

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)
(Direktor: Prof. Dr. Dr. med. B. Kimmig)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

LEBENSQUALITÄTSMESSUNG
UND ÜBERLEBENSANALYSE
NACH INTERSTITIELLER BRACHYTHERAPIE
BEI MALIGNEN TUMOREN IM KOPF-UND HALSBEREICH

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Bettina Vautrin, geb. Uehr
aus Stade

Kiel 2009

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	1
1.1.	Therapie von Kopf-Hals-Tumoren.....	2
1.2.	Lebensqualitätsmessung.....	4
1.3.	Zielsetzung.....	5
2.	Material und Methode	6
2.1.	Untersuchte Population.....	6
2.2.	Angewandte Therapie.....	6
2.3.	Messinstrumente der Lebensqualitätserfassung.....	8
2.3.1.	Fragebogenaufbau der Module QLQ-C30 und QLQ-H&N35.....	9
2.3.2.	Auswertungsverfahren der Module QLQ-C30 und QLQ-H&N35.....	10
3.	Ergebnisse	12
3.1.	Allgemeines.....	12
3.1.1.	Indikation zur Brachytherapie.....	12
3.1.2.	Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb des gesamten untersuchten Kollektivs.....	12
3.1.3.	Therapiedaten.....	13
3.1.4.	Staging.....	15
3.2.	Überlebensanalyse.....	18
3.2.1.	Univariate Analyse, Gesamtüberleben.....	19
3.2.2.	Univariate Analyse, tumorfreies Überleben.....	27
3.3.	Lebensqualitätsmessung.....	34
3.3.1.	Soziodemographische Charakteristika.....	34
3.3.2.	Überprüfung der Reliabilität der Messinstrumente.....	36
3.3.3.	Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung.....	37
3.3.4.	Ergebnisse der Lebensqualitätsstudie im Vergleich mit anderen Populationen.....	38
3.3.5.	Univariate Analyse (ANOVA) der vorliegenden Lebensqualitätsstudie.....	50

4.	Diskussion	52
5.	Zusammenfassung und Ausblick	56
6.	Literaturverzeichnis	58
7.	Anhang	65
8.	Danksagung	73
9.	Lebenslauf	74

1. Einleitung

In Europa und den USA machen Tumoren des Kopf-/Halsbereiches beim Mann ca. 5%, bei der Frau ca. 1-2% aller malignen Entitäten aus. In Südindien stellen sie die größte Gruppe aller bösartigen Tumoren dar, vor allem verursacht durch das verbreitete Kauen von kanzerogen wirkenden Betelnüssen, vergleichbar mit dem hierzu Lande üblichen Nikotinabusus. Karzinome der Lippe und der Zungenspitze werden überwiegend durch das Pfeiferauchen hervorgerufen. Zigarren und Zigarettenrauch erhöhen insbesondere das Risiko eines Hypopharynx- oder Kehlkopfkarzinoms (Sack 1996). Beim Tabakrauch sind vor allem die im Inhalat enthaltenen Nitrosamine und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe kanzerogen, weniger das Nikotin selbst (Wittekind et al., 2001). Übermäßiger Alkoholkonsum potenziert diese karzinogene Wirkung. Weitere Ursachen sind defekte Zähne und Druckstellen von Zahnprothesen (Sack 1996). Somit findet sich bei 85% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ein vermehrter Konsum von Alkohol und/ oder Tabak (Jaber et al., 1999; van den Brekel et al., 2002). Dies ist unter anderem Ursache dafür, dass dieses Patientenkollektiv zum Teil sehr anspruchsvoll in Bezug auf Patientenführung ist.

Lippen und Mundhöhle, Rachen, Speicheldrüsen, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen, Kehlkopf sowie Auge und Orbita sind Lokalisationen für die malignen Kopf-Hals-Tumoren. Das Verhältnis der Prävalenz bei Männern und Frauen von 3:1 schwächt sich ab. In den letzten 10 Jahren ist die Inzidenz bei Männern um 19,4%, bei Frauen um 28,7% gestiegen (Scottish Cancer Intelligence Unit 2000).

Bei der histologischen Untersuchung entpuppen sich über 90% aller Tumore als Plattenepithelkarzinome (Sanderson et al., 2002). Das ebenfalls im Kopf-Hals-Bereich vorkommende Lymphoepitheliom, welches vor allem im Oro- und Nasopharynx vorkommt, zeichnet sich durch eine frühzeitige lymphogene Metastasierung aus. Ein weiterer Tumor in diesem Bereich ist das maligne Non-Hodgkin-Lymphom. Das lokalisierte und lange lokal bleibende Lymphom z.B. der Nasennebenhöhlen oder des Nasopharynx wird entsprechend lokoregionär behandelt. Handelt es sich jedoch um ein Lymphom in den lymphatischen Strukturen, ist es den Systemerkrankungen zugehörig. Weitere Tumoren des Kopf-Hals-

Bereiches sind Azinuszellkarzinome, Mukoepidermoidkarzinome, adenoidzystische Karzinome, Adenokarzinome, Speicheldrüsengangkarzinome und Sarkome (Sack 1996). Zu den gutartigen Tumoren in diesem Bereich gehören Neurinome, Spinaliome sowie Basaliome.

1.1. Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Tumoren des Kopfes und Halses betreffen oft mehr als ein Organ. Somit verursacht jeder Tumor in diesem Bereich ganz spezielle Probleme, welche zur Lösung in jedem Einzelfall ein optimiertes Therapie-Management voraussetzt. Deshalb fordern viele Behandlungsrichtlinien, dass multidisziplinär im Team, mindestens bestehend aus einem klinischen Onkologen, einem HNO-Arzt, einem Mund-Kiefer-Chirurgen und einem plastischen Chirurgen, therapiert wird (British Association of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons 2000). Optimalerweise wird dieses Team durch einen speziell ausgebildeten Strahlentherapeuten vervollständigt. Multidisziplinäre Tumorkonferenzen bieten daher ein geeignetes Forum zur Therapieentscheidung bzw. Indikationsstellung.

Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich werden in der Regel primär operativ behandelt, eine Ausnahme hierbei ist z.B. das Nasopharynxkarzinom, welches primär bestrahlt wird. Auch Plattenepithelkarzinome des Pharynx und Larynx mit weniger als 1 cm Durchmesser können mit einer alleinigen Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung erfolgreich behandelt werden (Budach et al., 2001). Im Gegensatz zu zahlreichen nordamerikanischen und europäischen Zentren wird im deutschen Sprachraum die Strahlentherapie überwiegend als postoperative Behandlung adjuvant oder als Primärtherapie bei lokal weit fortgeschrittenen, nicht resektablen Tumoren definitiv angewendet (Budach et al., 2001).

Die adjuvante Radiatio hat den Vorteil der strengeren Indikationsstellung bei pathologisch-anatomisch begründeten, lokoregionär fortgeschrittenen Tumorstadien (Hansen et al., 2002).

Indikationen für die postoperative Radiotherapie sind:

- gesichert: nach R1- und R2-Resektion, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist
 pT3 und pT4 (Infiltration von Nachbarstrukturen)
 pN+
 Lymphgefäßinvasion, Lymphangiosis carcinomatosa
- fakultativ: pT1-2 pN0
 pT1-2 pN1 (mit minimaler Lymphknoteninvasion,
 z.B. ein mikroskopischer Befall ohne Kapselruptur)

Da eine kurative Resektion nach neoadjuvanter Therapie, d.h. präoperativer Radio- und/ oder Chemotherapie, entsprechend den ursprünglichen Tumorgrenzen erfolgen sollte und dies nach Abschluss der Radiochemotherapie nicht mehr genau zu eruieren ist, wird diese Art von Radiotherapieeinsatz v.a. im Rahmen klinischer Studien angewandt.

Die primär-definitive Radiotherapie bei Tumoren, welche aufgrund ihrer lokoregionären Ausdehnung inoperabel sind, wird häufig mit einer Chemotherapie kombiniert, z.B. mit 5-Fluoruracil, Cis- oder Carboplatin (AWMF 2000). Diese simultane oder sequenzielle Radiochemotherapie verbessert gegenüber der alleinigen Radiotherapie die Prognose deutlich (Brizel et al., 1998; Jeremic et al., 2000, Adelstein et al., 2000, Merlano et al., 1996, Pignon et al., 2000). Je nach Histologie des Tumors ist entweder eine akzelerierte Bestrahlung, also eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit bei erhöhter Einzeldosis sinnvoll (Hypofraktionierung), oder es werden reduzierte Einzeldosen bei einer Erhöhung der Anzahl der täglichen Fraktionen (Hyperfraktionierung) eingesetzt (Cummings et al., 2000; Fu et al., 2000; Richter et al., 2002).

Die interstitielle Brachytherapie ist als spezielle Form der Strahlenbehandlung grundsätzlich geeignet zur lokalen Dosiserhöhung („Boost“) nach großvolumiger perkutaner Radiatio, als eigenständige Behandlung eines Rezidivs oder für die lokalisierte Bestrahlung (Rudoltz et al., 1999). Im Unterschied zur perkutanen Bestrahlung wird die Strahlenquelle mit Hilfe von Applikatoren oder Moulagen interstitiell oder endoluminal direkt in den Tumor, zumindest aber in dessen unmittelbare Nähe platziert. Die Strahlenquelle wird dabei im Afterloading-Verfahren (Nachlademodus), maschinell schrittbewegt und ferngesteuert eingesetzt. Der Strahlenschutz ist somit für das Personal und den Patienten optimal gelöst.

