

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Alexander Berghaus

**Beurteilung funktioneller Ergebnisse bei Patienten mit Kopf- und
Hals-Tumoren auf Basis der Internationalen Klassifikation für
Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Lena Stefanie Schuster

aus

München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Harréus
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Michael Schmolke
Mitbetreuung durch die
habilitierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. U. Tschiesner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2014

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
I.1	Kopf- und Hals-Tumoren.....	1
I.1.1	Allgemein	1
I.1.2	Epidemiologie und Ätiologie	1
I.1.3	Therapieverfahren bei fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren.....	2
I.1.4	Tumornachsorge	5
I.2	Lebensqualität und Funktionsfähigkeit als wichtige Parameter in der Tumornachsorge	5
I.3	Die <i>International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)</i>.....	9
I.3.1	Entwicklung der ICF	9
I.3.2	Struktur der ICF	10
I.3.3	Die <i>ICF-Qualifiers</i>	11
I.3.4	Die <i>ICF Core Sets</i>	11
II	Material und Methoden.....	14
II.1	Studiensynopsis	14
II.2	Datenerhebung	15
II.2.1	Datenskalierung.....	16
II.2.2	Datenvorbereitung.....	17
II.3	Analysen.....	17
II.3.1	Soziodemografische und klinische Daten des Patientenkollektivs	17
II.3.2	Soziodemografische und tumorcharakteristische Daten der MVFF- und RCT- Gruppe	18
II.3.2.1	Einfluss der Therapieart auf globale Kriterien der Funktionsfähigkeit und Lebensqualität	18
II.3.2.2	Einfluss der Therapieart im Hinblick auf detaillierte Aspekte der Funktionsfähigkeit.....	19
II.3.2.3	Bestimmung der Rangfolge einzelner Aspekte für die Patienten.....	20
III	Ergebnisse	21
III.1	Soziodemografische und klinische Daten des gesamten Patientenkollektivs.....	21
III.2	Soziodemografische und tumorcharakteristische Daten der MVFF- und der RCT- Gruppen.....	23
III.2.1	Einfluss der Therapieform auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität	27

III.2.2	Der Einfluss der Therapieart im Hinblick auf detaillierte Aspekte der Funktionsfähigkeit	28
III.2.3	Bestimmung der Rangfolge (Ranking) einzelner Aspekte für die Patienten	32
IV	Diskussion	35
V	Schlussfolgerung.....	42
VI	Zusammenfassung.....	43
VII	Literaturverzeichnis.....	44
VIII	Anhang	61
IX	Abkürzungsregister	64
X	Abbildungsverzeichnis.....	66
XI	Tabellenverzeichnis.....	66
XII	Publikationsverzeichnis	67
XIII	Danksagung	68

I Einleitung

I.1 Kopf- und Hals-Tumoren

I.1.1 Allgemein

Mehr als eine halbe Million Menschen werden jährlich mit der Diagnose eines Kopf- und Hals-Tumores (KHT) konfrontiert [Parkin 2005, Haddad 2008]. Diese malignen Erkrankungen betreffen den oberen Aerodigestivtrakt, der auf engstem Raum verschiedene anatomische Strukturen umfasst, die in einem funktionellen Zusammenhang stehen. Zur diagnostischen Einteilung dieser Neoplasien dient die *International Classification of Diseases and Related Health Problems* (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, ICD-10) mit den Abschnitten ICD-C00-C14 (maligne Neoplasien von Lippe, Mundhöhle und Pharynx) sowie ICD-C30-C33 (maligne Neoplasien der respiratorischen Organe) [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2011]. Die Primärlokalisationen sind häufig Oropharynx (ICD-C09-C10), Mundhöhle (ICD-C03-C06), Hypopharynx (ICD-C12-C13) und Larynx (ICD-C32) [Haddad 2008].

I.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Kopf- und Hals-Tumoren (KHT) stehen in Deutschland mit einem relativen Anteil von 4,8% an vierter Stelle aller Krebserkrankungen. Männer erkranken an diesen Malignomen mit einem relativen Anteil von 7,3% zu 2,1% häufiger als Frauen [Reiter 2009]. Die relativen Fünf-Jahres-Überlebensraten erwiesen sich für Frauen (50-63%) tendenziell günstiger als für Männer (36-45%) [Robert Koch-Institut 2010].

Zu den wichtigsten Risikofaktoren bei dieser Krebserkrankung zählen Tabak- [Kleinsasser 2006] und Alkoholkonsum. Ein erhöhtes Risiko tritt vor allem bei der Kombination aus

Beidem auf [Osman 2010]. Neuere Forschungen zeigen, dass eine Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV), insbesondere mit dem HPV16, als zusätzlicher Risikofaktor gewertet werden kann [Blomberg 2011].

Erwartungsgemäß stellt die Tumogröße bei Diagnosestellung einen wichtigen Prädiktor für das spätere Überleben dar [Kokemueller 2011]. Darüber hinaus konnte auch für die Funktionsfähigkeit der betroffenen Patienten bei Diagnosestellung ein prognostischer Aussagewert in Bezug auf das spätere Überleben der Patienten dargestellt werden [Meyer 2009, Oskam 2010].

Bei den Malignomen der oben genannten Regionen dominiert histologisch das Plattenepithelkarzinom (PEC) [Osman 2010], seltener sind Adenokarzinome oder Sarkome [Cooper 2009].

Die Einteilung der KHT basiert auf dem *Tumor-Node-Metastasis-System* (Tumor-Lymphknoten-Metastasen-System, TNM-System), welches das Ausmaß des Tumors und dessen Ausbreitung im menschlichen Organismus klassifiziert [Kwon 2011]. Das TNM-System wird in Klassifikationen wie der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) weiter geführt. Gemäß der UICC beschreiben die Stadien III und IV fortgeschrittene Tumoren, für welche die Größe sowie das Infiltrieren in Nachbarstrukturen (T3 und T4), das Vorhandensein von Metastasen (M1) und der Lymphknotenbefall (N1-N3) charakteristisch sein können [Patel 2005, Goh 2009, Talsma 2012]. Die erfolgreiche Behandlung von derart großen Malignomen (Stadium III und IV) stellt deswegen eine besondere Herausforderung dar und ist von speziellem Interesse.

I.1.3 Therapieverfahren bei fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren

Bei der Therapie von fortgeschrittenen KHT gibt es verschiedene Optionen:

- (1) Zum einen eine ausgedehnte operative Tumorentfernung (R0-Resektion) mit anschließender Rekonstruktion der Gewebedefekte und häufig adjuvant durchgeführter Radiotherapie [Vaughan 2009] und
- (2) zum anderen ein nicht-chirurgisches Vorgehen mittels primärer Radio- und Chemotherapie (RCT) [Salama 2007].

Die applizierte Strahlendosis ist bei der primären RCT mit 60-74 Gy [Oates 2007, Cohen 2009, Boscolo-Rizzo 2011] in der Regel höher als bei einer postoperativen Radiatio mit 45-63 Gy [Moon 2009, Fan 2010]. Einige Studien belegen, dass die Höhe der applizierten Strahlendosis im Gewebe mit Nebenwirkungen der Therapie und folgenden Funktionseinschränkungen korreliert [Chen 2010b, Ogama 2010, Hommez 2012].

Bei der operativen Therapie von fortgeschrittenen Malignomen müssen die, durch die Tumorresektion entstandenen Gewebedefekte mit körpereigenem Gewebe rekonstruiert werden. Abhängig von Volumen und Typ des Gewebedefekts sind verschiedene spezifische Hautlappen einsetzbar [Song 2007, Betz 2009, Vaughan 2009, Harréus 2010]. Bei ausgedehnten Tumoren haben mikroanastomisierte freie Lappentransplantate (*microvascular free flaps*, MVFF) oft bessere funktionelle Ergebnisse gezeigt als gestielte Lappen [Villaret 2008].

Häufig werden Lappentransplantate aus dem Unterarm (Radialislappen) oder dem Oberschenkel (Oberschenkellappen) entnommen [de Vincente 2008, Harréus 2010]. Dabei werden die Blutgefäße des Hautlappens mit dem Gefäßsystem der empfangenden Körperstelle verbunden [Betz 2009, de Vincente 2008]. Die spezielle operative Behandlung von Kopf- und Hals-Tumoren hat wesentlichen Einfluss auf lebenswichtige Körperfunktionen wie z.B. Atmen, Schlucken, Artikulationsfähigkeit und das physische Erscheinungsbild [Bozec 2008, Harréus 2010].

Die Rekonstruktion der Strukturen mittels freier Lappentransplantate erlaubt aber auch eine aggressive, vollständige Tumorentfernung im Sinne einer R0-Resektion [Bozec 2008, Villaret

2008, Vaughan 2009]. Bei der Kombination mit adjuvanter Radiotherapie (RT) zeigen sich Fünf-Jahres-Überlebensraten von 40-70% [Gourin 2001, Bernier 2004, Vaughan 2009, Wang 2011, Joo 2012].

Die aktuelle Literatur enthält bisher noch wenig Informationen über die funktionellen Ergebnisse der Therapie von Patienten mit ausgedehnten Tumoren (Stadium III/IV), die mit mikroanastomisierten Lappen und adjuvanter Radiotherapie behandelt worden sind [Rogers 1999a, Patel 2005].

Eine andere Therapieoption stellt die kombinierte Radio- und Chemotherapie (RCT) dar, die der alleinigen Radiotherapie überlegen ist [Salama 2007, Pignon 2009, Cohen 2009]. Des Weiteren gilt die Radiochemotherapie (als Ergänzung zur alleinigen Radiotherapie) als wirkungsvolle aber auch aggressive Möglichkeit, um besonders fortgeschrittene KHT zu behandeln. Hierbei berichten einige Studien über erhebliche akute Toxizitäten, die teilweise zu Therapieabbrüchen führten. Beachtliche, akute Toxizitäten treten vor allem im Bereich von Blutbildveränderungen, schwerer Mukositis, Infektionen, Neuro- und Ototoxizitäten sowie Hautveränderungen auf [Givens 2009, Dechaphunkul 2011].

Langfristige Toxizitäten betreffen besonders die Speichelkonsistenz, Mundtrockenheit, Zahnstatus sowie Kau- und Schluckfunktionen [Oates 2007, Bozec 2008, Givens 2009]. Ebenso können Probleme bei Stimme und Sprache auftreten, bedingt durch verminderte Stimmlautstärke und Dysphonie [Lazarus 2009, Thomas 2009].

Diese zum Teil erheblichen Funktionseinschränkungen treten auf, obwohl die anatomischen Strukturen erhalten geblieben sind. Deshalb wird zunehmend infrage gestellt, ob ein Erhalt von Strukturen auch tatsächlich dem Funktionserhalt dient [Nguyen 2007].

In der aktuellen Literatur gibt es bislang nur wenige Vergleiche von Funktionsfähigkeit in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform nach so grundsätzlich verschiedenen Behandlungsmodalitäten, wie z.B. Operation versus Radiochemotherapie.

I.1.4 Tumornachsorge

Im direkten Anschluss an die Primärtherapie werden engmaschige Kontrolluntersuchungen empfohlen, um Rezidive oder Zweitmalignome frühzeitig zu erkennen und ein Fortschreiten des Tumors zu verhindern. Die Intervalle der klinischen Untersuchungen können risikoadaptiert im weiteren Verlauf verkürzt oder ausgeweitet werden [Neuchrist 2008].

Patienten mit KHT gelten als Tumorpatienten mit einer verhältnismäßig starken Einschränkung ihrer Funktionsfähigkeit und Lebensqualität [Terrell 1999, Zeller 2006].

Nach dem Überleben des Patienten als übergeordnetes Ziel stellen deshalb sein funktionaler Gesundheitszustand sowie seine Lebensqualität weitere wichtige Endpunkte bei der Beurteilung von Kopf- und Hals-Tumoren in der Tumornachsorge dar.

I.2 Lebensqualität und Funktionsfähigkeit als wichtige Parameter in der Tumornachsorge

Es gibt in den letzten Jahren ein wachsendes Interesse daran und ein neues Bewusstsein darüber, welche Auswirkungen die Behandlung bösartiger Kopf- und Hals-Tumoren auf die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität von Patienten im täglichen Leben haben kann [Weymuller 2007].

Diese Parameter spielen in der Tumornachsorge eine zunehmend wichtige Rolle und werden deshalb in klinischen Studien zu KHT untersucht [Rogers 1999a, Chandu 2006, Borggreven 2007, Chaukar 2009, Rogers 2009, Tschiesner 2009b].

Trotz einer Verbesserung in Therapie und Nachsorge kann die Erkrankung auf längere Sicht immer noch zu gravierenden Einschränkungen im täglichen Leben führen [Gutenbrunner 2004, Tschiesner 2008].

Das Thema Funktionserhalt ist daher besonders zu betrachten, weil

- a) die zu erwartende Funktionsfähigkeit ein wichtiger Aspekt bei Therapieentscheidungen ist, sobald das Überleben bei zwei Behandlungsmethoden gleich ist [Wan Leung 2011]
- b) diese Thematik *per se* für Patienten wichtig ist. Dies gilt insbesondere in einer palliativen Situation [Grande 2009].

Die Funktionsfähigkeit im Alltag eines Menschen bezieht sich in diesem Zusammenhang z.B. auf das Essen und Sprechen sowie das Empfinden von Schmerzen oder die Entstellung des äußeren Erscheinungsbildes [Mochizuki 2009].

Funktionsfähigkeit wurde in Anlehnung an die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) definiert als ein Oberbegriff, der die *Körperfunktionen*, *Körperstrukturen* sowie *Partizipation und Teilhabe* beinhaltet. Die Funktionsfähigkeit beschreibt dabei die positiven Aspekte der Interaktion zwischen einem Individuum (mit einer Erkrankung) und seinen Kontextfaktoren (für den Patienten spezifische persönliche Faktoren und Umweltfaktoren) [Tschiesner 2009c, Salvador-Carulla 2010].

Lebensqualität ist ein subjektives, multi-dimensionales Konstrukt und wird auf folgende Weise definiert: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (Definition der

Weltgesundheitsorganisation, 1993). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) reflektiert, welche Gewichtung für einen Patient die physischen, emotionalen und sozialen Auswirkungen seiner Erkrankung (und deren Behandlung) auf sein Leben haben [Rogers 1999a, Weymuller 2007].

Seit mehreren Jahren besteht Konsens, dass HRQoL nur aus der persönlichen, subjektiven Wirklichkeit des betroffenen Patienten heraus bewertet werden kann [Weymuller 2000, Laugsand 2010].

Es gibt zahlreiche international akzeptierte und validierte Fragebögen, um tumorspezifisch die Lebensqualität von Patienten mit KHT zu beurteilen.

