- Wittekind, C., & Meyer, H. J. (2010). *TNM: Klassifikation Maligner Tumoren*. Weinheim: Wiley-Vch.
- Wolden, S. L., Chen, W. C., Pfister, D. G., Kraus, D. H., Berry, S. L., & Zelefsky, M. J. (2006). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *64*(1), 57-62. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.057
- Worsham, M. J., Stephen, J. K., Chen, K. M., Mahan, M., Schweitzer, V., Havard, S., & Divine, G. (2013). Improved survival with HPV among African Americans with oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res*, *19*(9), 2486-2492. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3003
- Zandberg, D. P., Liu, S., Goloubeva, O. G., Schumaker, L. M., & Cullen, K. J. (2015). Emergence of HPV16-positive oropharyngeal cancer in Black patients over time: University of Maryland 1992-2007. *Cancer Prev Res (Phila)*, *8*(1), 12-19. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-14-0089-T

7 Anhang

Anhang 7. 1: Ausschnitt aus der Skala: RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (Cox et al., 1995)

Organ Tissue	0	1	2	3	4
Pharynx & esophagus	No change over baseline	Mild dysphagia or odynophagia / may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics / may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia / may require narcotic analgesics / may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss > 15% from pretreatment baseline requiring NG feeding tube, IV fluids, or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula

Anhang 7. 2: Verwendete Utensilien des Wasserschlucktests

Plastikbecher
100 ml stilles Wasser
Stoppuhr

Anhang 7. 3: Verwendete Utensilien des Saxon-Tests

Gazin® Mullkompressen 5 x 5 cm von Lohmann & Rauscher
Stoppuhr
Analysenwaage von SCALTEC, Modell SBC 32

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertation wurden veröffentlicht:

8.1 Posterpräsentation

Wissenschaftliche Präsentation des Forschungsthemas bei der Frühjahrsversammlung 2019 der Schweizerischen Gesellschaft für Oto-Rhino-Laryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie in Davos (Schweiz), Thema: „Qualität und Evidenz in der ORL“

8.2 Publikation als Paper

Teile der vorliegenden Arbeit wurden 2021 als Paper mit dem Titel *Funktionelle Ergebnisse nach transmandibulärer Resektion und primärer Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen* bzw. *Functional outcome after transmandibular resection and primary chemoradiation in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma* im HNO Journal (69(2) 110-121) publiziert.

8 Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich beim ehemaligen Direktor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Herrn Univ.-Prof. Dr. Henning Bier, bedanken, dass ich die vorliegende Doktorarbeit in seiner Klinik durchführen konnte und dass ich im Zuge dessen die Räumlichkeiten der HNO-Privatambulanz und den Laborraum für die Untersuchungen nutzen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Andreas Knopf für die Bereitstellung des Themas, die tatkräftige Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten, bei der Durchführung der Untersuchungen und bei der Auswertung der Daten. Darüber hinaus danke ich Ihnen vielmals für das Korrekturlesen und die umfassende Betreuung beim Schreiben der Arbeit. Ich konnte mich jederzeit bei Fragen an Sie wenden und Sie standen mir mit zahlreichen Ratschlägen und Verbesserungsvorschlägen zur Seite. Herzlichen Dank für die großartige Zusammenarbeit.