Akute Nebenwirkungen als Strahlenfolge manifestieren sich v.a. an den Schleimhäuten. Dies führt im Rachenraum und in der Mundhöhle zu einer Mukositis, an der Nasenschleimhaut zu Borkenbildung, Schleimhautschwellung und Austrocknung. Diese Effekte werden durch eine simultane Chemotherapie noch verstärkt. Um diese unerwünschten Wirkungen möglichst gering zu halten, spielt die Mundhygiene sowie die orale und nasale Schleimhautpflege eine wichtige Rolle in der Therapie, da neben den Schmerzen im Allgemeinen auch die ungewollte Gewichtsreduktion durch erschwerte Nahrungsaufnahme verstärkt wird. Ein weiteres Problem stellt die Xerostomie durch die häufig irreversible Schädigung der Speicheldrüsen dar. Dagegen sind Veränderungen bzw. das Fehlen der Geschmacksempfindung in den allermeisten Fällen nur von vorübergehender Natur. Auch die Zähne sollten vor Beginn einer Strahlentherapie saniert werden, da während und nach einer Bestrahlung in diesem Bereich die Wundheilungsfähigkeit verschlechtert ist und insbesondere auch die Gefahr von Karies durch die Mengenreduzierung und die veränderte Zusammensetzung des Speichels stark erhöht ist. Zu bedenken ist außerdem, dass eine Chemotherapie im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie immer zu einer Verstärkung der strahlenbedingten Schleimhautreaktion führt (Sack 1996). Das gilt auch für die Kombination von Brachytherapie und perkutaner Radiatio. Parsons et al. (1983) untersuchte eine Therapieserie auf die Komplikationsrate für Weichgewebsnekrosen. Diese lag für die perkutane Bestrahlung bei 10%, für die kombinierte interstitielle und perkutane Therapie bei 20%. Die Rate schwerer, unerwünschter Wirkungen lag bei 0,5% bzw. 1%. Daraus folgt, dass für die Kombinationstherapie die Indikation ausgesprochen sorgfältig gestellt werden sollte.

1.2. Lebensqualitätsmessung

In der onkologischen Therapie wird Lebensverlängerung bei gleich bleibender oder gesteigerter Lebensqualität angestrebt. In vielen Fällen sind diese beiden Ziele nicht in gleichem Maße zu erreichen. Um diesen Umstand besser berücksichtigen zu können und Arzt und Patient bei der Suche und Beurteilung von Therapien behilflich zu sein, wurde seit Mitte der 70er Jahre versucht, die Lebensqualität mit Hilfe von standardisierten Fragebögen messbar zu machen. Standardisierung in der

Erfassung der Lebensqualität dient auch dazu, Behandlungsmethoden bezüglich diesen Parameters vergleichen zu können (Küchler et al., 2004).

Beispiele für standardisierten Protokolle sind: der SF 36 (Short Form 36, Ware), der FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy, Cella) und der für diese vorliegende Untersuchung verwendete Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Quality of Life Questionnaire 30-item version 2.0 (QLQ-C30) und das spezifische Head & Cancer module QLQ-H&N35 (Aaronson et al. 1993).

1.3. Zielsetzung

Die Studie beinhaltet neben einer Ergebnis- und Überlebensanalyse eine gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessung. Das Studienkollektiv besteht aus Patienten mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich, welche einer interstitiellen Brachytherapie unterzogen wurden. Im Rahmen der Lebensqualitätsmessung werden anhand von standardisierten Fragebögen diesen Patienten konventionell perkutan bestrahlte Patienten gegenübergestellt. Zur Überprüfung der Validität werden diese zwei Gruppen mit einem Kollektiv gesunder Probanden verglichen.

2. Material und Methode

2.1. Untersuchte Population

Alle 116 Patienten mit einem malignen Tumor im Kopf-/Halsbereich, welche in dem Zeitraum 1992 bis 2001 mit Brachytherapie an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Kiel behandelt wurden, sind in die Studie aufgenommen worden. Für die Lebensqualitäts-Analyse wurden die Fragebögen, versehen mit einem frankierten und adressierten Rückumschlag, an alle noch lebenden Patienten versandt. Nach telefonischer Rücksprache mit den betreuenden Hausärzten wurden zuvor die Patienten im persönlichen Gespräch, ebenfalls telefonisch, von der Befragung informiert. Im Falle einer Ablehnung wurden die Gründe festgehalten. Die Fragebögen wurden innerhalb des Zeitraumes Januar 1999 bis Juni 2001 beantwortet. Von den 116 Patienten sind 76 (65,5%) verstorben, von denen noch 2 vor ihrem Tode die Fragebögen ausfüllten, 10 (8,6%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung unter 13 Jahren und konnten deshalb nicht mit den Standard-Fragebögen der Erwachsenen befragt werden. Ein Patient war unbekannt verzogen und eine weitere ausländische Patientin war nach Therapieende in die Heimat zurückgekehrt und nicht erreichbar. Somit konnten 30 Patienten, das entspricht 71,42% der zum Befragungszeitpunkt noch lebenden Patienten, in die vorliegende Studie aufgenommen werden. Bezogen auf den Zeitpunkt der Brachytherapie füllte die Fragebögen jeweils ein Drittel der Patienten innerhalb von 2 Jahren ($n = 10$), innerhalb von 2-4 Jahren ($n = 11$) und über 4 Jahre nach Therapieende ($n = 9$) aus.

2.2. Angewandte Therapie

Die Brachytherapie ist eine lokale und kleinvolumige strahlentherapeutische Maßnahme. Sie nutzt den steilen Dosisabfall einer Punktquelle, die in unmittelbare Umgebung oder direkt in den Tumor positioniert wird. Bei der interstitiellen Brachytherapie wird der Strahler mit Hilfe von Applikatoren, welche zuvor in das zu behandelnde Gewebe implantiert werden, eingebracht. Die intracavitäre Brachytherapie nutzt dagegen präformierte Körperhöhlen, für die jeweils z.B. speziell angepasste Moulagen angefertigt werden. Beide Formen der Brachytherapie werden

bereits seit 1903 in der Klinik verwendet (Mould 1993), erlebten aber durch Optimierung der Technik, insbesondere durch die von Henschke (1960) begründete Afterloading-Technik, sowie durch das Aufkommen neuer Strahler, in den letzten 3 Jahrzehnten eine wahre Renaissance (Busch und Sauerwein 1996). Kopf-Hals-Tumoren gelten als klassische Indikation für die temporäre interstitielle Brachytherapie (Pierquin u. Marinello 1941; Delclos 1992), insbesondere für solitäre Tumoren der Mundhöhle und der Tonsillen (Gerbaulet et al. 1994; Goffinet 1993; Fietkau 1993). Interstitielle Brachytherapie ist ideal geeignet, eine an das Tumolvolumen angepasste hohe Strahlendosis einzusetzen, zur maximalen Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Minimierung von Komplikationen durch Reduktion der Strahlendosis in der Umgebung (Mazeron 2003).

Die klassische Low-Dose-Rate-Brachytherapie (0,4 bis 2 Gy/h) zur Langzeitapplikation hat den Nachteil, dass das Personal ebenfalls der Strahlung ausgesetzt ist. Patienten müssen in speziellen Räumen untergebracht werden mit limitierten Besuchszeiten, so lange die Implantate vor Ort sind. Der Vorteil liegt in einer großen therapeutischen Breite und der Möglichkeit zellulärer Reparaturvorgänge an gesunden Geweben mit schneller Kinetik. Bei der Middle-Dose-Rate-Therapie werden 2 bis 12 Gy pro Stunde appliziert. Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (>12 Gy/h) wird angewandt zur Kurzzeitapplikation im Afterloadingverfahren. Dies führt zu einer geringeren tatsächlichen Behandlungszeit bei Optimierung der Dosisverteilung und besserem Schutz des Personals vor Strahlenexposition (Sanderson 2002). Die Lage der Applikatoren zu den Organen bleibt über den gesamten Zeitraum der Therapie nahezu konstant, so dass eine hohe Präzision der Radiatio erreicht wird. Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BT) nutzt die schlechtere Erholungsfähigkeit von Tumorgewebe, und zwar durch das Prinzip der Dosisverdichtung durch Hypofraktionierung (SCHWARZSCHILD-Gesetz: Eine kurzfristig und konzentriert verabreichte Strahlung ist biologisch wirksamer als eine protrahierte Bestrahlung mit gleicher Dosis, Sauer 1996). Die HDR-BT, und bei Kopf-Halstumoren insbesondere die interstitielle Form, gewinnt auch in der palliativen Therapie eine immer größere Bedeutung. Sie birgt folgende Vorteile (Hoederath A, Schüle-Hein K und Sack H 1996, Sanderson 2002):

1. hoher Wirkungsgrad im Zielvolumen bei relativer Schonung des übrigen gesunden Gewebes (insbesondere wichtig bei Strahlenvorbelastung)
2. kurze Behandlungszeit und damit für den Patienten relativ geringe Belastung
3. die Option, die Therapie ambulant durchführen zu können
4. besserer Schutz des Personals vor Strahlenexposition

Bei der Puls-Dose-Rate-Therapie wird mit einer ¹⁹²Iridium-Strahlenquelle niedrigerer Dosisleistung eine Pulsdosis von 0,5 bis 1 Gy pro Stunde bzw. alle 2 Stunden appliziert. Sie verbindet Vorteile der HDR- und LDR-BT. Die PDR-BT ermöglicht trotz Langzeitapplikation dem Patienten Bewegungsfreiheit zwischen den Fraktionen. Diese Form der Brachytherapie, CT- bzw. MRT-unterstützt und Computer-gestützt geplant, wurde 1993 in der CAU zu Kiel erstmals zur palliativen als auch zur kurativen Behandlung von Kopf-Hals-Tumorpatienten bei Rezidiven und T3-4 Primärtumoren eingesetzt.

2.3. Messinstrumente der Lebensqualitätserfassung

In dieser Studie wurde der European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of life Questionnaire 30-item version 2.0 (EORTC QLQ-C30 Version 2) verwendet (Aaronson et al., 1993). Dieser Fragebogen wurde interkulturell validiert und getestet durch die multinationale Study Group of Quality of life (Hammerlid et al., 1997). In der Version 2.0 wurde durch den Einsatz von 3 zusätzlichen Fragen den psychosozialen Einschränkungen mehr Bedeutung beigemessen, da es sich herausgestellt hatte, dass zuvor die körperlichen Einschränkungen einen zu großen Stellenwert zur Ermittlung der Gesamt-lebensqualität eingenommen hatten (Osaba 1998).

Zusätzlich wurde ein speziell für dieses Patientengut geeignetes Modul angewendet, das auf die spezifischen Probleme bei Kopf-Hals-Tumoren eingeht. Das Head & Neck Cancer module QLQ-H&N35 ist das zurzeit einzige seiner Art, welches in einer multikulturellen und internationalen, breit angelegten Feldstudie validiert wurde (Aaronson et al. 1993).