Einige validierte Fragebögen zur Einschätzung der Funktionsfähigkeit und Behinderung sind besonders für internationale Multizenterstudien geeignet, da sie in verschiedene Sprachen übersetzt worden sind, wie zum Beispiel der *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ) [Bjordal 2000] und der *University of Washington Quality of Life Questionnaire* (UW-QoL) [Rogers 2002]. Beide Fragebögen sind umfassend validiert, werden in vielen Studien international angewendet und sind in verschiedene Sprachen zur Anwendung für Patienten übersetzt.

Der *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ) ist in zwei Modulen verfügbar: Der EORTC-QLQ-c30 erfasst den allgemeinen onkologischen Status der Patienten. Der EORTC-QLQ-H&N35 enthält Fragen, die sich speziell auf das Krankheitsbild von Patienten mit Kopf- und Hals-Tumoren beziehen [Bjordal 2000]. Mit seinen beiden Modulen (c30 und H&N35) werden mit dem EORTC die typischen Thematiken von Patienten, die an KHT erkrankt sind, umfassend abgedeckt. Die EORTC-Fragebögen werden als Goldstandard zur Erfassung von HRQoL bei Malignomerkrankungen in vielen europäisch initiierten Studien angesehen [Bjordal 2000].

Der aus dem anglo-amerikanischen Bereich stammende UW-QoL wurde in dieser Studie zusätzlich verwendet, da er ebenfalls weltweit verbreitet und darüber hinaus etwas kürzer ist als die EORTC-Module. Außerdem können die Patienten verschiedene Aspekte der Funktionsfähigkeit ihrer Wichtigkeit nach priorisieren. Dies ermöglicht es, die subjektiven Auswirkungen der Tumorbehandlung auf die Patienten besser interpretieren zu können [Rogers 1999b, Rogers 2002].

Kritisch muss angemerkt werden, dass die ausschließliche Bewertung von Therapieergebnissen mit Patienten bezogenen Fragebögen schwierig ist. Die Patienten kennen viele anatomische und funktionelle Details nicht und bewerten somit ihre Einschätzung zur Wundheilung, Schluckfähigkeit und der eigenen Sprachverständlichkeit auf der Basis von individuellen, persönlichen und sozialen Gegebenheiten. Dadurch korrelieren die Ergebnisse von Patientenfragebögen oft nicht ausreichend mit objektivierbaren Befunden (z.B. bildgebenden Verfahren) [van der Molen, 2009]. Erst eine kombinierte Datenerfassung aus Sicht der Patienten und der behandelnden Berufsgruppen komplementiert das Bild.

I.3 Die International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)

Der Gedanke, die Funktionsfähigkeit sowie deren Beeinträchtigung als wichtige Parameter in klinischen Studien zu bemessen, ist nicht neu. Ustün et al. stellten fest, dass der Vergleich diesbezüglicher Studien schwierig ist, da bis dato kein Messinstrument umfassend alle Aspekte vereinen konnte. Somit wurde eine breite Vielfalt unterschiedlicher Instrumente angewendet. Daraus resultierten ungenutzte Datenmengen, weil die ermittelten Informationen den Fokus auf unterschiedliche Parameter legten und nicht auf verschiedene Gesundheitsbereiche übertragen oder miteinander verglichen werden konnten [Ustün 2004].

Eine Literaturrecherche aus dem Bereich der KHT aus dem Zeitraum 2000 bis 2006 in der medizinischen Datenbank *MEDLINE* bestätigte die große Bandbreite an verwendeten Messinstrumenten bei KHT. Damit war es schwierig, praktische und klinisch relevante Schlussfolgerungen aus unterschiedlichen Studien zu ziehen [Tschiesner 2009a].

Es fehlte vor allem eine einheitliche „Sprache“, um die verschiedenen Teilespekte von Funktionserhalt zu definieren [Stucki G, 2004].

I.3.1 Entwicklung der ICF

Im Jahr 2001 wurde die *International Classification of Functioning, Disability and Health* (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit, ICF) von der *World Health Organization* (WHO) gegründet und verabschiedet [World Health Organization 2001, Ustün 2003]. Sie zählt, wie die *International Classification of Diseases and Related Health Problems* (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, ICD-10), zu den Internationalen Klassifikationen der WHO. Während die ICD-10 verschiedene Krankheiten differenziert, klassifiziert die ICF die Funktionsfähigkeit und

Behinderungen von Personen [Ustün 2003, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2005, Tschiesner 2009c].

Die ICF bietet als globale, international anerkannte Klassifikation die Möglichkeit, die Gesundheit und die Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit in allen menschlichen Bereichen sowohl eines Individuums als auch einer ganzen Population zu beurteilen und dabei den gesamten Lebenshintergrund zu berücksichtigen [Cieza 2009, Ustün 2003].

Das übergeordnete Ziel der ICF-Klassifikation lässt sich in zwei Bereiche aufteilen:

- Für verschiedene medizinische Fachbereiche soll ein gemeinsamer Grundstock geschaffen werden, basierend auf einem bio-psycho-sozialen Modell.
- In einheitlicher und standardisierter Form soll eine Sprache und ein Rahmen zur Beschreibung von Zuständen, die mit Gesundheit zusammenhängen, zur Verfügung gestellt werden.

I.3.2 Struktur der ICF

Das ICF-Modell (Abbildung 1) beschreibt die Funktionsfähigkeit im Sinne eines bio-psycho-sozialen Gerüsts basierend auf den Wechselwirkungen der Komponenten *Körperfunktionen*, *Körperstrukturen*, *Aktivität* und *Teilhabe* und den individuellen *Umwelt-* sowie *personenbezogenen Faktoren*. Gemäß diesem ICF-Konstrukt ist eine Person – vor ihrem gesamten Lebenshintergrund – funktional gesund, wenn ihre Körperfunktionen und -strukturen allgemein anerkannten Normen entsprechen. Eine Person ist des Weiteren funktional gesund, wenn sie ihren Aktivitäten wie ein Individuum ohne Gesundheitsprobleme nachgehen kann und wenn sie sich in beliebigen Lebensbereichen so entfalten kann wie jemand ohne Beeinträchtigungen der Körperfunktionen und -strukturen sowie ohne Aktivitätseinschränkungen es könnte [DIMDI 2005].

Das ICF-Klassifikationssystem ist hierarchisch gegliedert. Die ICF-Kategorien werden durch Buchstaben gekennzeichnet (*b*: *Körperfunktionen*, *s*: *Körperstrukturen*, *d*: *Aktivitäten und Teilhabe*, *e*: *Umweltfaktoren*), denen ein numerischer Code folgt.

Dieser beginnt mit einer Kapitelnummer (1.Stelle) und wird durch eine zweite bis vierte Untergliederungsebene (2.-4. Stelle) weiter unterteilt [Tschiesner 2010a, Tschiesner 2011].

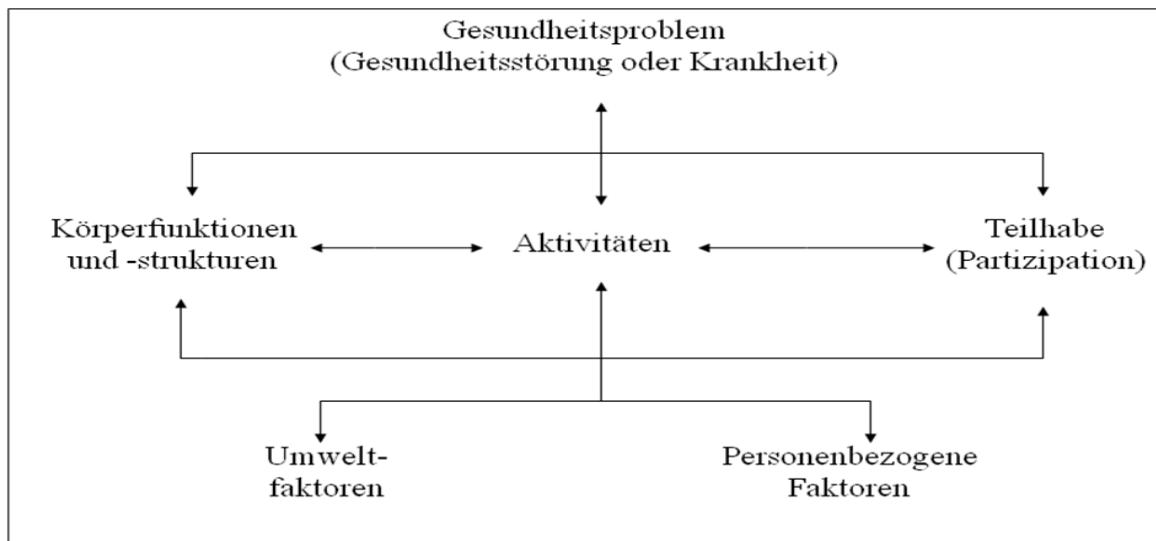


Abbildung 1: Wechselwirkungen zwischen den Komponenten der ICF [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI, 2005]

I.3.3 Die ICF-Qualifiers

Um die Funktionsfähigkeit eines Patienten zu dokumentieren, kann jede ICF-Kategorie nach ihrem Schweregrad anhand eines mehrstufigen ICF-Qualifier-Systems erfasst werden [World Health Organization 2001].

I.3.4 Die ICF Core Sets

Die ICF enthält mehr als 1400 Kategorien und ist eine umfassende Klassifikation.

In der klinischen Praxis ist es zu aufwendig den gesamten Kategorienkatalog der ICF gleichzeitig zu verwenden. Deshalb wurden eine krankheitsspezifische, kürzere – und damit praxistauglichere – Auswahl an ICF-Kategorien getroffen, die so genannten *ICF Core Sets* [Stucki 2008].

In einem standardisierten Prozess wurden für bislang 16 Krankheiten *ICF Core Sets* [Hiebler 2009, Cieza 2004, Stucki A, 2004, Ruof 2004, Geyh 2004, Brach 2004] entwickelt und validiert, unter anderem auch für KHT [Tschiesner 2007, Tschiesner 2010a].

Der Entwicklungsprozess der *ICF Core Sets* für KHT umfasste folgende Phasen:

1. Vorstudien, um verschiedene beteiligte Perspektiven einzubeziehen: Patienteninterviews, Expertenbefragungen, systematische Literaturrecherche und multizentrische Studien zur klinischen Anwendbarkeit der ICF bei dieser Patientengruppe [Tschiesner 2008, Tschiesner 2009a-c].
2. Die Ergebnisse aus eben diesen Vorstudien wurden 2007 auf einer Konsensus-Konferenz den Teilnehmern (einem interdisziplinären Team aus Spezialisten in der Behandlung von Kopf- und Hals-Tumoren) vorgestellt [Tschiesner 2010a].
In einem systematischen Konsensverfahren stimmte das Expertenkomitee für das *umfassende ICF Core Set* für Kopf- und Hals-Tumoren (ICF-KHT) mit 112 verschiedenen ICF-Kategorien ab. Es dient der Beschreibung von Funktionserhalt auch bei komplexeren, interdisziplinären Fragestellungen. Aus dem *umfassenden ICF-KHT* wählte das Komitee anschließend ein *kurzes ICF-KHT* mit 19 ICF-Kategorien aus. Es wurde vor allem für den klinischen Alltag entwickelt [Tschiesner 2010a].
3. Anschließend folgte die Phase der Validierung und Implementierung, die aus Delphi-Befragungen mit interdisziplinären Experten des jeweiligen Fachgebiets sowie einer Multizenterstudie besteht [Becker 2010, Tschiesner 2010b, Tschiesener 2011, Leib 2012].

Die in dieser Dissertationsschrift durchgeführten Arbeiten sind Teil der multizentrischen Validierungsstudie für die ICF-KHT.

Das ICF-KHT wurde in dieser Studie angewendet, da es mit seinem Umfang einen angemessenen Rahmen für multidisziplinäre Zusammenarbeit und internationale Multizenterstudien bietet. Es hat erstmals interdisziplinäre und internationale Einigung darüber geschaffen, welche Aspekte der Funktionsfähigkeit für die Rehabilitation und Tumornachsorge wichtig sind und folglich als Behandlungsziele anzustreben sind [Tschiesner 2011]. Außerdem ermöglicht das *ICF Core Set* eine Beurteilung sowohl aus Patientensicht [Rogers 2010] als auch aus Sicht der behandelnden Ärzte, Psychologen und Physiotherapeuten [Becker 2010, Tschiesner 2010a, Leib 2012].

Ziel dieser Arbeit ist es, den Funktionserhalt bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien zu vergleichen und umfassend zu beschreiben.

Dabei werden zwei grundsätzlich unterschiedliche Therapieverfahren verglichen:

- a) vollständige Tumorresektion mit mikroanastomisierten Hautlappentransplantaten und adjuvante Radiotherapie und
- b) gleichzeitige Radio- und Chemotherapie ohne chirurgische Tumorresektion

Die Gegenüberstellung der beiden Therapiegruppen basierte auf dem bio-psycho-sozialen Modell der ICF und den *ICF Core Sets* für bösartige Kopf- und Hals-Tumoren sowie den Patienten bezogenen QoL-Fragebögen EORTC-QLQ und UW-QoL.

II Material und Methoden

II.1 Studiensynopsis

Die vorliegende Arbeit ist Teil der multizentrischen Validierungsstudie für *ICF Core Sets* bei Patienten mit KHT. Die Datenerfassung erfolgte weltweit an den verschiedenen Studienzentren (Deutschland, Polen, Griechenland, England, Spanien, Indien, Australien, Korea, Israel, Brasilien, USA) [Tschiesner 2010a].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden gezielt Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien befragt und untersucht. Verglichen wurde der Funktionserhalt nach zwei Therapieverfahren. Die zwei Therapieformen waren:

- a) operativ mit mikroanastomisierten Lappentransplantaten und adjuvanter Radiotherapie (MVFF) oder
- b) nicht operativ mittels primärer Radio- und Chemotherapie (RCT).

Die Einschlusskriterien für Patienten waren:

- a) Tumorlokalisationen: Mundhöhle (ICD-C03- ICD-C06), Speicheldrüsen (ICD-C08), Oro-/Hypopharynx (ICD-C09- ICD-C10/ ICD-C12- ICD-C13)
- b) Patienten mit abgeschlossener Primärtumorbehandlung,
- c) ein Mindestalter von 18 Jahren,
- d) eine unterschriebene Einwilligung zur Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung
- e) fortgeschrittene Tumorstadien (Stadium III und IV nach UICC)
- f) eine abgeschlossene Therapie mit einer der beiden Behandlungsoptionen (entweder

vollständige Tumorresektion mit mikroanastomisierten Hautlappentransplantaten und adjuvanter Radiotherapie oder gleichzeitiger Radio- und Chemotherapie ohne Operation).