2.3.1. Fragebogenaufbau der Module QLQ-C30 und QLQ-H&N35

Den beiden Modulen zur Messung der Lebensqualität ist ein sozioökonomischer Fragebogen vorgeschaltet. In ihm werden Fragen zu Alter, Geschlecht, Familienstand, Größe des Wohnortes, Anzahl der Kinder, berufliche Situation, Schulabschluss, Beruf und Datum der Befragung beantwortet. Es folgt die 30-teilige Fragensammlung des QLQ-C30 mit fünf Funktionsskalen und neun Symptomskalen sowie Fragen zur allgemeinen Gesundheit. Der letzte Teil besteht aus dem 35-teiligen QLQ-H&N35-Fragenkomplex. In den Tabellen 1 bis 2 werden die Fragen bezüglich Inhalt, Abkürzung, Anzahl der Fragen, Wertigkeit und Fragennummern genau aufgeschlüsselt.

Tabelle 1 Skalen aus dem Fragebogen QLQ-C30 Version 2.0
(EORTC Quality of life Group, 1999)

Funktionsskalen	Abkürzung	Anzahl d. Fragen	Wertigkeit	Fragen-Nr.
Funktioneller Status	PF	5	1	1 - 5
Arbeitsfähigkeit	RF	2	3	6, 7
Emotionaler Status	EF	4	3	21 - 24
Kognitiver Status	CF	2	3	20, 25
Soziale Interaktion	SF	2	3	26, 27
Allgemeine Gesundheit	QL2	2	6	29, 30
Symptomskalen				
Müdigkeit	FA	3	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	NV	2	3	14, 15
Schmerz	PA	2	3	9, 19
Dyspnoe	DY	1	3	8
Schlafstörungen	SL	1	3	11
Appetitlosigkeit	AP	1	3	13
Obstipation	CO	1	3	16
Diarrhoe	DI	1	3	17
Finanzielle Belastung	FI	1	3	28

Tabelle 2 Skalen aus dem Fragebogen QLQ-H&N35
(EORTC Quality of life Group, 1999)

Symptomskalen	Abkürzung	Anzahl d. Fragen	Wertigkeit	Fragen-Nr.
Spezifischer Schmerz	HNSA	4	3	31,32,33,34
Schlucken	HNSW	4	3	35,36,37,38
Geschmackssinn	HNSE	2	3	43,44
Sprechprobleme	HNSP	3	3	46,53,54
Probl. mit Essen i.d. Öffentl.	HNSO	4	3	49,50,51,52.
Probl. mit soz. Kontakten	HNSC	5	3	48,55,56,57,58
Probleme mit der Sexualität	HNSX	2	3	59,60
Zahnprobleme	HNTE	1	3	39
Öffnen des Mundes	HNOM	1	3	40
Mundtrockenheit	HNDR	1	3	41
Zäher Speichel	HNSS	1	3	42
Husten	HNSO	1	3	45
Krankheitsgefühl	HNFI	1	3	47
Analgetika-Verbrauch	HNPB	1	1	61
Nahrungsmittelergänzungen	HNNU	1	1	62
Ernährungssonde	HNFE	1	1	63
Gewichtsverlust	HNWL	1	1	64
Gewichtszunahme	HNWG	1	1	65

2.3.2. Auswertungsverfahren

Zu Beginn wurden die erhobenen Daten aller erfassten Tumorpatienten hinsichtlich der Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode untersucht und der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Überlebensrate ausgewertet.

Die aus dem QLQ-C30 Grundmodul und dem QLQ-H&N35 erhobenen Lebensqualitätsdaten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Statistical package for the social sciences) rechnergestützt analysiert.

Für die Auswertung der Funktionsskalen wurden zunächst die Antwortmöglichkeiten 1-4 der einzelnen Fragen zu einem Summenscore entsprechend ihrer Wertigkeit addiert: Raw-Score $RS=(I_1+I_2+\dots+I_n/n)$. Der RS war dann durch eine lineare Transformation (Score für die Funktionsskalen $S= (1-(RS-1)/range)* 100$) auf einer Skala von 0 bis 100 darstellbar. Ein hoher Wert für die Funktionsskalen repräsentiert eine hohe Ebene an vorhandener Funktion.

Der Score für die globale Lebensqualität wurde mit folgender Formel errechnet: Score für die allgemeine Lebensqualität $S=(RS- 1/range) \times 100$. Ein hoher Wert entspricht hier einem hohen Wert an Lebensqualität.

Für die Symptomskala wurde der Summenscore mit folgender Formel ermittelt: Score für die Symptomskalen $S = ((RS-1)/range) \times 100$. Auch hier wurden wieder alle Skalenwerte auf 0 bis 100 transformiert. Ein hoher Wert weist auf eine starke Ausprägung des entsprechenden Symptoms hin und korreliert mit einer schlechten Lebensqualität (Fayers et al., 1999).

Mit Hilfe des Reliabilitätskoeffizienten (Cronbach-Alpha-Wertes) ließ sich eine Qualitätsprüfung des QLQ-C30- und des QLQ-H&N35-Testverfahrens durchführen. Diese interne Konsistenz gibt die Verlässlichkeit an, bei einer erneuten Untersuchung das gleiche Ergebnis zu erhalten (Cronbach 1951). Cronbachs Alpha beruht auf der durchschnittlichen Korrelation zwischen den Items (Einzelfragen). Hierbei werden alle Items als eigenständige Tests für ein und dasselbe Merkmal angesehen (Bortz, 1993). Ein Cronbach-Alpha-Wert von größer/ gleich 0,70 steht dabei für eine gute Reliabilität (Nunnally 1978).

Anschließend wurden die Mittelwerte aller Symptom- und Funktionsskalen berechnet. So ließen sich die errechneten Mittelwerte des QLQ-C30-Fragebogens mit 3 weiteren Populationen vergleichen. Um die Beeinflussung der Lebensqualität durch diverse Variablen besser beurteilen zu können, wurden die einzelnen Funktions- und Symptomskalen in einer mehrfach gestuften, einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Zusätzlich wurde noch ein von Osoba ermitteltes System angewandt: Mittelwertdifferenzen von 5 bis 10 Punkten sprechen für geringe Lebensqualitätsunterschiede, 10 bis 20 Punkten für mäßiggradige Unterschiede und mehr als 20 Punkten für große Lebensqualitätsunterschiede (Osoba et al., 1998).

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeines

3.1.1. Indikation zur Brachytherapie

Die Indikation zur Brachytherapie bestand bei 72 (62,1%) Patienten aufgrund des Primärtumors, bei 44 (37,9%) Patienten aufgrund eines Rezidivs und/ oder Metastasen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Brachytherapieindikation

	Häufigkeit	Prozent
Primärtumor	72	62,1
Rezidiv	34	29,3
mehrfaches Rezidiv	7	6,0
Metastasen	3	2,6
Gesamt	116	100,0

3.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten bei Therapiebeginn betrug im Mittel 49 Jahre, im Median 55,7 Jahre. Der jüngste Patient war bei Therapiebeginn 1,26 Jahre, der älteste Patient 88 Jahre alt.

Tabelle 4 Altersverteilung bei Therapiebeginn

	Häufigkeit	Prozent
1-19 Jahre	18	15,5
20-49 Jahre	27	23,3
50-59 Jahre	33	28,4
60-69 Jahre	27	23,3
ab 70 Jahre	11	9,5
Gesamt	116	100,0

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, befinden sich über die Hälfte der Patienten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Weitere 40% verteilen sich altersmäßig über die erste Lebenshälfte, die letzten 10% finden sich in der Altersgruppe über 70.

Tabelle 5 Geschlechtsverteilung

	Häufigkeit	Prozent
männlich	72	62,1
weiblich	44	37,9
Gesamt	116	100,0

Die Geschlechtsverteilung entspricht der Inzidenz der Tumoren im HNO-Bereich, so dass etwa zwei Drittel der in die Studie aufgenommenen Patienten dem männlichen Geschlecht angehören.

3.1.3. Therapiedaten

Tabelle 6 Therapiedaten 1

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Applikatorenanzahl	4,49	4	1	11
Liegedauer (Tage)	12,66	13	4	29

Die Liegedauer der Brachytherapie-Applikatoren betrug in der aktuellen Studie im Median 13 Tage (Minimum 4, Maximum 29 Tage). Es wurde mit bis zu 11 Sonden interstitiell bestrahlt. Das Minimum der Applikatorenanzahl von 1 erklärt sich durch die endoluminale Bestrahlung mit jeweils einer Moulage. Bei 105 Patienten wurde die Brachytherapie interstitiell, bei weiteren 11 endoluminal durchgeführt (siehe Tabelle 6 und 7).

Tabelle 7 Therapiedaten 2

Art der Brachytherapie	Anzahl Patienten	Prozent
interstitielle	105	90,52
endoluminale	11	9,48
Gesamt	116	100

Alle 116 Patienten erhielten eine Brachytherapie. 38 (32,8%) Patienten wurden mit HDR-, 78 (67,2%) mit PDR-Verfahren behandelt. Die Strahlendosis betrug bei der Brachytherapie im Median 20 Gy (5-40 Gy), bei der perkutanen Radiotherapie (Teletherapie) 54 Gy (12-70 Gy). 36 (31%) Patienten waren durch eine frühere perkutane Therapie vorbelastet; diese betrug im Median 60 Gy (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Therapiedaten 3

Strahlendosis in Gy	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Brachytherapie	116	22,81	20	5	40
Teletherapie	81	51,28	54	12	70
Radiatio-Vorbelastung	35	58,88	60	24	86

81 (69,8%) Patienten erhielten eine Kombination aus einer Brachytherapie und einer perkutanen Bestrahlung. Bei 66 (56,9%) Patienten kam die Brachytherapie postoperativ, also adjuvant zum Einsatz, bei 50 (43,1%) wurde primär behandelt (siehe Tabelle 9). Eine Chemotherapie wurde ebenfalls bei 50 Patienten durchgeführt.

Tabelle 9 Therapiedaten 4

	Anzahl Patienten	Prozent
postoperative Brachytherapie	66	56,9
primäre Brachytherapie	50	43,1

Aus der folgenden Tabelle 10 ist zu entnehmen, dass nur bei 4 Patienten ein Operationsergebnis mit sicher tumorfreien Resektionsrändern erreicht werden konnte, was durch die anatomisch oft sehr schwierigen Verhältnissen erklärt werden kann.

Tabelle 10 Operationsergebnisse

	Anzahl Patienten	Prozent
OP, R-Status unbekannt	30	25,9
OP, R0	4	3,4
OP, R1	22	19,0
OP, R2	10	8,6
keine OP	50	43,1
Gesamt	116	100,0

3.1.4. Staging

Die Histologie der therapierten Tumoren ist der Tabelle 11 zu entnehmen. Es zeigt sich, dass überwiegend Plattenepithelkarzinome vorherrschen (65,5%), gefolgt von Sarkomen (17,2%). Die übrigen Histologien sind deutlich seltener vertreten.

Tabelle 11 Histologie

	Anzahl	Prozent
Plattenepithelkarzinom	76	65,5
Adenoidzystisches Karzinom	4	3,4
Sarkome	20	17,2
Schmincke-Tumor	4	3,4
Adenokarzinom	2	1,7
Neuroblastom	2	1,7
Basaliom, invertiertes Papillom, atypisches Meningeom	3	2,6
Sonstige Entitäten *	5	4,3
Gesamt	116	100,0

(*Malignes Melanom, Spinaliom, neuroendokrin differenzierter Tumor, Metastase eines MammaCa und eines Hämangiozytoms)

Von den 116 behandelten Patienten waren 18 (15,5%) im Stadium T1 oder T2, 90 (77,6%) im Stadium T3 oder T4. 52 (44,8%) Patienten hatten Lymphknotenmetastasen, aber nur 8 (6,9%) Fernmetastasen. Bei 8 Patienten war eine vollständige TNM-Klassifikation nicht möglich (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 TNM-Klassifikation

T	Anzahl Patienten	%	N	Anzahl Patienten	%	M	Anzahl Patienten	%
T1/T2	18	15,5	N0	57	49,2	M0	101	87,1
T3/T4	90	77,6	N+/Nx	52	44,8	M1/Mx	8	6,9
fehlend	8	6,9	fehlend	7	6,0	fehlend	7	6,0
Gesamt	116	100	Gesamt	116	100	Gesamt	116	100

Die feingewebliche Untersuchung der behandelten Tumoren entsprach in 67 Fällen (57,8%) dem Status G1 oder 2, in 40 Fällen (34,5%) dem Status G3 und höher. Bei 9 Patienten (7,8%) lag kein Grading vor, da sie entweder an einem Basaliom, atypischem Meningeom, Neuroblastom oder invertiertem Papillom litten, welche sich nicht für diese Einteilung eignen (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13 Grading

	Häufigkeit	Prozent
G1	8	6,9
G2	59	50,9
G3 oder 4	40	34,5
fehlend	9	7,8
Gesamt	116	100,0

Bei allen Patienten mit der Voraussetzung eines T1-, T2- oder operiertem T3-Tumors bestand ein kurativer, bei allen mit einem inoperablen T3-Tumor oder einem Karzinom im Stadium 4 ein palliativer Therapieansatz. Wie aus Tabelle 14 ersichtlich, konnte somit nur bei einem knappen Viertel der Patienten als Therapieziel die Heilung angesetzt werden. Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten, welcher sich einer Brachytherapie aufgrund eines Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich unterzog, war das übergeordnete Ziel palliativ im Sinne einer Lebensverlängerung.

Tabelle 14 Therapieansatz

	Häufigkeit	Prozent
kurativ: alle T1&T2, operierte T3	28	24,1
palliativ: inoperable T3, alle T4, Rezidive	88	75,9
Gesamt	116	100,0

Die Tabelle 15 spiegelt die Verteilung der Lokalisation der Primärtumoren wieder. Dabei wird deutlich, dass über die Hälfte der Tumoren im oralen Bereich und fast ein Drittel in der Region des kranialen Schädels lokalisiert sind.

Tabelle 15 Lokalisation der Primärtumoren

Tumorlokalisation	Häufigkeit	Prozent
Orbita, Lid, NNH*, Os zygomaticus, Fossa pterygopalatina, Schädelbasis	37	31,9
Nasopharynx	9	7,8
Oropharynx, Zunge, Mundhöhle	63	54,3
Hypopharynx	2	1,7
Hals, Ohr	2	1,7
Metastasen	3	2,6
Gesamt	116	100,0

* Nasennebenhöhlen

Wie aus der folgenden Tabelle 16 ersichtlich, verstarben 60,3% der Patienten aufgrund ihres Tumorleidens, weniger als 30% überlebten ohne einen Tumorprogress. Somit waren zum Zeitpunkt der Untersuchung ca. zwei Drittel der Patienten verstorben.

Tabelle 16 Krankheitsverlauf nach Therapie

	Anzahl	Prozent
lebt, tumorfrei	33	28,4
lebt, Tumorprogress	7	6,0
verstorben, tumorfrei	6	5,2
verstorben, tumorbedingt	70	60,3
Gesamt	116	100,0

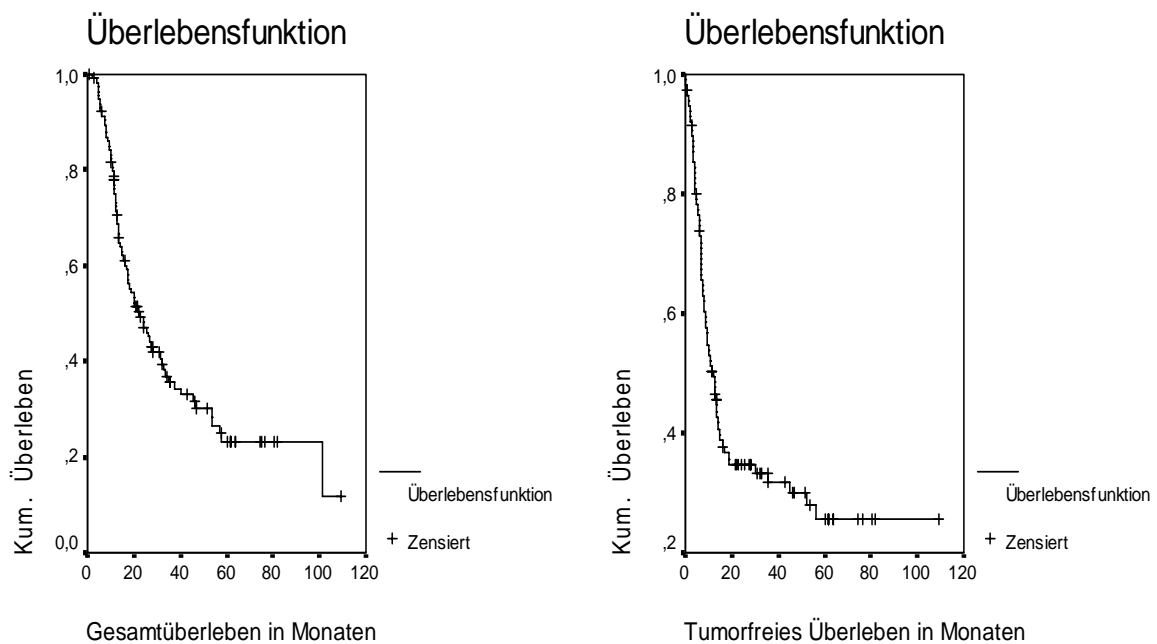
3.2. Überlebensanalysen

Das mittlere Follow-up betrug 47 Monate nach Erstdiagnose und 24 Monate nach Behandlungsbeginn. Das Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier betrug im Mittel 26,4 Monate, das tumorfreie Überleben 19,5 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 23% im Gesamtüberleben und 25% im tumorfreien Überleben (siehe Tabelle 17 und Abbildung 1).

Tabelle 17 Überlebensstatistik, gemessen in Monaten seit Therapie-Beginn

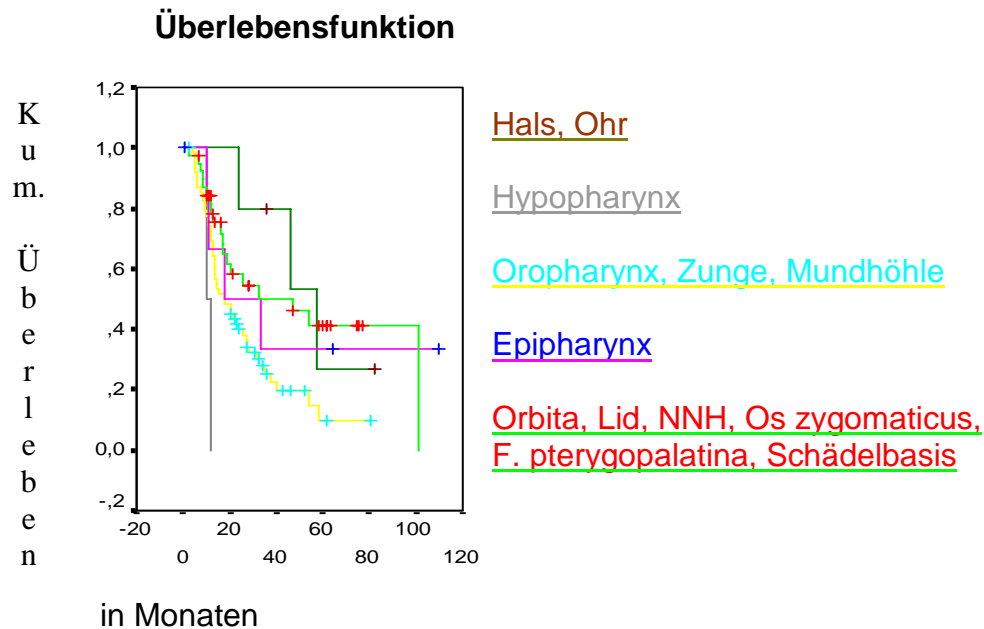
	Minimum	Maximum
Gesamtüberleben	0,76	109,34
Tumorfrees Überleben	0,23	109,34

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Überlebenskurven:
Gesamt- und tumorfreies Überleben