Die Ethikkommissionen aller Studienzentren hatten im Vorfeld der Studie zugestimmt.

II.2 Datenerhebung

Die Patientenrekrutierung für alle Studienzentren erfolgte im Zeitraum von Februar 2008 bis Januar 2009. Im Studienzentrum München wurden die Patienten im Rahmen der Tumorsprechstunde rekrutiert.

Die Datensammlung basierte auf Patienteninterviews, die mit einem Erhebungsbogen strukturiert wurden.

Relevante Informationen bezüglich soziodemografischer Daten, medizinischer Diagnosen und klinischer Beurteilung wurden der Patientenakte und dem Tumorkalender entnommen.

Zusätzlich füllte der Patient den *European Organization for Research and treatment Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-c30 und -H&N35) und den *University of Washington Quality of Life Questionnaire* (UW-QoL) in der Landessprache aus.

Alle Daten der jeweiligen Studienzentren wurden in eine Access-basierte Datenbank in englischer Sprache eingegeben.

Der Erhebungsbogen besteht aus zwei Teilen:

- Dem *Case Record Form for Health Professionals* (CRF-HP), der von dem interdisziplinären Team (*Health professional*) ausgefüllt wird. Dieser enthält 112 ICF-Kategorien des umfassenden ICF-KHT. Darüber hinaus werden soziodemografische und klinische Daten der jeweiligen Therapiegruppe erhoben.

- Dem *Case Record Form for Patients* (CRF-P), der von dem Patienten ausgefüllt wird. Dieser besteht aus dem EORTC-QLQ-c30, dem EORTC-QLQ-H&N35 sowie dem UW-QoL.

II.2.1 Datenskalierung

Der Erhebungsbogen des interdisziplinären Teams (CRF-HP) enthält 112 ICF-Kategorien. Diese Kategorien sind gemäß dem hierarchischen Codesystem der ICF-Klassifikation mit den Buchstaben (*b*) für *body functions*, (*s*) für *body structures*, (*d*) *activities and participations* and (*e*) *environmental factors* bezeichnet.

Diesen Lettern folgt ein Zahlencode mit der Kapitelnummer, welche die erste Ziffer darstellt. Die zweite Ziffer bezeichnet dann die zweite Ebene, gefolgt von der dritten und vierten Ebene, die jeweils mit einer Ziffer versehen werden [Coenen 2006].

Um den Schweregrad der Beeinträchtigung, die Limitation, die Restriktion, die Barriere oder den Förderungsfaktor einer Kategorie für den Patienten einstufen zu können, gibt es die *ICF-Qualifiers*. In dem umfassenden ICF-KHT dieser Studie gibt es eine Skalierung mit den Abstufungen von 0 bis 4. „0“ bedeutet „keine Schädigung“, „4“ bedeutet „vollständige Schädigung“. Die WHO fügte der jeweiligen Einstufung noch einen Prozentwert bei, der die Beeinträchtigung in einer Kategorie mit dem *Qualifier* prozentual ausdrückte [Stucki 2008]:

0- keine Schädigung/Einschränkung;	0-4%
1- leichte Schädigung/Einschränkung;	5-24%
2- mäßige Schädigung/Einschränkung;	25-49%
3- erhebliche Schädigung/Einschränkung;	50-95%
4- vollständige Schädigung/Einschränkung.	96-100%
8- nicht spezifiziert (ns)	
9- nicht anwendbar (na)	

Die Option ‚nicht spezifiziert‘ (ns) wurde verwendet, wenn die Informationen nicht ausreichten, um den Schweregrad eines Problems einzustufen. Die Option ‚nicht anwendbar‘ (na) bedeutet, dass eine Kategorie für den Patienten nicht anwendbar war.

Bei Beeinträchtigungen, die nicht durch Kopf- und Hals-Tumoren verursacht sind sondern durch eine Komorbidität, wird die Option C (*Comorbidity*) angekreuzt.

Bei den Umweltfaktoren kann jede Kategorie für den Patienten entweder ein förderlicher Faktor/Hilfe oder eine Barriere/Hindernis sein. Die Skalierung von 0 bis 4 wird hier ebenso angewendet; sie wird mit einem positiven Vorzeichen vor der Zahl versehen, wenn die Kategorie hilfreich ist (z.B. +2) oder mit einem negativen Vorzeichen, wenn sie für den Patienten hinderlich ist (z.B. -2) [Rauch 2008].

II.2.2 Datenvorbereitung

ICF-Qualifier:

Die Antwortoption ‚8‘ (nicht spezifiziert) und ‚C‘ (*Comorbidity*) wurden bei den Analysen auf ‚0‘ gesetzt. Die Antwort ‚9‘ wurde durch eine Leerstelle ersetzt, weil diese Kategorie nicht anwendbar war und damit als nicht vorhanden gewertet wurde.

Bei den Umweltfaktoren wurden sowohl ein positives Vorzeichen für einen Förderfaktor sowie ein negatives Vorzeichen für eine Barriere ignoriert und nur der reine Wert, der Betrag, verwendet. In diesem Fall interessierte nur, in welchem Ausmaß diese Kategorie für den Patienten relevant war.

II.3 Analysen

II.3.1 Soziodemografische und klinische Daten des Patientenkollektivs

Die soziodemografischen und klinischen Daten des gesamten Patientenkollektivs der Validierungsstudie wurden deskriptiv dargestellt.

II.3.2 Soziodemografische und tumorcharakteristische Daten der MVFF- und RCT-Gruppe

Gruppe

Aus diesem Patientenkollektiv wurden zusätzlich zwei Untergruppen mit unterschiedlichen Therapiemodalitäten (MVFF versus RCT) gegenübergestellt. Ein T-Test zur Feststellung signifikanter Unterschiede ($p < 0,05$) in beiden Gruppen wurde berechnet, der die Aspekte Tumorlokalisation, Histologie, Rezidive, Zeitpunkt nach Therapieabschluss sowie Geschlecht, Alter, allein lebend und Arbeit/ Beschäftigung beinhaltete.

II.3.2.1 Einfluss der Therapieart auf globale Kriterien der Funktionsfähigkeit und Lebensqualität

Um die globalen Kriterien der Funktionsfähigkeit und Lebensqualität zu bestimmen, wurden die Antworten aus dem EORTC-QLQ-c30 Modul (Fragen Nr. 29 und 30) und aus dem UW-QoL (Frage Nr. 14-16), welche die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität bewerten, herangezogen.

Die Skalierungen im EORTC und UW-QoL sind dabei unterschiedlich. Das bedeutet, dass eine sehr gute Lebensqualität im UW-QoL mit einem niedrigen und im EORTC mit einem hohen Wert dargestellt wird.

T-Tests mit p -Werten wurden auch für diese Parameter durchgeführt.

Das interdisziplinäre Team beurteilte die Funktionsfähigkeit der Patienten anhand des *ICF Summary Scores*. Dieser errechnete sich aus allen ICF-Kategorien, die sich in den Antworten als Beeinträchtigung für die Patienten herausstellten. Bei 112 ICF-Kategorien kann der *Summary Score* von 0 (keine Beeinträchtigung in irgendeiner Kategorie) bis 448 (4 x 112, völlige Beeinträchtigung in allen Kategorien) reichen. Eine große Einschränkung spiegelt sich in einem hohen Wert wieder [Tschiesner 2009a, Tschiesner 2009c].

Auch diese Ergebnisse wurden zwischen der MVFF-Gruppe und der RCT-Gruppe verglichen.

II.3.2.2 Einfluss der Therapieart im Hinblick auf detaillierte Aspekte der Funktionsfähigkeit

Mit einem Regressionsmodell wurden 112 ICF-Kategorien bei der MVFF- und der RCT-Gruppe auf signifikante Unterschiede in den funktionellen Ergebnissen auf differenzierterem Niveau untersucht.

Da die ICF-Kategorien nicht metrisch verteilt waren, wurde ein kumulatives *Logit Model* verwendet, um die ordinale Struktur der ICF-Kategorien zu betrachten [Tschiesner 2012].

In diesem Regressionsmodell stellten die ICF-Kategorien die abhängigen Variablen und die zwei verschiedenen Therapiemodalitäten – die MVFF- oder RCT-Gruppe – die unabhängigen Variablen dar.

Das kumulative *Logit Model* ist ein erweitertes *Logit Model*, das für unabhängige Variablen mehr als zwei Antworten erlaubt und die Anordnung der abhängigen Variablen mitberücksichtigt.

Es beinhaltet das Konfidenzintervall der *Odds Ratio*. Die *Odds Ratio* beschreibt ein Quotenverhältnis, das angibt, wie hoch die Chance für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses bei einer bestimmten Therapieform ist [Bland 2000]. *Odds Ratio* mit dem Wert „1“ bedeutet absolute Übereinstimmung in einer ICF-Kategorie in beiden Gruppen (also kein Unterschied in dieser ICF-Kategorie bezüglich der Funktionsfähigkeit für eine Therapiegruppe). Ist die *Odds Ratio* einer ICF-Kategorie hingegen kleiner als „1“, bedeutete das, dass diese Kategorie für die MVFF-Gruppe ein Problem in ihrer Funktionsfähigkeit darstellte. Eine *Odds Ratio*, die größer als „1“ war, ergab analog dazu ein Problem für die RCT-Gruppe in einer ICF-Kategorie [Simon 2001].

Es handelte sich um eine explorative Datenanalyse.

Für alle Analysen wurde SAS 9.1 mit *PROC LOGISTIC* verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgesetzt.

II.3.2.3 Bestimmung der Rangfolge einzelner Aspekte für die Patienten

Gemäß der Frage 13 des UW-QoLs priorisierten die Patienten zwölf verschiedene Aspekte der Funktionsfähigkeit gemäß ihrer individuellen Bedeutung. Die Gewichtungen der Kategorien wurden grafisch abgebildet.

III Ergebnisse

III.1 Soziodemografische und klinische Daten des gesamten Patientenkollektivs

Die Anzahl des gesamten Patientenkollektivs in dieser Validierungsstudie betrug 267 Patienten. Die soziodemografischen und klinischen Daten des gesamten Patientenkollektivs ($n = 267$) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Patienten füllten zusätzlich noch den CRF-P (Erhebungsbogen für Patienten) in der jeweiligen Landessprache aus. 9 der CRF-Ps (3%) konnten nicht in die Datenbank integriert werden, da die Daten unvollständig waren. Die Anzahl der auswertbaren Erhebungsbögen betrug $n = 258$.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59 Jahre, wobei der jüngste Patient 21 Jahre und der älteste Patient 88 Jahre alt war. 80% der Patienten waren Männer und 20% Frauen.

Primäre Tumorlokalisationen waren vor allem die Mundhöhle und der Larynx mit jeweils 34%, 18% der Tumoren gingen vom Oropharynx aus. Der Hypopharynx war mit 7% der Tumoren betroffen und die Speicheldrüsen mit 5%.

Gemäß den Richtlinien der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) waren 35% der Patienten von Tumoren der Stadien I-II betroffen und 51% der Patienten befanden sich in den Tumorstadien III-IV. Bei 14% der Patienten wurden die Tumorstadien nicht durch die Studienzentren berichtet.

Bei 41% der Patienten war die gewählte Therapieform eine rein chirurgische Tumorentfernung. 43% wurden operiert und erhielten zusätzlich eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie. 11% der Patienten erhielten eine primäre Radiochemotherapie. Von 5% aller Patienten waren keine Angaben zu den Therapieformen vorhanden.

In dieser Querschnittsstudie lag die Zeit nach Abschluss der jeweiligen Tumorbehandlung im Mittel bei 2,6 Jahren und reichte von ungefähr einem Monat bis zu 23 Jahren und 9 Monaten.

In diesem Zeitraum bekamen 13% der Teilnehmer ein Tumorrezidiv. Zum Zeitpunkt der Befragung lebten 19% der Patienten allein, 78% waren verheiratet und von drei Prozent fehlten hierzu die Angaben. 26% der Patienten verdienten ihren Unterhalt mit einer bezahlten Arbeit, 63% waren erwerbslos oder in Rente. 11% gingen aus unterschiedlichen Gründen einer unbezahlten Arbeit nach oder machten dazu keine Angaben (Tabelle 1).

	Anzahl der Patienten (n)	% (Prozent)
Patientenkollektiv	267	100
Durchschnittsalter in Jahren (Zeitraum)	59 (21-88)	
Männlich:Weiblich	214:53	80:20
<u>Primärlokalisation des Tumors</u>		
Mundhöhle	91	34
Speicheldrüsen	12	5
Oropharynx	47	18
Hypopharynx	20	7
Larynx	92	34
<u>Histologie</u>		
PEC	218	82
Andere*/ Unbekannt	49	18
Rezidive	35	13
<u>Zeitpunkt nach Therapieabschluss</u>	2,6 Jahre (0,08-23,9)	
Bis zu 1 Jahr	91	33
Zwischen 1 und 5 Jahren	136	51
Mehr als 5 Jahre	40	15
<u>Tumorstaging UICC</u>		
I und II	94	35
III und IV	135	51
Unbekannt**	38	14
<u>Therapie</u>		
Operation	109	41
Operation und adjuvante Radio(chemo)therapie	114	43
Radio-/Chemotherapie	30	11
Unbekannt	14	5
<u>Familienstatus</u>		
Allein lebend	48	19
Verheiratet	203	78
Unbekannt**	8	3
<u>Beschäftigung</u>		
Bezahlte Arbeit (angestellt oder selbstständig)	70	26
Erwerbslosigkeit, Rente	167	63
Sonstiges***	30	11

Tabelle 1 Soziodemografische und klinische Daten des Patientenkollektivs ($n = 267$)

* beinhaltet adenoid-zystische Karzinome, Adenokarzinome, Chondrosarkome und andere Tumorarten

** im Studienzentrum nicht verfügbare Daten

*** nicht bezahlte Arbeit (z.B. als Student/in, Hausfrau/-mann), individuelle oder unbekannte Gründe

III.2 Soziodemografische und tumorcharakteristische Daten der MVFF- und der RCT- Gruppen

27 Patienten, die an fortgeschrittenen Tumoren (Stadium III und IV, UICC) erkrankt waren, wurden nach der Tumorresektion zur Deckung des operativ entstandenen Defekts mit einem freien mikrovaskulären Hauttransplantat versorgt und anschließend bestrahlt.

70% dieser Patienten wurden im Studienzentrum München operiert, 19% in einem weiteren deutschen Studienzentrum und die restlichen 11% in Zentren in Liverpool (United Kingdom) und Australien.

Eine weitere Gruppe mit 22 Patienten, die sich ebenfalls in fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadium III und IV, UICC) befand, wurde mit primärer Radio- und Chemotherapie in acht verschiedenen Studienzentren behandelt.

Diese Therapieart wurde am häufigsten ($n = 14$) in Sevilla (Spanien) und Seoul (Korea) gewählt. In den Studienzentren Saarland, Heidelberg, Nürnberg und München (Deutschland), São Paulo (Brasilien) und Australien wurden insgesamt acht weitere Patienten mit primärer RCT therapiert. Im Studienzentren München wurde ein Patient (4,5%) mit alleiniger Radio- und Chemotherapie behandelt.

MVFF-Gruppe:

Die Patienten der MVFF-Gruppe waren im Durchschnitt 62 Jahre alt, unter ihnen befanden sich 18 Männer und 9 Frauen.

In 17 Fällen befand sich der Tumor in der Mundhöhle, welche damit die häufigste Lokalisation bei den Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren war. Am zweithäufigsten waren die Tumoren im Pharynx (9) und in den Speicheldrüsen (1).

22 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, fünf waren von einer anderen histologischen Tumorart betroffen, wie beispielsweise einem adenoidzystischen Karzinom oder einem Adenokarzinom.

Vier von 27 (15%) Patienten entwickelten im Anschluss an die Behandlung ein Rezidiv, das wie folgt jeweils therapiert wurde: Bei zwei Patienten wurde eine Lymphknotenausräumung (*Neck dissection*, ND) mit Cetuximab als begleitende Chemotherapie durchgeführt, ein Patient wurde operiert und der Defekt mit einem Radialislappen der anderen Armseite rekonstruiert. Der vierte Patient bekam eine Chemotherapie mit Cisplatin.

Die Zeit zwischen Operation und Interview lag im Mittel bei 23 Monaten. Der längste Zeitraum, der bei einem Patienten dazwischen lag, betrug 106 Monate.

18 (67%) von 27 Patienten erhielten im Anschluss an die Operation eine Radiotherapie, während neun von 27 (33%) ein Tumorrezidiv aufzeigten und zuvor bereits bestrahlt wurden. Die mittlere applizierte adjuvante Strahlendosis lag bei 55 Gy.

14 Patienten lebten allein, 10 von ihnen waren verheiratet und von 3 Patienten waren dazu keine Angaben bekannt. 20 Patienten waren erwerbslos, fünf gingen einer bezahlten Arbeit nach und von zwei Patienten gab es dazu keine Angaben.

RCT-Gruppe:

Das Durchschnittsalter der 22 Patienten der RCT-Gruppe betrug 56 Jahre, unter ihnen befanden sich 16 Männer und 6 Frauen.

Die Mundhöhle war auch bei dieser Patientengruppe die häufigste Lokalisation (9), gefolgt vom Pharynx (13). Die Bestrahlungsdosis lag im Mittel bei 60-70 Gy, als begleitende Chemotherapeutika kamen in den meisten Fällen Cisplatin/Carboplatin, 5FU oder Taxotere zum Einsatz.

Sieben von 22 (32%) Patienten mussten wegen eines Tumorrezidivs behandelt werden. Die Behandlung der Rezidive geschah auf folgende Weise: Zwei Patienten erhielten eine Radiotherapie (18-21 Gy), zwei Patienten bekamen Cetuximab als Chemotherapie. Mit einer Mandibulektomie und Lymphknotenausräumung wurden zwei weitere Rezidive operativ entfernt. Ein Patient verweigerte jede weitere Behandlung.

Das durchschnittliche Überleben zwischen dem Behandlungszeitpunkt und dem Interview lag im Mittel bei 21 Monaten, die längste Zeitspanne betrug 47 Monate.

18 Patienten lebten allein, drei waren verheiratet und ein Patient machte dazu keine Angaben. Sieben Patienten gingen einer bezahlten Arbeit nach, 13 befanden sich in Rente oder Erwerbslosigkeit und von zwei Patienten war dazu nichts bekannt (Tabelle 2).

	MVFF-Gruppe	RCT-Gruppe	P-Werte
Anzahl der Patienten	27	22	
Alter (Zeitraum)	62 (41-80)	56 (31-81)	0.10 (n.s.)
Männlich:Weiblich	18:09	16:06	0.65 (n.s.)
Zeitpunkt nach Therapieabschluss	23 (2-106)	21 (2-47)	0.64 (n.s.)
<u>Primärlokalisationen des Tumors</u>			0.90 (n.s.)
Mundhöhle	17	9	
Pharynx	9	13	
Sonstige	1*	0	
<u>Histologie</u>			0.65 (n.s.)
PEC	22	19	
Andere/Unbekannt	5**	3***	
Rezidiv	4	7	0.16 (n.s.)
<u>Familienstatus</u>			0.23 (n.s.)
Allein lebend	14	18	
Verheiratet	10	3	
Unbekannt	3	1	
<u>Berufstätigkeit</u>			0.69 (n.s.)
Bezahlte Arbeit (angestellt oder selbstständig)	5	7	
Erwerbslosigkeit, Rente	20	13	
Sonstiges	2	2	

Tabelle 2 Soziodemografische und tumorspezifische Daten beider Behandlungsgruppen, gemessen mit der Student-t-Verteilung [Tschesner 2012]

*beinhaltet die Speicheldrüsen

**beinhaltet Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome und Chondrosarkome

***beinhaltet Mukoepidermoidkarzinome und unbekannte Tumoren

n.s. not significant, $p > 0.05$

Die beiden Patientengruppen – die MVFF- sowie die RCT-Gruppe – wurden mit der Student-t-Verteilung auf signifikante Unterschiede bezüglich persönlicher Daten (Alter, Geschlecht,

Zeitpunkt nach Therapieabschluss), sozialer Umstände (Familienstatus, Berufstätigkeit) und medizinischer Angaben (Tumorlokalisation, Histologie, Rezidiv) untersucht. Für keinen dieser Bereiche ergaben sich signifikante („n.s.“ = nicht signifikant) p -Werte ($p > 0,05$).

III.2.1 Einfluss der Therapieform auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität

Bei den sechs vergleichenden Analysen (Tabelle 3) zeigte sich in drei Fragen (50%) in Bezug auf die übergreifende Bewertung von Gesundheitszustand, Lebensqualität und Funktionsfähigkeit eine Präferenz für die MVFF-Gruppe. In den anderen drei Fragen stellte sich hingegen kein signifikanter Unterschied dar ($p > 0.05$).

Zu beachten ist hierbei, dass die Skalierungen im EORTC und UW-QoL unterschiedlich sind. Das bedeutet, dass eine gute Lebensqualität im UW-QoL mit einem niedrigen und im EORTC mit einem hohen Wert dargestellt wird. Ein hoher *ICF Summary score* beschreibt ein höheres Maß an Funktionseinschränkung.

	MVFF Mittelwerte (SD)	RCT Mittelwerte (SD)	P-Wert	Mehr Probleme bei Gruppe
Allgemeiner Gesundheitszustand aus Patientensicht, EORTC-QLQ-c30, Frage Nr. 29	5.13 (1.2)	4.09 (1.5)	0.015 *	RCT
Allgemeine Lebensqualität aus Patientensicht EORTC-QLQ-c30, Frage Nr. 30	4.70 (1.6)	4.45 (1.3)	0.590 (n.s.)	Kein Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus Patientensicht UW-QoL, Frage Nr. 14	2.52 (1.3)	3.75 (1.4)	0.051 (n.s.)	Kein Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus Patientensicht, UW-QoL, Frage Nr. 15	3.36 (1.0)	4.25 (0.8)	0.036*	RCT
Allgemeine Lebensqualität aus Patientensicht UW-QoL, Frage Nr. 16	3.41 (1.1)	3.75 (0.8)	0.403 (n.s.)	Kein Unterschied
<i>ICF Summary score</i>	59.3 (19.5)	79.9 (43,3)	0,032*	RCT

Tabelle 3 Vergleich der globalen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität zwischen zwei Therapieoptionen (*T-Test*)

n.s. nicht signifikant ($p > 0.05$)

* Signifikant mit $p < 0.05$

SD Standard Deviation, Standardabweichung

III.2.2 Der Einfluss der Therapieart im Hinblick auf detaillierte Aspekte der Funktionsfähigkeit

Um den Funktionserhalt bei Patienten mit fortgeschrittenen KHT detailliert untersuchen zu können, beurteilte das interdisziplinäre Team alle 112 Kategorien aus dem umfassenden ICF-KHT. Es wurden 93 ICF-Kategorien aus den Bereichen *Körperstrukturen*, *Körperfunktionen* sowie *Partizipation und Teilhabe* sowie 19 ICF-Kategorien aus dem Bereich der *Umweltfaktoren* getestet, um den Einfluss der Erkrankung auf die Funktionsfähigkeit im sozialen Umfeld der Patienten zu berücksichtigen.

Mit Hilfe eines kumulativen *Logit Models* wurden die ICF-Kategorien identifiziert, in denen bei einer Therapieform signifikant mehr Probleme auftraten als bei der Vergleichsgruppe. Insgesamt waren solche signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Therapie nur bei 21 von 112 ICF-Kategorien (18%) darstellbar.

Die 21 ICF-Kategorien, für die signifikante Unterschiede im Funktionserhalt zwischen den beiden Gruppen festgestellt wurden, werden in den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Bei der MVFF-Gruppe stellten sich nur drei Kategorien heraus, die dieser Patientengruppe signifikant mehr Probleme als der RCT-Gruppe bereiteten.

Die drei Kategorien zählten zu den *Körperstrukturen*:

s420 Struktur des Immunsystems (hier vor allem Lymphknoten), *s7101 Gesichtsknochen* und *s810 Struktur der Hautregionen*. In den ICF-Kompartimenten *Körperfunktionen*, *Aktivität und Teilhabe* sowie bei den *Umweltfaktoren* wurden keine Kategorien identifiziert, in denen die MVFF-Patienten mehr Probleme hatten als die Patienten mit primärer Radio- und Chemotherapie (Tabelle 4).

ICF-Kategorie	Titel	Odds Ratio	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall	Mehr Probleme bei
s420	<i>Struktur des Immunsystems</i>	0,13	0,03	0,52	MVFF
s7101	<i>Gesichtsknochen</i>	0,15	0,03	0,81	MVFF
s810	<i>Strukturen der Hautregion</i>	0,27	0,08	0,85	MVFF

Tabelle 4 Logit Model: Problematischere ICF-Kategorien für die MVFF-Gruppe

Bei den Patienten in der RCT-Gruppe stellten sich 18 ICF-Kategorien dar, die bei dieser Patientengruppe mehr Probleme hervorriefen. In dem ICF-Kompartiment *Körperfunktionen* (b) bereiteten die drei Kategorien *b51050 Orales Schlucken*, *b530 Funktionen der Aufrechterhaltung des Körpergewichts* und *b640 Sexuelle Funktionen* den Patienten mit primärer RCT signifikant mehr Probleme als denen der MVFF-Gruppe.

In sechs ICF-Kategorien, die sich auf die *Aktivität und Teilhabe* (d) des Patienten in bestimmten Lebenssituationen beziehen, ergaben sich ebenfalls signifikant größere Einschränkungen bei der RCT-Gruppe.

Diese Patientengruppe hatte größere Probleme als die MVFF-Gruppe in den Kategorien *d240 Mit Stress und anderen psychischen Anforderungen umgehen*, *d360 Kommunikationsgeräte und -techniken benutzen*, *d750 Informelle soziale Beziehungen* sowie *d760 Familienbeziehungen*, *d845 Eine Arbeit erhalten, behalten und beenden* und *d870 Wirtschaftliche Eigenständigkeit*.

Neun verschiedene Aspekte aus dem Kompartiment der *Umweltfaktoren* (e), die sich auf das materielle und soziale Umfeld beziehen, zeigten sich für Patienten mit primärer RCT als signifikant relevanter als für die MVFF-Gruppe. Zu diesen Aspekten zählten *e115 Produkte und Technologien zum persönlichen Gebrauch im täglichen Leben* und *e125 Produkte und Technologien zur Kommunikation*, *e165 Vermögenswerte*, *e340 Persönliche Hilfs- und Pflegepersonen* sowie Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze bezogen auf die soziale

Sicherheit, die allgemeine soziale Unterstützung, das Gesundheitswesen, das Bildungs- und Ausbildungswesen und das Arbeits- und Beschäftigungswesen (*e570- e590*).

Für die RCT-Gruppe besaßen die formellen sowie familiären Beziehungen, die Finanzsituation und das Vermögen, das Gesundheits- und Beschäftigungswesen und die Arbeitspolitik eine besonders hohe Relevanz (Tabelle 5).

ICF-Kategorie	Titel	Odds Ratio	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall	Mehr Probleme bei
b51050	<i>Orales Schlucken</i>	2,99	1,06	8,42	RCT
b530	<i>Funktionen der Aufrechterhaltung des Körpergewichts</i>	10,24	3,02	34,71	RCT
b640	<i>Sexuelle Funktionen</i>	4,728	1,12	19,91	RCT
d240	<i>Mit Stress und anderen psychischen Anforderungen umgehen</i>	3,13	1,08	9,04	RCT
d360	<i>Kommunikationsgeräte und -techniken benutzen</i>	5,47	1,28	23,41	RCT
d750	<i>Informelle soziale Beziehungen</i>	3,52	1,11	11,16	RCT
d760	<i>Familienbeziehungen</i>	5,47	1,27	23,59	RCT
d845	<i>Eine Arbeit erhalten, behalten und beenden</i>	8,01	1,54	41,73	RCT
d870	<i>Wirtschaftliche Eigenständigkeit</i>	5,69	1,63	19,83	RCT
e115	<i>Produkte und Technologien zum persönlichen Gebrauch im täglichen Leben</i>	11,68	2,26	60,35	RCT
e125	<i>Produkte und Technologien zur Kommunikation</i>	10,56	2,01	55,46	RCT
e165	<i>Vermögenswerte</i>	6,47	1,84	22,83	RCT
e340	<i>Persönliche Hilfs- und Pflegepersonen</i>	5,83	1,55	21,92	RCT
e570	<i>Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze der sozialen Sicherheit</i>	3,63	1,12	11,84	RCT
e575	<i>Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze der allgemeinen sozialen Unterstützung</i>	9,45	1,77	50,51	RCT
e580	<i>Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Gesundheitswesens</i>	4,30	1,43	12,79	RCT
e585	<i>Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Bildungs- und Ausbildungswesens</i>	6,02	1,11	32,80	RCT
e590	<i>Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Arbeits- und Beschäftigungswesens</i>	7,73	1,79	33,39	RCT

Tabelle 5 Logit Model: Problematischere ICF-Kategorien für die RCT-Gruppe

III.2.3 Bestimmung der Rangfolge (Ranking) einzelner Aspekte für die Patienten

Die persönliche Priorisierung einzelner, für die Patienten wichtiger Aspekte war Teil des UW-QoLs (UW-QoL 13) aus dem CRF-P. Aus zwölf Aspekten wurden die Patienten gebeten, die drei auszuwählen, die für sie in den letzten sieben Tagen am wichtigsten waren. Der UW-QoL wurde von 166 der 267 Patienten ausgefüllt. Von den Patienten, die chirurgisch rekonstruiert wurden, füllten 24 von 27 (89%) den Fragebogen aus, von den Patienten mit Radio- und Chemotherapie machten dies acht von 22 (36%). Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 2-4 für das gesamte Patientenkollektiv, die MVFF-Gruppe und die RCT-Gruppe, dargestellt.