3.2.1. Univariate Analysen, Gesamtüberleben

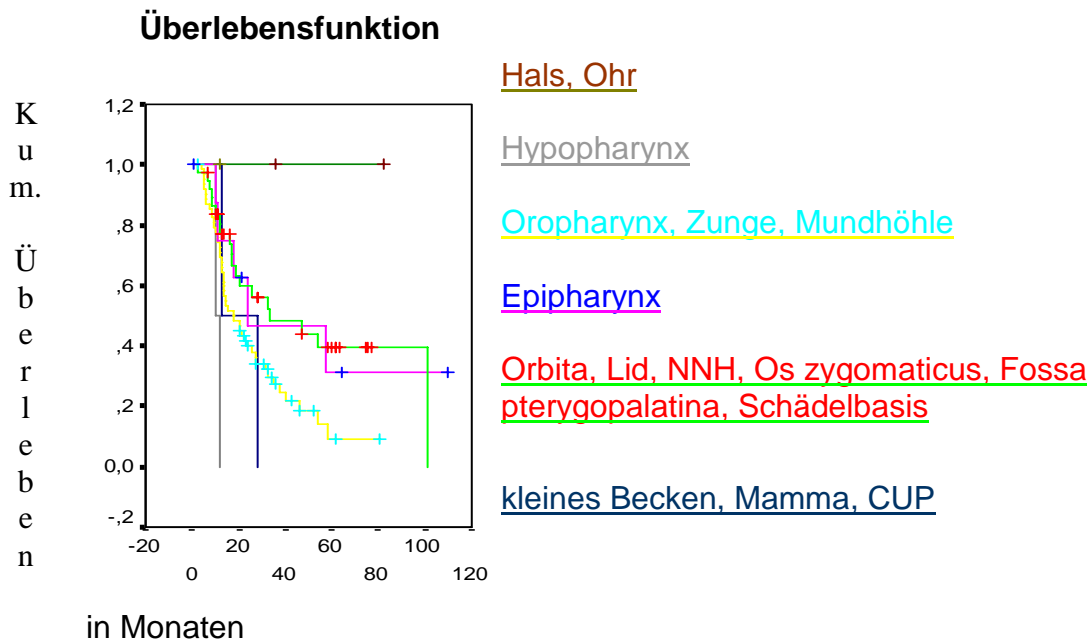
Abbildung 2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation vor Brachytherapie



Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das Gesamtüberleben betrug bei der Lokalisation im Bereich „Hals, Ohr“ 23%, „Hypopharynx“ 0%, „Oropharynx, Zunge, Mundhöhle“ 10%, „Epipharynx“ 27% und im Bereich „Orbita, Lid, NNH, Os zygomaticus, F. pterygopalatina, Schädelbasis“ 40%.

Die Lokalisation des Tumors oder Rezidivs, in dessen Bereich die Brachytherapie durchgeführt wurde, hatte signifikanten ($p=0,012$) Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit, insbesondere die Lokalisation im Hypopharynx wirkte sich negativ aus (siehe Abbildung 2).

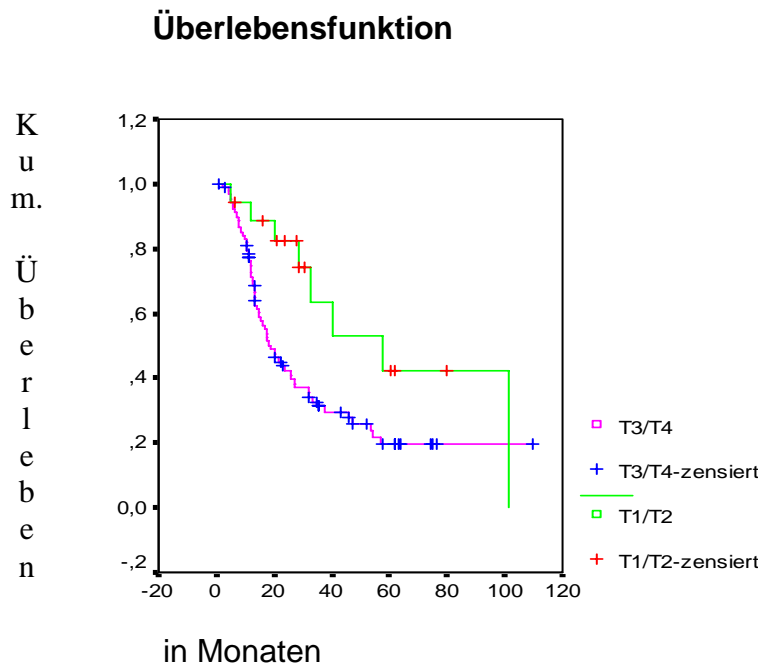
Abbildung 3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors



Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das Gesamtüberleben betrug bei der Lokalisation des Primärtumors im Bereich „Hals, Ohr“ 100%, „Hypopharynx“ 0%, „Oropharynx, Zunge, Mundhöhle“ 10%, „Epipharynx“ 30%, „Orbita, Lid, NNH, Os zygomaticus, F. pterygopalatina, Schädelbasis“ 40% und im Bereich „kleines Becken, Mamma, CUP“ 0%.

Somit hatten Patienten mit einem Primärtumor im Bereich des Halses oder Ohres eine signifikant längere ($p=0,014$), Patienten mit einer Lokalisation des Primärtumors im Bereich des Hypopharynx oder des kleinen Beckens, der Mamma oder mit einem CUP eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit (siehe Abbildung 3).

Abbildung 4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium vor Brachytherapie



Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das Gesamtüberleben betrug bei den T1- und T2 Tumoren 42% und bei den T3- und T4-Tumoren 20%.

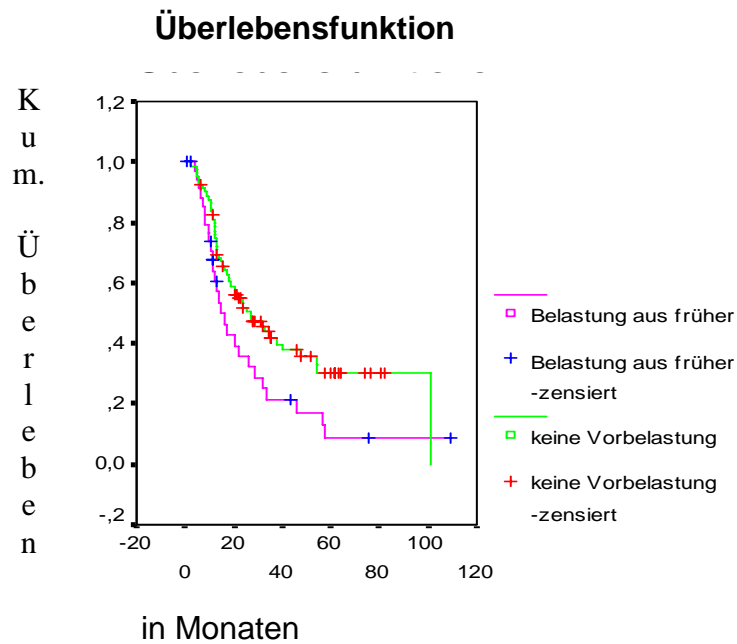
Somit überlebten Patienten mit einem niedrigeren Tumorstadium signifikant ($p=0,025$) länger (siehe Abbildung 4).

Tabelle 17 Überlebenszeit in Monaten abhängig vom TNM-Stadium

	N		Überlebenszeit	Standardfehler
T 1/2	18	Mittelwert	61,16	11,31
		Median	75,79	18,3
T 3/4	90	Mittelwert	37,67	4,44
		Median	18,96	2,8

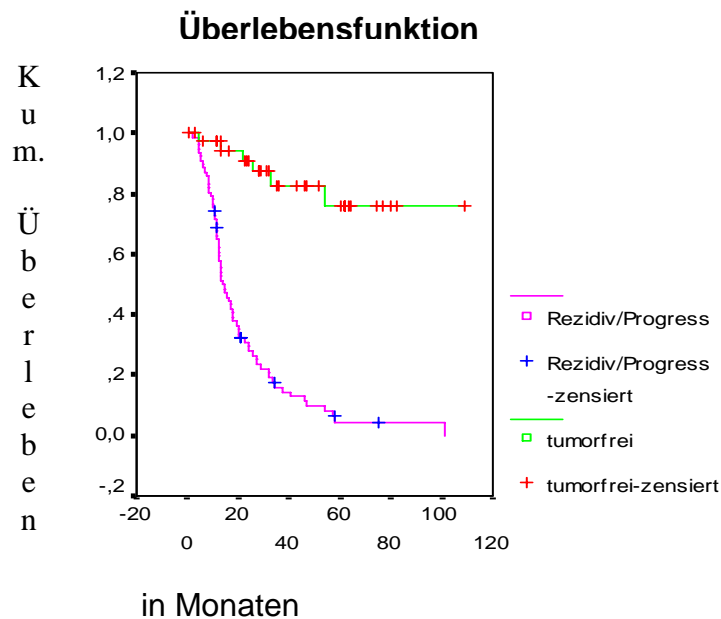
Die Überlebenszeit von Patienten mit einem Tumor im T1- oder 2 –Stadium betrug, wie aus Tabelle 17 ersichtlich, im Mittel 61,16 Monate (Median 75,97), bei fortgeschrittenen Tumoren 37,67 Monate (Median 18,96).

Abbildung 5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Vorbelastung aus früherer Radiatio



Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das Gesamtüberleben betrug bei einer Vorbelastung aus einer früheren Strahlentherapie 10%, bei erstmaliger Brachytherapie ohne Vorbelastung 30%.

Dies entspricht einer signifikant ($p=0,001$) längeren Überlebenszeit bei nicht vorbelasteten Patienten (siehe Abbildung 5).

Abbildung 6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit eines Tumorprogresses

Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das Gesamtüberleben betrug bei im weiteren Verlauf tumorfreien Patienten 75%, bei Auftreten eines Rezidivs oder Progresses weniger als 5%.

Die 39 Patienten, bei welchen sich nach Durchführung der Radiotherapie kein Rezidiv oder Progress entwickelte, hatten somit erwartungsgemäß eine hochsignifikant ($p < 0,001$) längere Überlebenszeit (siehe Abbildung 6).

Die Tabelle 18 ist eine Übersicht der zuvor graphisch dargestellten Variablen, von welchen das Gesamtüberleben signifikant ($p < 0,05$) abhängig war.