Die Aspekte ‚Sprache‘, ‚Schlucken‘, ‚Stimmung‘ und ‚Erscheinung‘ waren beim gesamten Patientenkollektiv von größter Bedeutung. Der Aspekt ‚Schlucken‘ war für alle Patienten, die MVFF- und die RCT-Gruppe unter den ersten drei wichtigen Platzierungen.

„Schulter“ war bei allen drei eben genannten Vergleichsgruppen auf den letzten Positionen.

Für die MVFF-Gruppe waren die drei wichtigsten Aspekte in der vergangenen Woche ‚Schlucken‘, ‚Speichel‘, ‚Aktivität‘. Die Aspekte ‚Schulter‘ und ‚Erholung‘ waren bei dieser Patientengruppe an letzter Stelle (Abbildung 3).

Für die RCT-Gruppe waren ‚Stimmung‘, ‚Schmerz‘ und ‚Schlucken‘ von höchster Priorität.

Die Aspekte ‚Schulter‘ und ‚Geschmack‘ erschienen gar nicht (Abbildung 4).

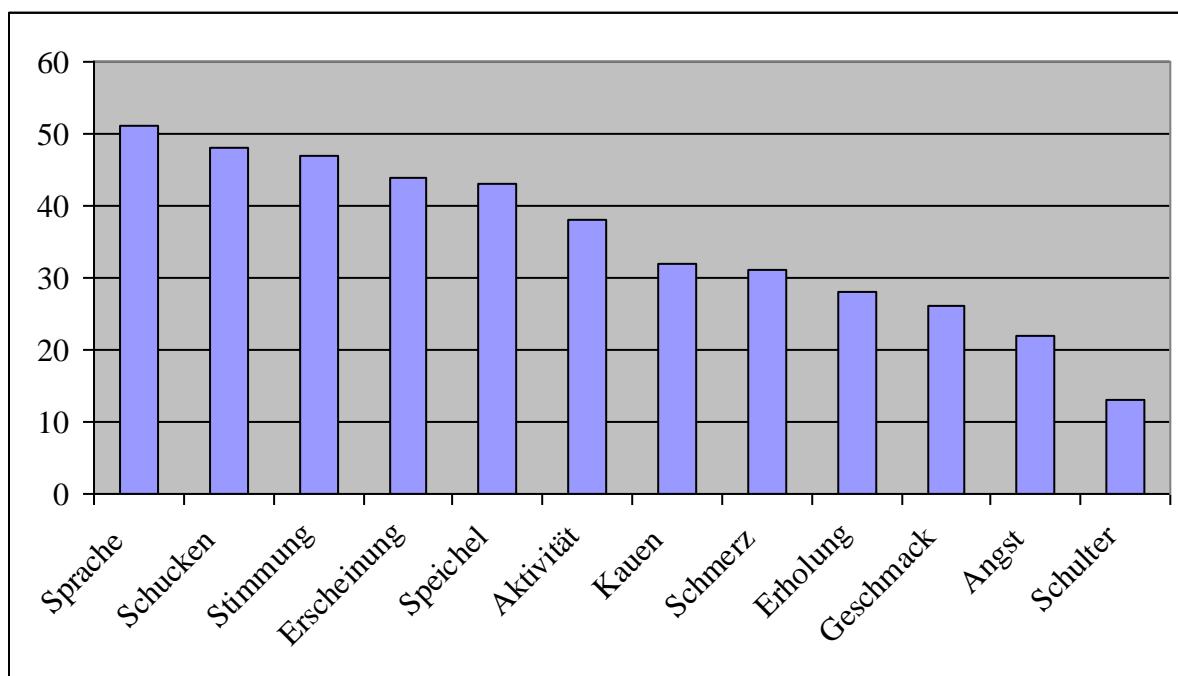


Abbildung 2 Ranking des UW-QoLs 13 nach Priorisierung des gesamten Patientenkollektivs

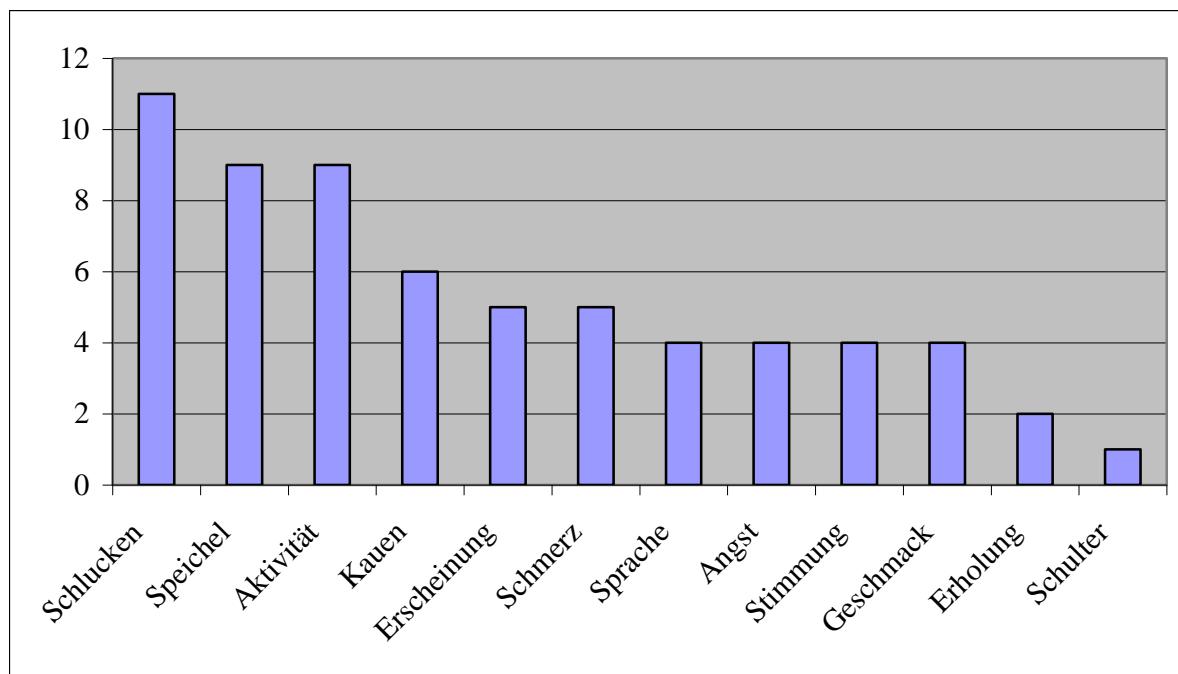


Abbildung 3 Ranking des UW-QoLs 13 nach Priorisierung der MVFF-Gruppe

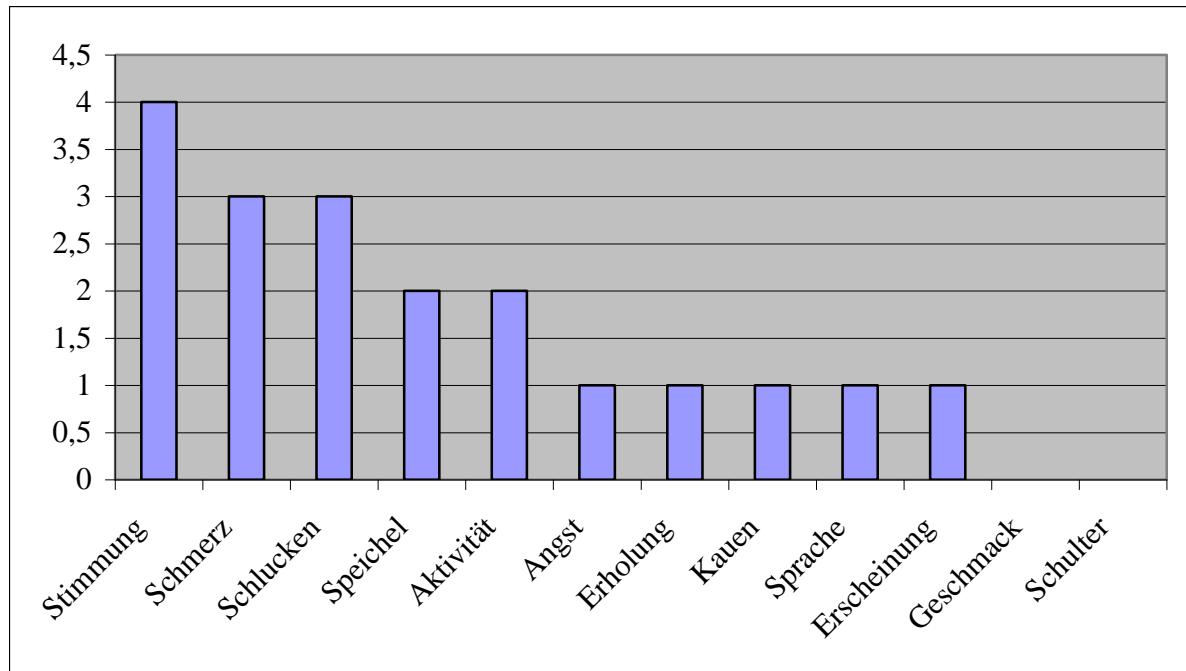


Abbildung 4 Ranking des UW-QoLs 13 nach Priorisierung der RCT-Gruppe

IV Diskussion

Überlebensraten sind wesentliche Parameter zum Vergleich von Therapieoptionen in der Kopf- und Hals-Onkologie. Darüber hinaus hat sich in den vergangenen Jahren ein weiterer Studienendpunkt etabliert: Funktionserhalt nach Therapie.

ICF Core Sets für KHT (ICF-KHT) wurden entwickelt, um erstmals international und vor allem interdisziplinär Einigung darüber zu erreichen, welche Kriterien den Funktionserhalt bei KHT ausmachen [Tschiesner 2010a]. Die ICF-KHT wurden in verschiedenen Analysen validiert [Becker 2010, Tschiesner 2011, Tschiesner 2012, Leib 2012].

Ziel dieser Arbeit ist es, nun auf Basis der ICF-KHT das funktionelle Ergebnis nach zwei verschiedenen Therapieoptionen (MVFF versus RCT) bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien umfassend zu vergleichen.

Mit dieser Gegenüberstellung kann gezeigt werden, dass auch prinzipiell sehr unterschiedliche Therapieformen unter Anwendung der ICF-KHT verglichen und nach klinisch relevanten Aspekten untersucht werden können.

Dazu wurden zwei homogene Patientengruppen gegenübergestellt, die sich in keinem anderen gemessenen Parameter (Alter, Zeitpunkt nach Therapieabschluss, Geschlecht, Tumorhistologie, Tumorlokalisation, Tumorstaging, Rezidivquote) unterschieden, außer in ihrem Therapieverfahren.

Erwartungsgemäß zeigten sich die beiden ausgewählten Patientengruppen mit fortgeschrittenen Tumoren deutlich eingeschränkter als Patienten aus dem gesamten Patientenkollektiv der multizentrischen Validierungsstudie, das zu mehr als einem Drittel auch frühe Tumorstadien enthielt. Beide untersuchten Therapieformen bei fortgeschrittenen Tumoren zeigen untereinander nur bei wenigen Kategorien einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den späteren Funktionserhalt (< 20% der ICF -Kategorien) und können deshalb im Wesentlichen als gleichwertig betrachtet werden.

Im Rahmen dieser relativ wenigen Unterschiede zeigte sich dennoch eine leichte Präferenz für das chirurgische Verfahren. Sowohl bei den Fragen zur globalen Beurteilung von Gesundheitszustand und Lebensqualität als auch bei detaillierter Betrachtung der Funktionsfähigkeit nach ICF-Kategorien konnten Unterschiede spezifiziert werden, die eine leichte Präferenz für das chirurgische Vorgehen zeigen.

Für die chirurgische MVFF-Gruppe stellten sich Defizite in nur drei Kategorien aus dem ICF-Kompartiment *Körperstrukturen* heraus, die anatomische Defekte in Lymphknotenstationen sowie Gesichtsknochen und Hautregionen betreffen. Diese Strukturen liegen im Operationsgebiet und es ist offensichtlich, dass im Rahmen einer *Neck dissection* Lymphknotenstationen entfernt werden [Hessel 2010]. Anteile von Gesichtsknochen müssen wegen des Tumorbefalls oder um den Sicherheitsabstand einzuhalten mit reseziert werden [Bogdanov-Berezovsky 2008]. Ebenso wird die Haut im Operationsgebiet des Tumors und an der Entnahmestelle des Hautlappentransplantates geschädigt.

Auffallend daran ist jedoch, dass die mit der Operation verbundenen anatomischen Defekte der *Körperstrukturen* (wie Lymphknoten, Gesichtsknochen und Hautregion) sich nicht in funktionellen Defiziten widerspiegeln; d.h. die Patienten zeigen keine signifikant höheren Beeinträchtigungen gegenüber der Vergleichsgruppe in den jeweils abhängigen Körperfunktionen: *b435 Funktionen des Immunsystems*, *b710 Funktionen der Gelenkbeweglichkeit* oder *b820 Heilfunktion der Haut*. Es ergaben sich aus dem *Logit Model* keine Kategorien aus dem Bereich der *Körperfunktionen*, die für die Patienten mit MVFF signifikant problematischer waren. Das Gleiche gilt für Kategorien aus den Bereichen *Aktivität und Teilhabe* sowie *Umweltfaktoren*.

Mit Paaranalysen verglichen El-Deiry et al. eine ähnliche Fragestellung. Ihre Studie zeigte, dass viele der getesteten Kategorien wie Essen, Sprache und soziale Störungen sich bei beiden

Gruppen nicht signifikant unterschieden und bestätigt damit die prinzipielle Gleichwertigkeit der beiden Therapieverfahren in Bezug auf die spätere Funktionsfähigkeit [El-Deiry 2005].

Insgesamt können in der vorliegenden Arbeit durch Anwendung der ICF-KHT die verschiedenen Aspekte von Funktionserhalt deutlich differenzierter betrachtet werden.