Tabelle 18 univariate Analyse, Gesamtüberleben

Signifikant:	Signifikanz p-Wert
Lokalisation des Tumors/ Rezidivs vor Radiotherapie	0,012
Lokalisation des Primärtumors	0,014
T-Stadium, vor Radiotherapie	0,025
Vorbelastung	0,028
Tumorprogress im Verlauf	<0,001

Die Variablen Geschlecht, Alter, ebenso wie der therapeutische Ansatz hatten statistisch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch gab es keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Patienten mit/ ohne einer vorherige Operation, mit/ ohne einer Neckdissektion oder mit/ ohne einer Chemotherapie; noch gab es Signifikanzen in der Gesamtüberlebenszeit zwischen der HDR- und PDR-Therapie. Auch die Histologie, das Grading und das N-Stadium wirkten sich nicht auf das Gesamtüberleben aus (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19 univariate Analyse, Gesamtüberleben

<u>Nicht</u> signifikant:	Signifikanz p-Wert
Geschlecht	0,460
Alter (1-17Jahre/ über 18 Jahre)	0,112
Therapeutischer Ansatz (kurativ/ palliativ)	0,189
Operation	0,509
Neckdissektion	0,495
Chemotherapie	0,996
HDR-/PDR-Therapie	0,640
Histologie	0,562
Grading	0,951
N-Stadium	0,088

Die folgenden Abbildungen 7 bis 13 zeigen die Kaplan-Meier-Graphiken der nicht signifikanten Variablen Geschlecht, Alter, therapeutischer Ansatz (kurativ/ palliativ), Operation, HDR-/PDR-Therapie, Grading und N-Stadium in Abhängigkeit vom Gesamtüberleben.

Abbildung 7 Geschlecht

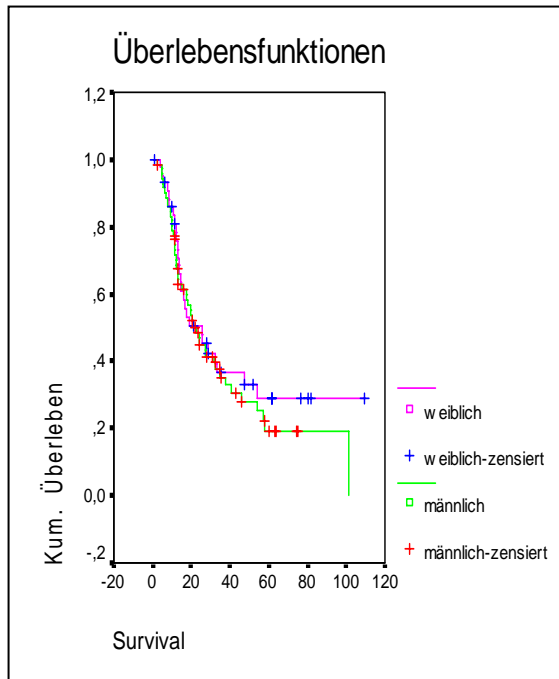


Abbildung 8 Alter

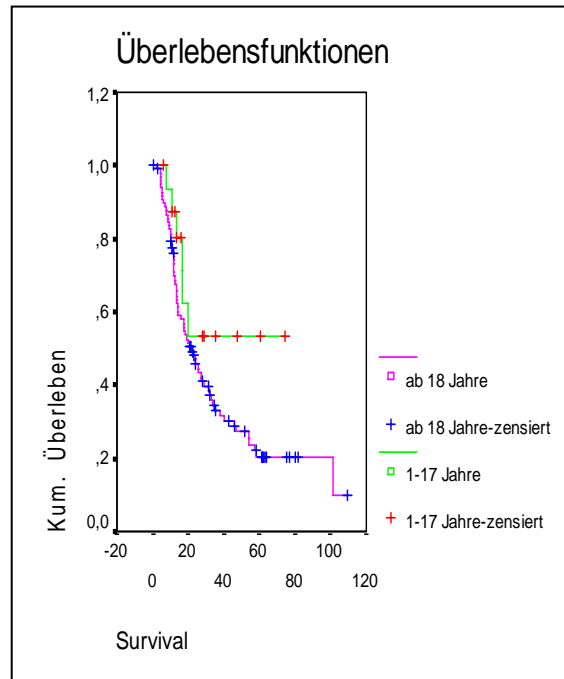


Abbildung 9 therapeutischer Ansatz

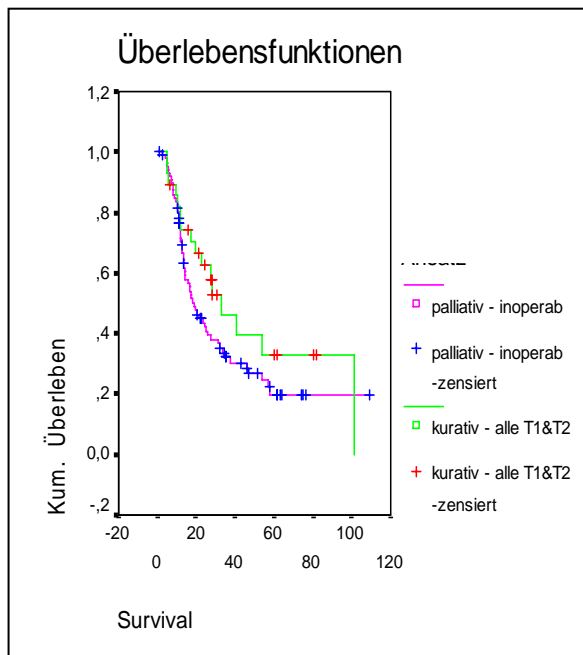
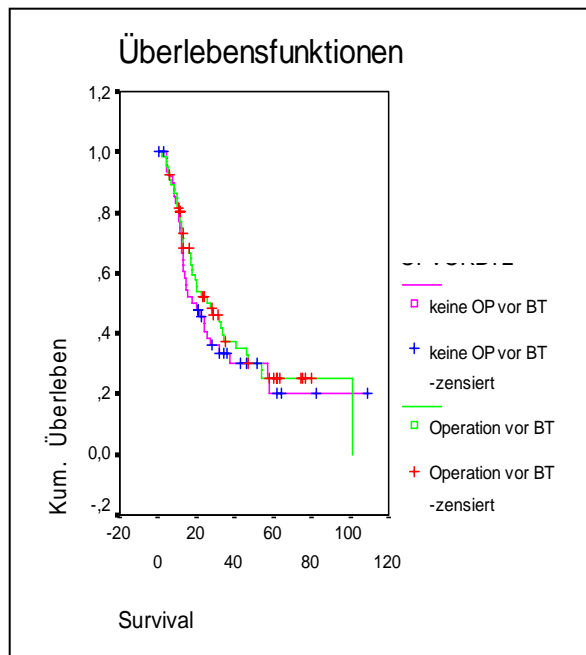


Abbildung 10 Operation



Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven der Variablen „Alter (1-17Jahre/ über 18 Jahre)“, „Therapeutischer Ansatz (kurativ/ palliativ)“ und „N-Stadium“ lässt auf einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben schließen, jedoch reichen die geringen Fallzahlen nicht aus, um diese Abhängigkeit statistisch ausreichend zu belegen (siehe Tabelle 19 und Abbildung 8, 9 und 13).

Abbildung 11 HDR-/ PDR-Therapie

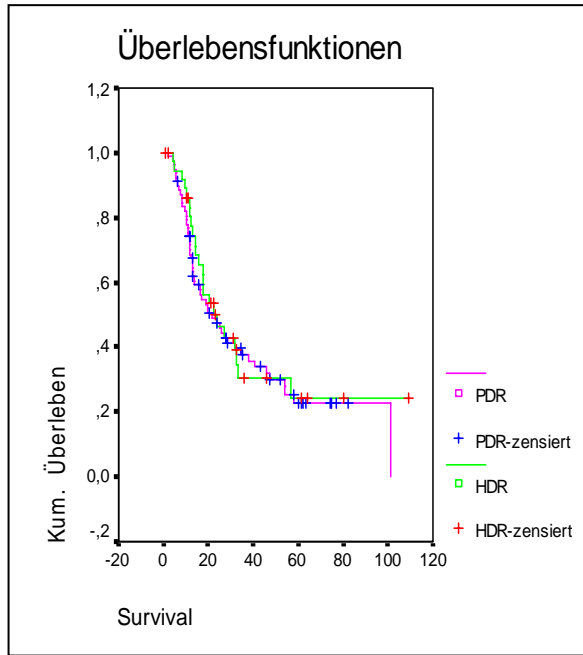


Abbildung 12 Grading

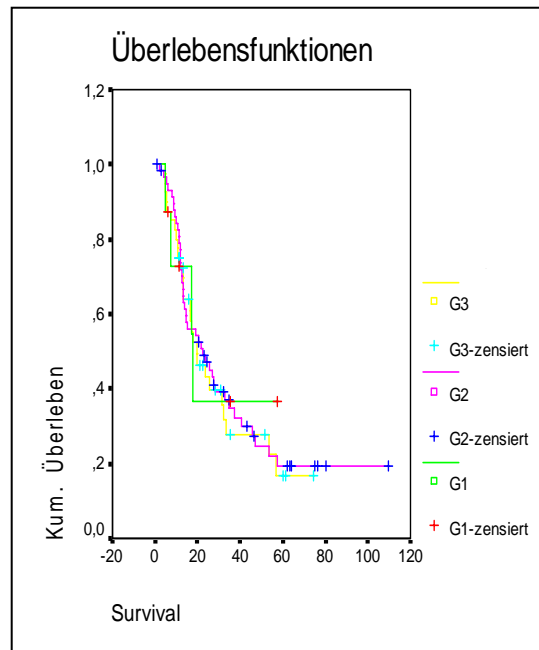
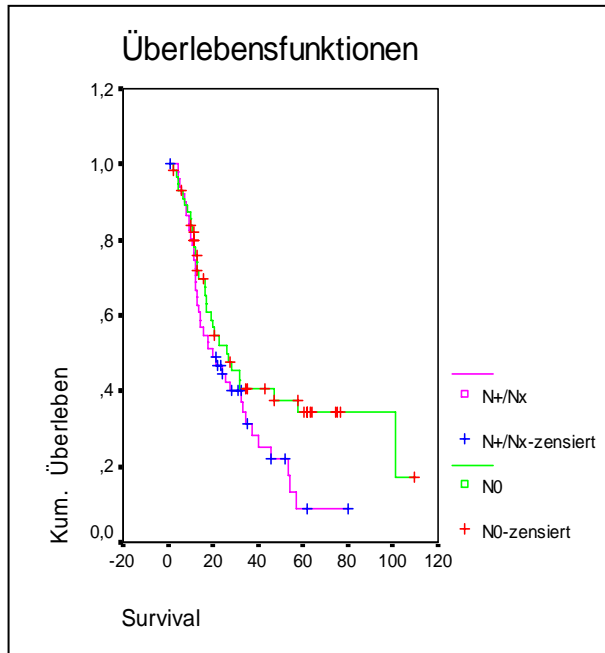
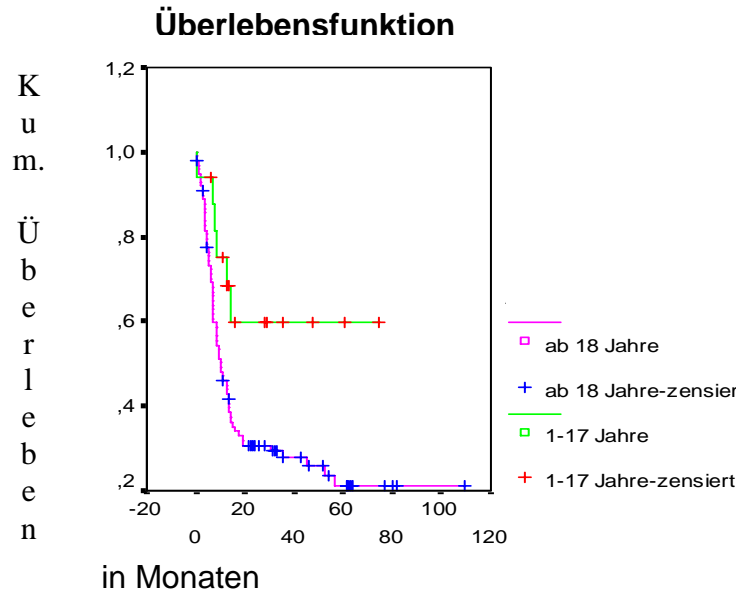


Abbildung 13 N-Stadium



3.2.2. Univariate Analyse, tumorfreies Überleben

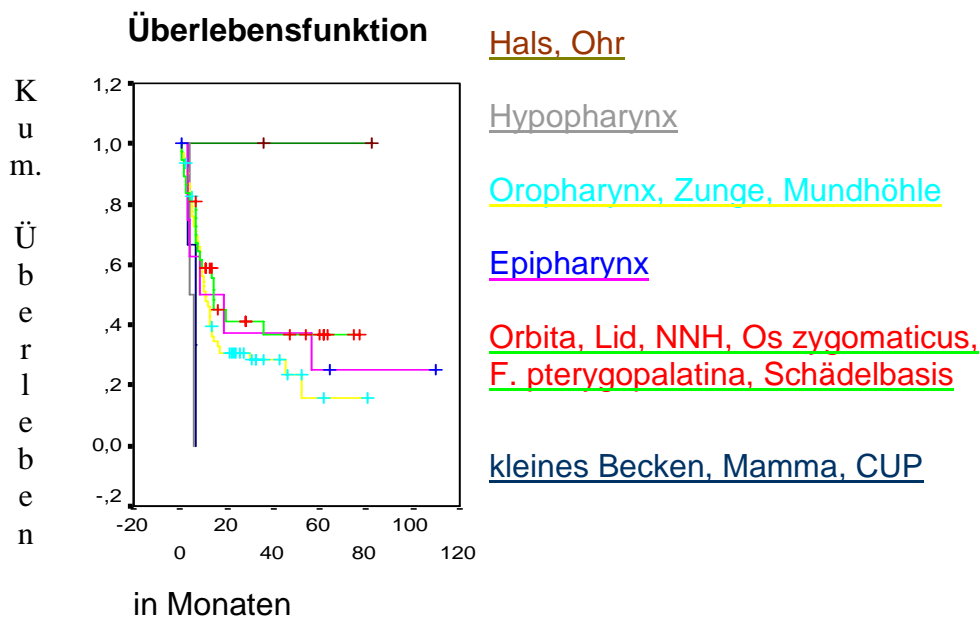
Abbildung 14 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Therapiebeginn



Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das tumorfreie Überleben betrug in der Altersgruppe 1-17 Jahre 60%, in der Altersgruppe ab 18 Jahren 20%.

Somit überlebten Kinder und Jugendliche signifikant ($p=0,023$) länger tumorfrei als Erwachsene (siehe Abbildung 14).

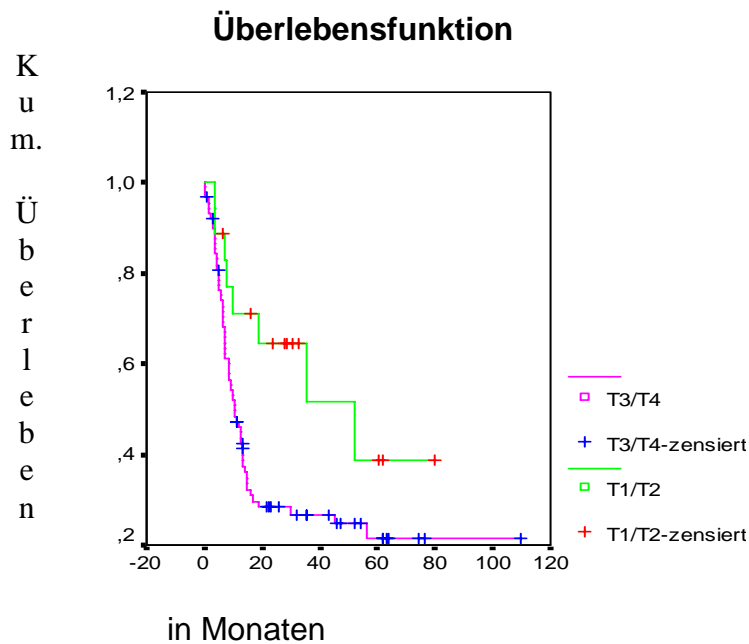
Abbildung 15 Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors



Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das tumorfreie Überleben betrug bei der Lokalisation des Primärtumors im Bereich „Hals, Ohr“ 100%, „Hypopharynx“ 0%, „Oropharynx, Zunge, Mundhöhle“ 15%, „Epipharynx“ 25%, „Orbita, Lid, NNH, Os zygomaticus, F. pterygopalatina, Schädelbasis“ 35% und im Bereich „kleines Becken, Mamma, CUP“ ebenfalls 0%.

Somit hatten Patienten mit einem Primärtumor im Bereich des Ohres oder Halses eine signifikant längere ($p=0,017$), Patienten mit einer Lokalisation des Primärtumors im Bereich des Hypopharynx oder des kleinen Beckens, der Mamma oder mit einem CUP eine signifikant kürzere tumorfreie Überlebenszeit (siehe Abbildung 15).

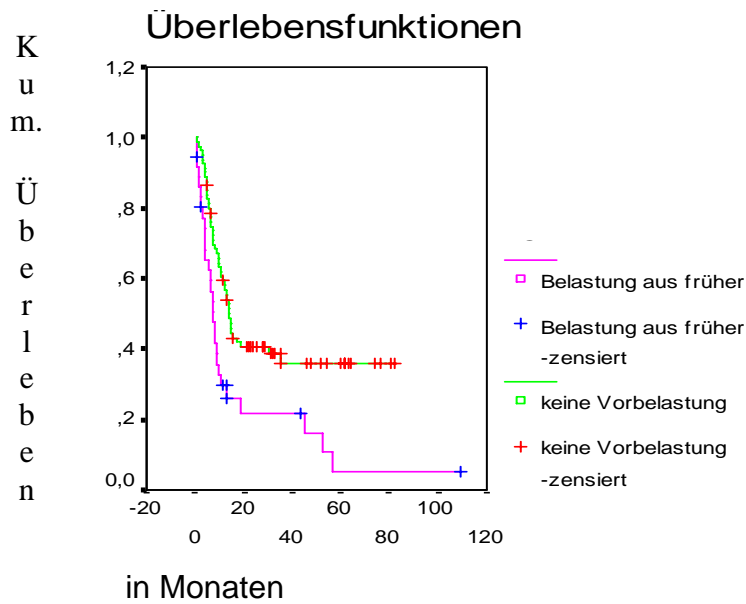
Abbildung 16 Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium vor Brachytherapie



Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das tumorfreie Überleben betrug bei den T1- und T2-Tumoren 40%, bei den T3- und T4- kategorisierten Tumoren 20%. Somit überlebten Patienten mit einem niedrigeren Tumorstadium signifikant ($p=0,025$) länger tumorfrei als Patienten mit einem Tumorstadium T3 oder T4 (siehe Abbildung 16).

Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das tumorfreie Überleben betrug bei einer Vorbelastung aus einer früheren Strahlentherapie unter 5%, bei erstmaliger Brachytherapie ohne Vorbelastung 35%. Patienten, welche nicht durch eine frühere Radiatio vorbelastet waren, wiesen somit eine signifikant ($p=0,001$) längere tumorfreie Überlebenszeit auf (siehe Abbildung 17).

Abbildung 17 Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von der Vorbelastung aus früherer Radiatio



Die 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf das tumorfrees Überleben betrug bei einer durchgeführten Operation mit dem Status R0 66,7%, bei einem R1- oder R2-Status bzw. keiner Operation 20,4%. Patienten, welche mit einer Operation in sano behandelt wurden, wiesen somit eine signifikant ($p=0,034$) längere tumorfrees Überlebenszeit auf (siehe Abbildung 18).