In Bezug auf die postoperativen kosmetischen Resultate von MVFF-Patienten zeigte die Studie von Elliott et al., dass die Patienten sehr zufrieden mit ihrem postoperativen Aussehen waren [Elliott 2011].

In der vorliegenden Studie konnten 18 Kategorien identifiziert werden, die für die RCT-Gruppe problematischer waren:

Nach einer primären Radio- und Chemotherapie treten häufig unerwünschte Nebeneffekte wie Dysphagie (Schluckstörung), Xerostomie (Mundtrockenheit) und Gewebsfibrosen (Vermehrung von Bindegewebe) auf, welche sich unter anderem negativ auf Schlucken, Stimme, Sprache und Lautbildung auswirken können [Lazarus 2009, Thomas 2009].

Akut toxische Nebeneffekte der RCT sind Mukositis, Appetitlosigkeit und Übelkeit, die eine orale Ernährung vorübergehend unmöglich werden lassen [Oates 2007, Dechaphunkul 2011].

Um eine starke Unterernährung der Patienten zu vermeiden ist eine Ernährung über eine Sonde mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) in der Regel notwendig [Oates 2007, Salas 2009, Morton 2009].

Mehrere Studien beschreiben langfristige Schluckbeschwerden nach der RCT, die häufig Folgen einer Fibrose sind [Oates 2007, Langendijk 2009, Morton 2009].

Diese Aspekte werden dadurch widergespiegelt, dass sich die ICF-Kategorien *b51050 Orales Schlucken*, *b530 Funktionen der Aufrechterhaltung des Körpergewichts* und *e115 Produkte und Technologien zum persönlichen Gebrauch im täglichen Leben* (z.B. PEG) als signifikant

problematischer bei der RCT-Gruppe darstellten.

Die Kategorien *e125 Produkte und Technologien zur Kommunikation* und *d360 Kommunikationsgeräte und -techniken benutzen*, betreffen auch den Gebrauch des Telefons. Sie waren für die Patienten nach RCT signifikant problematischer, was sich möglicherweise auf Probleme bei der Stimmbildung und Artikulation zurückführen lässt. Beeinträchtigungen von Stimme und (Aus-)Sprache können zwar im persönlichen Gespräch durch Mimik und Gestik ausgeglichen werden – beim Telefonieren ist dies jedoch nicht möglich. Eine differenzierte Betrachtung von Stimme und Sprache ist besonders bei der Beurteilung von Larynxkarzinompatienten relevant. Diese Tumorlokalisierung, das Larynxkarzinom, war jedoch nicht Teil des hier ausgewerteten Patientenkollektivs.

Während und nach einer Radio- und Chemotherapie leiden viele Patienten unter Abgeschlagenheit und Müdigkeit sowie Problemen bei der Nahrungsaufnahme und dem damit einhergehenden Gewichtsverlust. Ein Fernbleiben vom Arbeitsplatz mit dadurch verbundenen finanziellen Schwierigkeiten kann die Folge sein [Oates 2007].

Die Kategorien *d845 Eine Arbeit erhalten, behalten und beenden* sowie *d870 Wirtschaftliche Eigenständigkeit*, die sich in unserer Studie als signifikant problematischer für die Patienten nach RCT erwiesen, spiegeln die von Oates et al. beschriebene Situation wider [Oates 2007]. Tumorbezogene Abgeschlagenheit und ein erhöhter Bedarf an Pflegepersonal und Medikamenten stellen eine zusätzliche finanzielle Hürde mit weitreichenden Konsequenzen für ihren Lebensstandard dar [Fojo 2009].

Dieser Aspekt spiegelt sich in den Kategorien *e340 Persönliche Hilfs- und Pflegepersonen*, *e165 Vermögenswerte* und den verschiedenen staatlichen Diensten zur sozialen Unterstützung und Sicherheit sowie in den Diensten des Gesundheits-, Bildungs- und Arbeitswesens (*e570-e590*) wider, die für Patienten mit bösartigen Kopf- und Hals-Tumoren nach RCT signifikant wichtiger waren als bei der Vergleichsgruppe.

Für viele Patienten ist es ein psychologisch und finanziell wichtiger Aspekt, nach der Krebstherapie wieder zur Arbeit zurückzukehren, da dadurch eine gewisse Normalität für sie gewahrt wird [Hsueh-Erh 2008]. Oates et al. berichteten von einer substantiellen, langfristigen Verschlechterung einiger Funktionen des Oropharynx nach Radio- und Chemotherapie (Probleme mit den Zähnen, Trismus/Kieferklemme, trockener Mund, Schlucken und damit in der Öffentlichkeit zu Essen) mit einem signifikanten Effekt auf den allgemeinen Gesundheitszustand und einer nur langsam verlaufenden Erholung der Patienten [Oates 2007].

An den Daten wird ebenso erkennbar, dass die Kategorien *d760 Familienbeziehung* und *d240 Mit Stress und anderen psychischen Anforderungen umgehen* signifikant problematischer für die Patienten mit RCT waren als für ihre Vergleichsgruppe.

Die Patienten der MVFF-Gruppe haben in der Regel einmalig eine große Operation, der eine intensive medizinische Betreuung von wenigen Tagen folgt. Die Funktionsfähigkeit verbessert sich in den darauf folgenden Wochen und ist nach sechs bis zwölf Monaten nahezu wiederhergestellt [Villaret 2008, Vaughan 2009]. Die Tumorbehandlung mit RCT hingegen dauert mehrere Wochen und einige Spätkomplikationen, z.B. Mundtrockenheit, Zahnschäden oder Stenosen im Pharynxschlauch, können protrahiert auftreten und lange persistieren [Oates 2007, Chen 2010a]. Die mehrwöchige Dauer einer Radio- und Chemotherapie und die bereits erwähnten Nebeneffekte der Therapie stellen für den Patienten sowie auch für die Angehörigen eine große psychische Belastung dar [Chaukar 2009].

Depressionen und Rückzug aus dem gewohnten sozialen Umfeld können Folgen der unerwünschten Nebenerscheinungen einer RCT sein [Chaukar 2009], was sich in der Kategorie *d750 Informelle soziale Beziehungen* widerspiegeln könnte, welche für Patienten mit RCT problematischer war als für die Vergleichsgruppe.

El-Deiry et al. berichteten, dass sich manche Patienten aus Angst vor einer Operation und möglichen postoperativen Komplikationen für eine nicht-operative Behandlung entschieden haben, in der Hoffnung auf geringere Spätfolgen. Die Autoren folgern nun, dass ein Grund für die vermehrt auftretenden Depressionen besonders bei Patienten während und nach einer RCT sein könnte, dass diese Hoffnungen der Patienten durch die für sie unerwartet lang andauernden Spätfolgen (z.B. PEG) unerfüllt blieben [El-Deiry 2005].

Weitere Zusammenhänge zwischen einer depressiven Stimmungslage und der Abgeschlagenheit und Unterernährung, unter denen Patienten mit RCT leiden, sind noch nicht hinreichend geklärt und sollten noch genauer untersucht werden, wie auch Chaukar et al. betonen [Chaukar 2009].

Basierend auf dem UW-QoL-Fragebogen wurden die Patienten dazu angehalten, aus zwölf Aspekten die drei Aspekte herauszusuchen, die für sie am Wichtigsten waren.

Verglichen wurden das gesamte Patientenkollektiv aus allen Studienzentren, in denen alle Tumorstadien vertreten waren, mit den Patientenkollektiven aus der vorliegenden Arbeit, die sich ausschließlich auf fortgeschrittene Tumoren bezog.

Die Kategorie ‚Erscheinung‘ war bei dem allgemeinen Patientenkollektiv in der individuellen Priorisierung unter den drei wichtigsten Kategorien.

Autoren beschrieben die Wichtigkeit des äußeren Erscheinungsbildes für operierte Patienten mit Kopf- und Hals-Tumoren. Katre et al. berichteten, dass ein Viertel dieser operierten Patienten sich bedrängt fühlte, wenn Bemerkungen über ihr Erscheinungsbild gemacht wurden. 23% fühlten sich davon extrem/mäßig gereizt, 18% waren selbst zufrieden, 18% fühlten sich verletzt, 9% zurückgewiesen und 16% mieden soziale Lokalitäten. Jüngere Patienten (< 65 Jahren) befassten sich mit dieser Kategorie tendenziell mehr [Katre 2008].

,Angst' hatte bei den Gruppen mit fortgeschrittenen Tumorstadien eine höhere Priorität als bei dem allgemeinen Patientenkollektiv, was mit einer erhöhten Mortalitätsrate [Reiter 2009], einem gesteigerten Schmerzaufkommen und einer geringeren Lebensqualität bei ausgedehnten Tumoren zu erklären ist [Hammerlid 1999, Infante-Cassio 2009]. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass diese Priorisierungen von Patienten aus der RCT-Gruppe nur unvollständig ausgefüllt wurden, so dass entsprechende Vergleiche an Hand dieser Daten nicht belastbar sind.

Das Patientenkollektiv dieser Multizenterstudie setzte sich aus verschiedenen Ländern weltweit zusammen. Das Patientenkollektiv unterliegt deshalb in einigen Vergleichspunkten gewissen Einschränkungen:

Dies ist zum Beispiel bei der Interpretation der sozialen Verhältnisse sowie des Gesundheits- und Versicherungswesens zu berücksichtigen, da die Politik und das Gesundheitswesen international variieren.

Studien aus den Vereinigten Staaten ergaben, dass Einkommensverhältnisse, Bildungsstandard und Versicherungsstatus entscheidende Unterschiede im Hinblick auf die Überlebensraten oder die Lebensqualität zeigten [Halpern 2008, Chen 2007, Chaukar 2009].

Bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit lag der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen Abschluss der Tumorbehandlung und Datenerhebung bei ungefähr zwei Jahren. Viele unerwünschte Nebeneffekte, besonders die der Radiotherapie, treten verstärkt nach der Therapie auf und verschlechtern sich mit der Zeit, wie z.B. Strahlenkaries, zäher Speichelfluss, Xerostomie und Trismus. Aus diesen Gründen erscheint eine Beobachtung der Patienten über einen längeren Zeitraum (fünf bis zehn Jahre) sinnvoll [Nordgren 2008]. Eine Re-Evaluation der Patienten in voraussichtlich zwei bis drei Jahren ist deshalb geplant.

V Schlussfolgerung

Die ICF bietet mit ihrem bio-psycho-sozialen Modell einen vielseitigen Katalog mit allen notwendigen Aspekten, die für Patienten mit KHT in der Rehabilitation von Bedeutung sind.

Auf Basis der ICF-KHT konnte der Funktionserhalt von Patienten mit fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren systematisch verglichen werden in Abhängigkeit von zwei etablierten, aber grundsätzlich verschiedenen Therapieoptionen: Chirurgische Tumorentfernung und Defektrekonstruktion mit freien Lappentransplantaten und adjuvanter Bestrahlung mit bis zu 63 Gy gegenüber primärer Radiochemotherapie mit Bestrahlungsintensitäten von bis zu 74 Gy.

Beide Therapieformen scheinen für die Behandlung von fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren aus funktioneller Sicht geeignet zu sein. Sowohl bei der globalen Beurteilung von Gesundheitszustand und Lebensqualität als auch bei der differenzierten Betrachtung von 112 Einzelaspekten gemäß der ICF zeigt sich jedoch eine gewisse funktionelle Präferenz für das chirurgische Vorgehen mit adjuvanter Bestrahlung.

Der Einfluss von unterschiedlichen Therapieformen auf das soziale und ökonomische Umfeld von Krebspatienten sollte weiter erforscht werden.

VI Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es den Funktionserhalt bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren (KHT) auf Basis des bio-psycho-sozialen Modells der Internationalen Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) umfassend zu beurteilen. Verglichen werden zwei verschiedene Therapieoptionen bei Patienten mit fortgeschrittenen KHT: Chirurgische Tumorresektion mit Rekonstruktion durch Lappentransplantate und adjuvanter Radiotherapie (MVFF) gegenüber einer primären Radio- und Chemotherapie ohne chirurgische Tumorentfernung (RCT).

Analysen: Das *ICF Core Set* für KHT, der UW-QoL und EORTC-QLQ (-c30 und -H&N35) wurden als Messinstrumente verwendet. Deskriptive Statistik, T-Tests und Regressionsanalysen (*Odds Ratio*) in einem kumulativen *Logit Model* wurden durchgeführt.

Ergebnis: Die Anzahl der Patienten mit MVFF betrug n = 27, mit RCT n = 22. Bei der globalen Beurteilung des Gesundheitszustands stellte sich eine gewisse Präferenz für die chirurgische Vergleichsgruppe dar. In der differenzierten Beobachtung zeigten die meisten ICF-Kategorien (81/93, 87%) keinen signifikanten Unterschied. Bei den verbliebenen zwölf ICF-Kategorien ließ sich in drei Fällen eine größere Einschränkung für die chirurgische Gruppe erkennen, während sich in neun Fällen (n = 3 aus den Bereichen *Körperfunktionen*, n = 6 aus *Aktivität und Teilhabe*) größere Beeinträchtigungen für die RCT-Gruppe darstellten. Darüber hinaus erwiesen sich neun *Umweltfaktoren* relevanter für die RCT-Gruppe.

Diskussion: Beide Therapieoptionen erscheinen vom Standpunkt des Funktionserhaltes aus angemessen zur Behandlung bei fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren.

Schlussfolgerung: Der Einfluss von verschiedenen Behandlungsmethoden auf das soziale und ökonomische Umfeld von Krebspatienten sollte noch weiter erforscht werden.

Die ICF bietet mit ihrem bio-psycho-sozialen Modell einen vielseitigen Katalog mit allen Aspekten, die für Patienten mit KHT in der Rehabilitation von Bedeutung sind.

VII Literaturverzeichnis

- Becker S, Kirchberger I, Cieza A, Berghaus A, Harréus U, Reichel O, Tschiesner U.
Content validation of the Comprehensive ICF Core Set for Head and Neck Cancer (HNC): the perspective of psychologists. Psychooncology. 2010;19:594-605

- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M.
Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350(19):1945-52

- Betz CS, Zhorzel S, Schachenmayr H, Stepp H, Havel M, Siedek V, Leunig A, Matthias C, Hopper C, Harréus U. *Endoscopic measurements of free-flap perfusion in the head and neck region using red-excited Indocyanine Green: preliminary results.* J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009;62:1602-1608

- Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Brédart A, Söderholm AL, Arraras JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S. *A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H & N35) in head and neck patients.* EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer. 2000;36:1796–1807

- Bland JM, Altman DG. *The odds ratio.* British Medical Journal. 2000;320:1468

- Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. *Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites.* Int J Cancer. 2011;129(3):733-41

- Bogdanov-Berezovsky A, Rosenberg L, Cagniano E, Silberstein E. *The role of frozen section histological analysis in the treatment of head and neck skin basal and squamous cell carcinomas.* Isr Med Assoc J. 2008;10:344-345

- Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers ML, de Bree R, Aaronson NK, Leemans CR. *Quality of life and functional status in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: pretreatment values of a prospective study.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264:651-657

- Boscolo-Rizzo P, Muzzi E, Trabalzini F, Gava A, Stellin M, Da Mosto MC. *Functional organ preservation after chemoradiotherapy in elderly patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma.* Eur Arch Otolaryngol. 2011;268(9):1349-55

- Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E, Casanova C, Vallicioni J, Demand F, Mahdyoun P, Peyrade F, Follana P, Bensadoun RJ, Benezery K, Thariat J, Marcy PY, Sudaka A, Dassonville O. *Free-flap head and neck reconstruction and quality of life: a 2-year prospective study.* Laryngoscope. 2008;118:874-880

- Brach M, Cieza A, Stucki G, Füssl M, Cole A, Ellerin B, Fialka-Moser V, Kostanjsek N, Melvin J. *ICF Core Sets for breast cancer.* J Rehabil Med. 2004;44:121-127

- Chandu A, Smith AC, Rogers SN. *Health-Related Quality of Life in Oral Cancer: a Review*. J Oral Maxillofac Surg. 2006;64(3):495-502

- Chaukar DA, Walvekar RR, Das AK, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P, Kakade A, D'Cruz AK. *Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross- sectional survey*. Am J Otolaryngol. 2009;30(3):176-180

- Chen AY, Halpern M. *Factors Predictive of Survival in Advanced Laryngeal Cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133(12):1270-1276

- Chen AM, Li BQ, Jennelle RL, Lau DH, Yang CC, Courquin J, Vijayakumar S, Purdy JA. *Late esophageal toxicity after radiation therapy for head and neck cancer*. Head Neck. 2010a;32(2):178-83

- Chen SC, Lai YH, Liao CT, Lin CC, Chang JT. *Changes of symptoms and depression in oral cavity cancer patients receiving radiation therapy*. Oral Oncol. 2010b;46(7):509-13

- Cieza A, Stucki A, Geyh S, Berteau M, Quittan M. *ICF Core set for chronic ischemic heart disease*. J Rehab Med Suppl. 2004;44:94-99

- Cieza A, Hilfiker R, Boonen A, Chatterji S, Kostanjsek N, Ustün BT, Stucki G. *Items from patient-oriented instruments can be integrated into interval scales to operationalize categories of the International Classification of Functioning, Disability and Health*. J Clin Epidemiol. 2009;62(9):912-921

- Coenen M, Cieza A, Stamm TA, Amann E, Kollerits B, Stucki G. *Validation of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set for rheumatoid arthritis from the patient perspective using focus groups*. Arthritis Res Ther. 2006;8(4):R84

- Cohen EE, Baru J, Huo D, Haraf DJ, Crowley M, Witt ME, Blair EA, Weichselbaum RR, Rosen F, Vokes EE, Stenson K. *Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy*. Head Neck. 2009;31(8):1013-1021

- Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, Gay EG, Langer CJ. *National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update*. Head Neck. 2009;31(6):748-758

- Dechaphunkul T, Pruegsanusak K, Sangthawan D, Sunpaweravong P. *Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin followed by carboplatin and 5-fluorouracil in locally advanced nasopharyngeal carcinoma*. Head Neck Oncol. 2011;3:30

- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI (Hrsg). *ICF Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit*. 2005 (Oktober), S.23. Abbildung 1 *Wechselwirkungen zwischen den Komponenten der ICF*
der ICF wurde abgedruckt mit freundlicher Erlaubnis der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Alle Rechte liegen bei der WHO.

- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10-WHO Version 2011*. 10. Revision. Version 2011
- de Vincente JC, de Villalaín L, Torre A, Peña I. *Microvascular Free Tissue Transfer for Tongue Reconstruction After Hemiglossectomy: A Functional Assessment of Radial Forearm Versus Anterolateral Thigh Flap*. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(11):2270-2275
- El-Deiry M, Funk GF, Nalwa S, Karnell LH, Smith RB, Buatti JM, Hoffman HT, Clamon GH, Graham SM, Trask DK, Dornfeld KJ, Min Yao M. *Long-term Quality of Life for Surgical and Nonsurgical Treatment of Head and Neck Cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131(10):879-885
- Elliott RM, Weinstein GS, Low DW, Wu LC. *Reconstruction of complex total parotidectomy defects using the free anterolateral thighflap: a classification system and algorithm*. Ann Plast Surg. 2011;66(5):429-437
- Fan KH, Wang HM, Kang CJ, Lee LY, Huang SF, Lin CY, Chen EY, Chen IH, Liao CT, Chang JT. *Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple risk factors results in higher recurrence rates*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;15;77(4):1024-9
- Fojo T, Grady C. *How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question*. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1044–1048

- Geyh S, Cieza A, Schouten J, Dickson H, Frommelt P, Omar Z, Kostanjsek N, Ring H, Stucki G. *ICF Core Sets for stroke*. J Rehabil Med. 2004;44:135-141

- Givens DJ, Karnell LH, Gupta AK, Clamon GH, Pagedar NA, Chang KE, Van Daele DJ, Funk GF. *Adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(12):1209-17

- Goh J, Lim K. *Imaging of nasopharyngeal carcinoma*. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(9):809-816

- Gourin CG, Johnson JT. *Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue*. Head Neck. 2001;23(8):653-60

- Grande GE, Farquhar MC, Barclay SI, Todd CJ. *Quality of life measures (EORTC QLQ-C30 and SF-36) as predictors of survival in palliative colorectal and lung cancer patients*. Palliat Support Care. 2009;7(3):289-297

- Gutenbrunner C, Cieza A, Stucki G. *Die Internationale Klassifikation der Funktionen, Behinderung und Gesundheit (ICF) in der Rehabilitation von Patienten mit chronischer Polyarthritid*. Akt Rheumatol. 2004;29:239-247

- Haddad RI, Shin DM. *Recent advances in head and neck cancer*. N Engl J Med. 2008;359:1143-1154

- Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, Schrag NM, Bian J, Chen AY. *Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: a retrospective analysis.* Lancet Oncol. 2008;9(3):222-231

- Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, Bjordal K, Biörklund A, Evensen J, Boysen M, Jannert M, Kaasa S, Sullivan M, Westin T. *A prospective multicentre study in Sweden and Norway of mental distress and psychiatric morbidity in head and neck cancer patients.* Br J Cancer. 1999;80(5-6):766-774

- Harréus U, Iro H. *Rekonstruktive Chirurgie in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.* Journal Onkologie. 2010:4

- Hessel A.C, Moreno MA, Hanna EY, Roberts DB, Lewin JS, El- Naggar AK, Rosenthal DI, Weber RS. *Compliance With Quality Assurance Measures in Patients Treated for Early Oral Tongue Cancer.* Cancer. 2010;116:3408-3416

- Hieblinger R, Coenen M, Stucki G, Winkelmann A, Cieza A. *Validation of the International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for chronic widespread pain from the perspective of fibromyalgia patients.* Arthritis Res Ther. 2009;11(3):R67

- Hommez GM, De Meerleer GO, De Neve WJ, De Moor RJ. *Effect of radiation dose on the prevalence of apical periodontitis-a dosimetric analysis.* Clin Oral Investig. 2012;16(6):1543-7

- Hsueh-Erh L. *Changes of satisfaction with appearance and working status for head and neck tumour patients.* Journal of Clinical Nursing. 2008;17:1930-1938
- Infante-Cossio P, Torres-Carranza E, Cayuela A, Hens-Aumente E, Pastor-Gaitan P, Gutierrez-Perez JL. *Impact of treatment on quality of life for oral and oropharyngeal carcinoma.* Int J Oral Maxillofac Surg. 2009;38(10):1052-1058
- Joo YH, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim MS. *Factors influencing the outcomes of primary surgery with postoperative radiotherapy for pN2 oropharyngeal squamous cell carcinoma.* Oral Oncol. 2012;48(1):90-4
- Katre C, Johnson IA, Humphris GM, Lowe D, Rogers SN. *Assessment of problems with appearance, following surgery for oral and oropharyngeal cancer using the University of Washington appearance domain and the Derriford appearance scale.* Oral Oncol. 2008;44:927-934
- Kleinsasser N, Sassen A, Semmler M, Staudenmaier R, Harréus U, Richter E. *Does nicotine add to the carcinogenic strain of tobacco smoke?* HNO. 2006;54(5):369-372,374-375
- Kokemueller H, Rana M, Rublack J, Eckardt A, Tavassol F, Schumann P, Lindhorst D, Ruecker M, Gellrich NC. *The Hannover experience: surgical treatment of tongue cancer - a clinical retrospective evaluation over a 30 years period.* Head Neck Oncol. 2011;3:27
- Kwon S. *Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer.* J Gastric Cancer. 2011;11(2):78–85

- Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DH, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Slotman BJ. *A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer*. Radiother Oncol. 2009;90:189-195

- Laugsand EA, Sprangers MA, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. *Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study*. Health Qual Life Outcomes. 2010;21;8:104

- Lazarus CL. *Effects of chemoradiotherapy on voice and swallowing*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;17:172-178

- Leib A, Cieza A, Tschiesner U. *Perspective of physicians within a multidisciplinary team: Content validation of the comprehensive ICF core set for head and neck cancer*. Head Neck. 2012;34(7):956-66

- Meyer F, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F, Tétu B, Bairati I. *Health-related quality of life as a survival predictor for patients with localized head and neck cancer treated with radiation therapy*. J Clin Oncol. 2009;27:2970-2976

- Mochizuki Y, Matsushima E, Omura K. *Perioperative assessment of psychological state and quality of life of head and neck cancer patients undergoing surgery*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009;38(2):151-159

- Moon S, Kim H, Chie E, Kim J, Park C. *Positive impact of radiation dose on disease free survival and locoregional control in postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus.* Dis Esophagus. 2009;22(4):298-304

- Morton RP, Crowder VL, Mawdsley R, Ong E, Izzard M. *Elective gastrostomy, nutritional status and quality of life in advanced head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy.* ANZ J Surg. 2009;79:713-718

- Neuchrist C, Formanek M. *Follow up in head and neck cancer cancer.* Wien Med Wochenschr. 2008;158:273-277

- Nguyen NP, Vos P, Karlsson U, Nguyen P, Dutta S, Lemanski C, Ludin A, Rose S, Nguyen LM, Ward H, Huang S, Sallah S. *Quality of Life following Chemoradiation and Postoperative Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer.* ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2007;69(5):271-276

- Nordgren M, Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Boysen M, Jannert M. *Quality of life in oral carcinoma: a 5-year prospective study.* Head Neck. 2008;30(4):461-470

- Oates JE, Clark JR, Read J, Reeves N, Gao K, Jackson M, Boyer M, O'Brien CJ. *Prospective Evaluation of Quality of Life and Nutrition Before and After Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma.* Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 2007;133:533-540

- Ogama N, Suzuki S, Umehita K, Kobayashi T, Kaneko S, Kato S, Shimizu Y. *Appetite and adverse effects associated with radiation therapy in patients with head and neck cancer*. Eur J Oncol Nurs. 2010;14(1):3-10

- Oskam IM, Verdonck-de Leeuw IM, Aaronson NK, Kuik DJ, de Bree R, Doornaert P, Langendijk JA, Leemans RC. *Quality of life as predictor of survival: a prospective study on patients treated with combined surgery and radiotherapy for advanced oral and oropharyngeal cancer*. Radiother Oncol. 2010;97(2):258-62

- Osman TA, Satti AA, Boe OE, Yang YH, Ibrahim SO, Suleiman AM. *Pattern of malignant tumors registered at a referral oral and maxillofacial hospital in Sudan during 2006 and 2007*. J Cancer Res Ther. 2010;6(4):473-477

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74

- Patel SG., Shah JP. *TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity*. CA Cancer J Clin. 2005;55:242-258

- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J;MACH-NC Collaborative Group. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiother Oncol. 2009;92(1):4-14

- Rauch A, Cieza A, Stucki G. *How to apply the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice?* Eur J Phys Rehabil Med. 2008;44:329-342

- Reiter M, Harréus U, Matthias C, Hölzel D. *Epidemiologie*. In: Mast G (Hrsg). Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; Kopf-Hals-Malignome. (4.Auflage) Tumorzentrum München. 2009:9-17

- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. Berlin. 2010 (7.Ausgabe)

- Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. *The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer*. Head Neck. 1999a;21(5):394-401

- Rogers SN, Fisher SE, Woolgar JA. *A review of quality of life assessment in oral cancer*. Int J Oral Maxillofac Surg. 1999b;28:99-117

- Rogers SN, Gwanne S, Lowe D, Humphris G, Yueh B, Weymuller EA Jr. *The addition of mood and anxiety domains to the University of Washington quality of life scale*. Head Neck. 2002;24(6):521-529

- Rogers SN, Lowe D. *Screening for dysfunction to promote multidisciplinary intervention by using the University of Washington Quality of Life Questionnaire*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(4):369-375

- Rogers SN, Forgie S, Lowe D, Precious L, Haran S, Tschielesner U. *Development of the International Classification of Functioning, Disability and Health as a brief head and neck cancer patient questionnaire*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39(10):975-82

- Ruof J, Cieza A, Wolff B, Angst F, Ergeletzis D, Omar Z, Kostanjsek N, Stucki G. *ICF Core set for Diabetes Mellitus*. J Rehabil Med. 2004;44:100-106
- Salama JK, Seiwert TY, Vokes EE. *Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer*. JCO. 2007;10:4118-4126
- Salas S, Baumstarck-Barrau K, Alfonsi M, Digue L, Bagarry D, Feham N, Bensadoun RJ, Pignon T, Loudon A, Deville JL, Zanaret M, Favre R, Duffaud F, Auquier P. *Impact of prophylactic gastrostomy for unresectable squamous cell head and neck carcinomas treated with radio- chemotherapy on quality of life: Prospective randomized trial*. Radiother Oncol. 2009;93:503-509
- Salvador-Carulla L, Gasca VI. *Defining disability, functioning, autonomy and dependency in person-centered medicine and integrated care*. Int J Integr Care. 2010;29;10 Suppl:e025
- Simon S. *Understanding the Odds Ratio and the Relative Risk*. Journal of Andrology. 2001;22(4):533-536
- Song XM, Yuan Y, Tao ZJ, Wu HM, Yuan H, Wu YN. *Application of lateral arm free flap in oral and maxillofacial reconstruction following tumor surgery*. Med Princ Pract. 2007;16:394-398
- Stucki G, Grimby G. *Applying the ICF in medicine*. J Rehabil Med. 2004;(44 Suppl):5-6.

- Stucki A, Stoll T, Cieza A, Weigl M. *ICF Core Sets for obstructive pulmonary disease.* J Rehabil Med. 2004;44:114-120

- Stucki G, Kostanjsek N, Ustün B, Cieza A. *ICF-based classification and measurement of functioning.* Eur J Phys Rehabil Med. 2008;44(3):315-328

- Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis BA, Steyerberg EW, Tilanus HW, van Lanschot JJ, Wijnhoven BP. *Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer.* Ann Surg Oncol. 2012;19(7):2142-8

- Terrell JE, Nanavati K, Esclamado RM, Bradford CR, Wolf GT. *Health impact of head and neck cancer.* Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;120(6):852-9

- Thomas L, Jones TM, Tandon S, Carding P, Lowe D, Rogers S. *Speech and voice outcomes in oropharyngeal cancer and evaluation of the University of Washington Quality of Life speech domain.* Clin. Otolaryngol. 2009;34:34-42

- Tschiesner U, Cieza A, Rogers SN, Piccirillo J, Funk G, Stucki G, Berghaus A. *Developing core sets for patients with head and neck cancer based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264(10):1215-22

- Tschiesner U, Rogers SN, Harréus U, Berghaus A, Cieza A. *Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification*

of functioning, disability and health: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265:627-637

- Tschiesner U, Rogers SN, Harréus U, Berghaus A, Cieza A. *Comparison of outcome measures in head and neck cancer—Literature review 2000–2006.* Head Neck. 2009a;31(2):251-259
- Tschiesner U, Linseisen E, Coenen M, Rogers S, Harréus U, Berghaus A, Cieza A. *Evaluating sequelae after head and neck cancer from the patient perspective with the help of the International Classification of Functioning, Disability and Health.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009b;266(3):425-436
- Tschiesner U, Linseisen E, Baumann S, Oberhauser C, Stelter K, Berghaus A, Cieza A. *Assessment of functioning in patients with head and neck cancer according to the International classification of Functioning, Disability and Health (ICF) - a multi-centre study.* Laryngoscope. 2009c;119(5):915-923
- Tschiesner U, Rogers S, Dietz A, Yueh B, Cieza A. *Development of ICF Core Sets for head and neck cancer.* Head Neck. 2010a;32(2):210-220
- Tschiesner U, Linseisen E, Becker S, Mast G, Rogers SN, Walvekar RR, Berghaus A, Cieza A. *Content validation of the international classification of functioning, disability and health core sets for head and neck cancer: a multicentre study.* J Otolaryngol Head Neck Surg. 2010b;39(6):674-87

- Tschiesner U, Oberhauser C, Cieza A. *ICF Core Set for head and neck cancer: do the categories discriminate among clinically relevant subgroups of patients?* Int J Rehabil Res. 2011;34(2):121-30

- Tschiesner U, Schuster L, Strieth S, Harréus U. *Functional outcome in patients with advanced head and neck cancer: surgery and reconstruction with free flaps versus primary radiochemotherapy.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012;269(2):629-638

- Ustün TB, Chatterji S, Kostansjek N, Bickenbach J. *WHO's ICF and functional status information in health records.* Health Care Financ Rev. 2003;24(3):77-88

- Ustün B, Chatterji S, Kostanjsek N. *Comments from WHO for the Journal of Rehabilitation Medicine Special Supplement on ICF Core Sets.* J Rehabil Med. 2004;44:7–8

- van der Molen L, van Rossum MA, Ackerstaff AH, Smeele LE, Rasch CR, Hilgers FJ. *Pretreatment organ function in patients with advanced head and neck cancer: clinical outcome measures and patients' views.* BMC Ear Nose Throat Disord. 2009;15;9:10

- Vaughan E.D. *Functional outcomes of free tissue transfer in head and neck cancer reconstruction.* Oral Oncology. 2009;45:421-430

- Villaret AB, Cappiello J, Piazza C, Pedruzzi B, Nicolai P. *Quality of life in patients treated for cancer of the oral cavity requiring reconstruction: a prospective study.* Acta Otorhinolaryngologica Italica. 2008;28:120-125

- Wan Leung S, Lee TF, Chien CY, Chao PJ, Tsai WL, Fang FM. *Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires*. BMC Cancer. 2011;11:128

- Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, Gebski V, Wang AY, Veness MJ. *Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy*. Head Neck. 2012;34(11):1524-8

- Weltgesundheitsorganisation, D.d. (1993)

- Weymuller EA, Yueh B, Deleyiannis FW, Kuntz AL, Alsarraf R, Coltrera MD. *Quality of life in patients with head and neck cancer: lessons learned from 549 prospectively evaluated patients*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126(3):329-35

- Weymuller EA Jr, Bhama P. *Quality of life in head and neck cancer patients*. Expert Rev Anticancer Ther. 2007;7(9):1175-1178

- World Health Organization. *ICF- Internal Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: World Health Organization. 2001

- Zeller JL. *High suicide risk found for patients with head and neck cancer*. JAMA. 2006;11;296(14):1716-7

VIII Anhang

Zu III.2.2: ICF-Kategorien ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Teilgruppen:

Kategorien ohne signifikanten Unterschied aus dem Kompartiment der **Körperfunktionen (b)** waren:

b117 Funktionen der Intelligenz, b126 Funktionen von Temperament und Persönlichkeit, b130 Funktionen der psychischen Energie und des Antriebs, b134 Funktionen des Schlafes, b152 Emotionale Funktionen, b1801 Körperschema, b230 Funktionen des Hörens (Hörsinn), b240 Mit den Hör- und vestibulären Funktionen verbundene Empfindungen, b250 Funktionen des Schmeckens (Geschmackssinn), b255 Funktionen des Riechens (Geruchssinn), b280 Schmerz, b310 Funktionen der Stimme, b320 Artikulationsfunktionen, b435 Funktionen des Immunsystems, b440 Atmungsfunktion, b455 Funktionen der kardiorespiratorischen Belastbarkeit, b5100 Saugen, b5101 Beißen, b5102 Kauen, b5103 Handhabung von Speisen im Mund, b5104 Speichelfluss, b5105x bezieht sich auf verschiedene Arten des Schluckens (z.B. Pharyngeales, Ösophageales und anders bezeichnetes Schlucken), b535 Mit dem Verdauungssystem verbundene Empfindungen, b555 Funktionen der endokrinen Drüsen, b710 Funktionen der Gelenkbeweglichkeit, b730 Funktionen der Muskelkraft, b810 Schutzfunktionen der Haut und b820 Heilfunktionen der Haut.

Bei den **Körperstrukturen (s)** zeigten beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede bei folgende Kategorien:

s 1106 Struktur der Hirnnerven, s 3200 Zähne, s 32021 Gaumensegel, s 3203 Zunge, s 3204 Struktur der Lippen, s 3208 Struktur des Mundes, anders bezeichnet, s 3209 Struktur des Mundes, nicht näher bezeichnet, s 3300 Nasopharynx, s 3301 Oropharynx,

s 3308 Struktur des Pharynx, anders bezeichnet, s 3309 Struktur des Pharynx nicht näher bezeichnet, s 3400 Stimmbänder, s 3408 Struktur des Kehlkopfes, anders bezeichnet, s 3409 Struktur des Kehlkopfs nicht näher bezeichnet, s 410 Struktur des kardiovaskulären Systems, s 4300 Trachea, s 4301 Lunge, s 510 Struktur der Speicheldrüsen, s 520 Struktur der Speiseröhre, s 7103 Gelenke des Kopfes und der Halsregion, s 7104 Muskeln des Kopfes und der Halsregion, s 7105 Bänder und Faszien des Kopfes und der Halsregion, s 7108 und s 7109 verschiedene Aspekte bei den Strukturen der Kopf- und Halsregion, anders bezeichnet, s 720 Struktur der Schulterregion, s 7301 Struktur des Unterarms, s 750 Struktur der unteren Extremitäten und s 760 Struktur des Rumpfes.

Bei der ICF Komponente **Aktivität und Partizipation (d)** zeigten folgende Kategorien keine signifikanten Unterschiede:

d 230 Die tägliche Routine durchführen, d 330 Sprechen, d 350 Konversation, d 360 Kommunikationsgeräte und – techniken benutzen, d 415 in einer Körperposition verbleiben , d 430 Gegenstände anheben und tragen, d 460 sich in verschiedenen Umgebungen fortbewegen, d 470 Transportmittel benutzen, d 475 ein Fahrzeug fahren, d 510 sich waschen, d 520 seine Körperteile pflegen, d 550 & d 560 Essen und Trinken auf sozial akzeptable Art und Weise, d 570 Auf seine Gesundheit achten, d 640 Hausarbeiten erledigen, d 710 Elementare interpersonelle Aktivitäten, d 720 Komplexe interpersonelle Interaktionen, d 770 Intime Beziehungen, d 910 Gemeinschaftsleben, d 920 Erholung und Freizeit, d 930 Religion und Spiritualität.

Bei den **Umweltfaktoren (e)** wurden keine signifikanten Unterschiede bei folgenden Kategorien gefunden:

e 1100 Lebensmittel, e 1101 Medikamente, e 310 Engster Familienkreis, e 320 Freunde, e 355 Fachleute der Gesundheitsberufe , e 410 Individuelle Einstellung der Mitglieder des engsten Familienkreises, e 460 Gesellschaftliche Einstellungen, e 525 Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Wohnungswesens und e 535 Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Kommunikationswesens und e 555 Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze von Vereinigungen und Organisationen.

IX Abkürzungsregister

-AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
-ICF-KHT:	Umfassendes <i>ICF Core Set</i> für Kopf- und Hals- Tumoren
-cppp:	Carbonyl cyanid-3-chlorophenylhydrazone
-CRF-HP:	<i>Case Record Form for Health Professionals</i>
-CRF-P:	<i>Case Record Form for patient</i>
-CT:	Chemotherapie
-EORTC-QLQ-c30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 Module</i>
-EORTC-QLQ-H&N35:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Head and Neck Module</i>
-5 FU:	5 Fluorouracil
-Gy:	Gray
-HRQoL:	<i>Health-related Quality of Life</i> , gesundheitsbezogene Lebensqualität
-ICD-10:	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , 10. Revision
-ICF:	<i>International Classification of Functioning, Disability and Health</i>
-KHT:	Kopf- Hals- Tumoren
-LMU:	Ludwig-Maximilians-Universität
-MVFF:	<i>Microvascular free flap</i>
-na:	Nicht anwendbar
-N.D.:	<i>Neck dissection</i> (Lymphknotenausräumung)
-ns:	nicht spezifiziert
-n.s.:	nicht signifikant

- OP: Operation
- PEC: Plattenepithelcarzinom
- PEG: perkutane endoskopische Gastrostomie
- QoL: *Quality of life*, Lebensqualität
- R0, R1: R-Faktor: R0 = kein Residualtumor(kein Tumorrest verblieben),
R1 = mikroskopischer Residualtumor nach histologischem
Befund
- RCT: Radiochemotherapie
- RT: Radiotherapie
- SAS: *Server Attached Storage*
- SD: *Standard Deviation* (Standardabweichung)
- SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
- TNM-System: *Tumor-Node-Metastasis-System*
- TPF: Cisplatin + Taxotere/ Carboplatin/5 FU
- UICC: *Union for International Cancer Control*
- USA: *United States of America*
- UW-QoL: *University of Washington Quality of Life Questionnaire*
- VIP-Chemo: Chemotherapie, bestehend aus Vinblastine-Ifosfamide-Cisplatin
(VIP)
- WHO: *World Health Organization*

X Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Wechselwirkungen zwischen den Komponenten der ICF [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI, 2005]. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI (Hrsg). <i>ICF Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit.</i> 2005 (Oktober), S.23. Abbildung 1 Wechselwirkungen zwischen den Komponenten der ICF der ICF wurde abgedruckt mit freundlicher Erlaubnis der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Alle Rechte liegen bei der WHO.	11
Abbildung 2 Ranking des UW-QoLs 13 nach Priorisierung des gesamten Patientenkollektivs	33
Abbildung 3 Ranking des UW-QoLs 13 nach Priorisierung der MVFF-Gruppe	33
Abbildung 4 Ranking des UW-QoLs 13 nach Priorisierung der RCT-Gruppe	34

XI Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Soziodemografische und klinische Daten des Patientenkollektivs (n = 267)	22
Tabelle 2 Soziodemografische und tumorspezifische Daten beider Behandlungsgruppen, gemessen mit der Student-t-Verteilung [Tschiesner 2012]	25
Tabelle 3 Vergleich der globalen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität zwischen zwei Therapieoptionen (T-Test)	27
Tabelle 4 Logit Model: Problematische ICF-Kategorien für die MVFF-Gruppe	29
Tabelle 5 Logit Model: Problematische ICF-Kategorien für die RCT-Gruppe	31

XII Publikationsverzeichnis

Paper

Tschiesner U, Schuster L, Strieth S, Harréus U. *Functional outcome in patients with advanced head and neck cancer: surgery and reconstruction with free flaps versus primary radiochemotherapy.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012;269(2):629-6385

XIII Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Allen bedanken, die mir beim Gelingen dieser Arbeit geholfen haben:

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater und leitendem Oberarzt der Klink und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München, Herrn Prof. Dr. med. U. Harréus, für die Ermöglichung der vorliegenden Promotion und die Bereitstellung der dafür notwendigen Unterlagen und Mittel sowie für die engagierte Zusammenarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. U. Tschiesner, Fachärztin für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde sowie wissenschaftliche Mitarbeiterin der ICF Research Branch der LMU München, für die gute wissenschaftliche Betreuung, die ständige Unterstützung und Diskussionsbereitschaft.

Für die Berechnungen des kumulativen Logit Models dieser Arbeit möchte ich mich bei Frau C. Oberhauser von der ICF Research Branch, LMU München, bedanken.

Danken möchte ich auch den engagierten Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen aus dem Institut für Gesundheits- und Rehabilitationswissenschaften der LMU München, wie Frau E. Linseisen, (MScN), für die Einarbeitung und Hinführung in die Thematik.

Ich danke allen teilgenommen Studienzentren für die Erhebung und Übermittlung ihrer Daten sowie allen Teilnehmern dieser weltweiten Studie, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meinem Freund möchte ich danken, der mir bei dieser Arbeit liebevoll zur Seite stand.

Abschließend möchte ich meiner Familie meinen größten Dank aussprechen, die mir das Studium der Zahnmedizin ermöglicht und mich auch bei dieser Arbeit in jeder Situation unterstützt hat.