Abbildung 18 Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom OP -Status

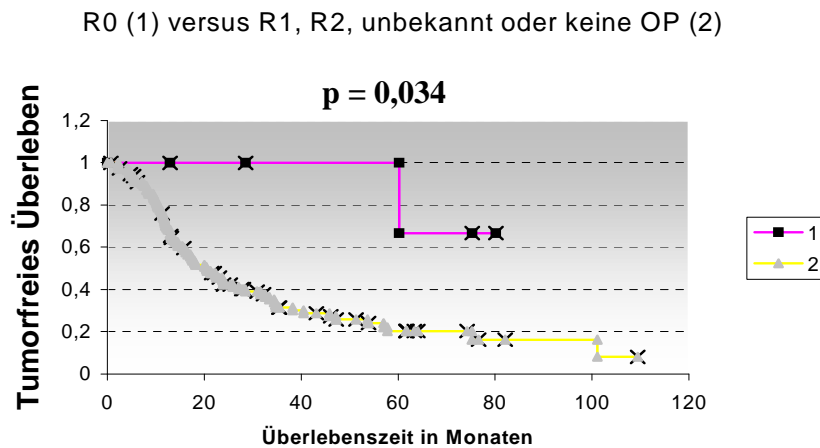


Tabelle 20 Univariate Analyse, tumorfreies Überleben

Tumorfreies Überleben seit Therapie-Beginn in Abhängigkeit von	Signifikanz p-Wert
Lebensalter bei Therapie-Beginn	0,023
Lokalisation des Primärtumors	0,017
T-Stadium vor Brachytherapie	0,025
Operation (R-Status)	0,034
Vorbelastung	0,001

Die Tabelle 20 ist eine Übersicht der zuvor graphisch dargestellten Variablen, von denen das tumorfreie Überleben signifikant ($p < 0,05$) abhängig ist.

Die Variablen Geschlecht und therapeutischer Ansatz hatten keinen signifikanten Einfluss auf das tumorfreie Überleben. Auch gab es keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Patienten mit/ ohne einer vorherige Operation, mit/ ohne einer Neckdissektion oder mit/ ohne einer Chemotherapie; noch gab es Signifikanzen in der tumorfreien Überlebenszeit zwischen der HDR- und PDR-Therapie. Auch die Histologie, das Grading und das N-Stadium wirkten sich nicht auf das tumorfreie Überleben aus (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21 univariate Analyse, tumorfreies Überleben

<u>Nicht</u> signifikant:	Signifikanz p-Wert
Geschlecht	0,643
Therapeutische Ansatz (kurativ/palliativ)	0,144
Operation	0,610
Neckdissektion	0,994
Chemotherapie	0,218
HDR-/PDR-Therapie	0,398
Histologie	0,411
Grading	0,851
N-Stadium	0,979

Die folgenden Abbildungen 19 bis 26 zeigen die Kaplan-Meyer-Graphiken der nicht signifikanten Variablen Geschlecht, therapeutischer Ansatz (kurativ/ palliativ), Operation, Neckdissektion, Chemotherapie, HDR-/PDR-Therapie, Grading und N-Stadium in Abhängigkeit vom Gesamtüberleben.

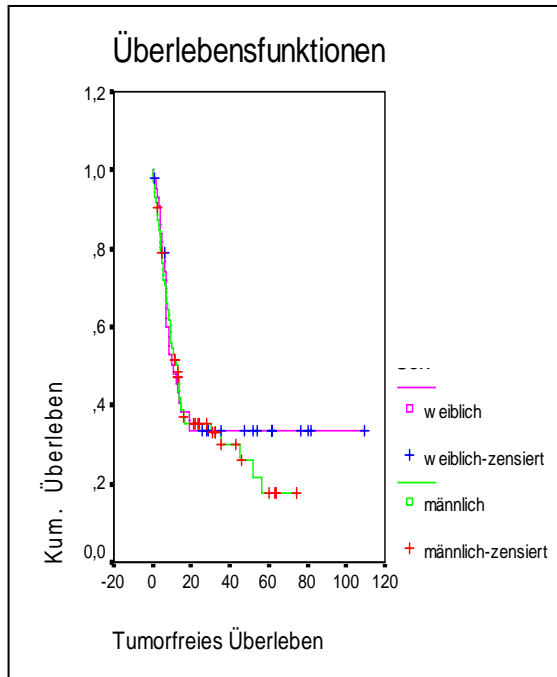
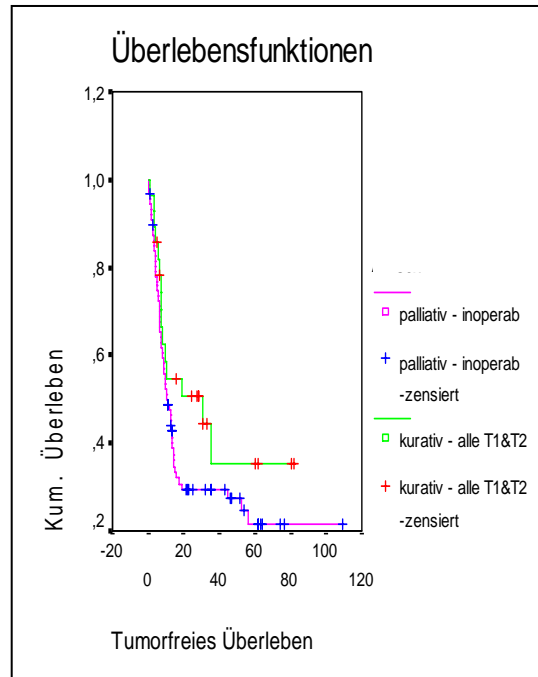
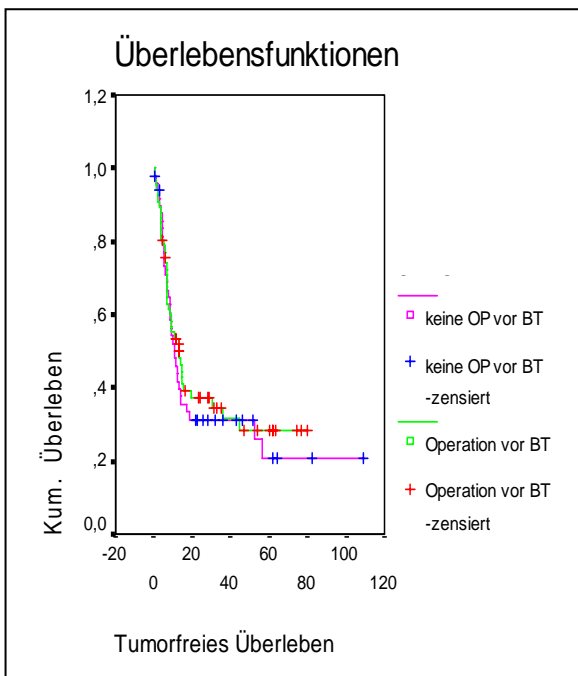
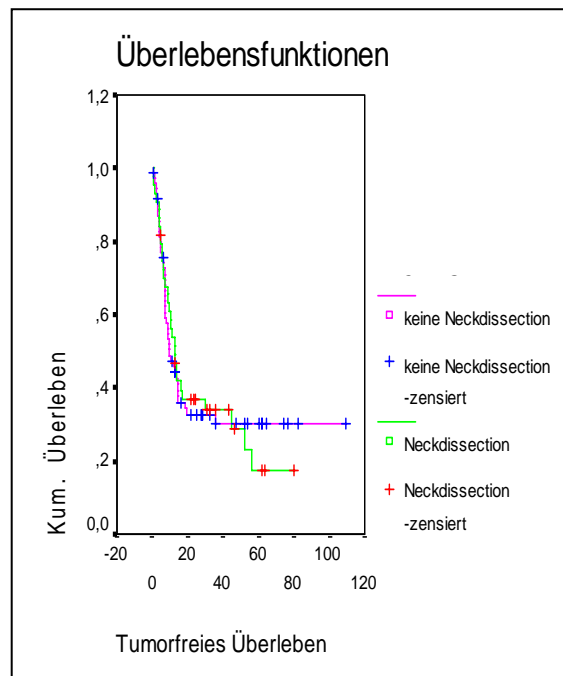
Abbildung 19 Geschlecht**Abbildung 20** therap. Ansatz**Abbildung 21** Operation vor BT**Abbildung 22** Neckdissektion

Abbildung 23 Chemotherapie

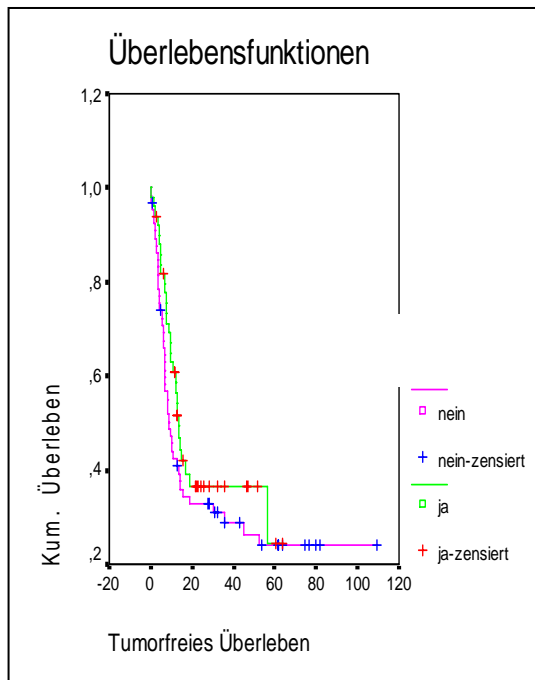


Abbildung 24 HDR-/PDR-Therapie

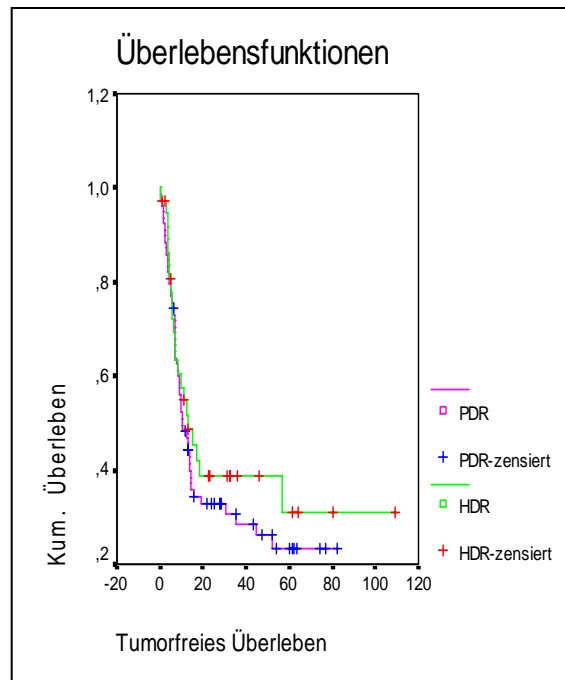


Abbildung 25 Grading

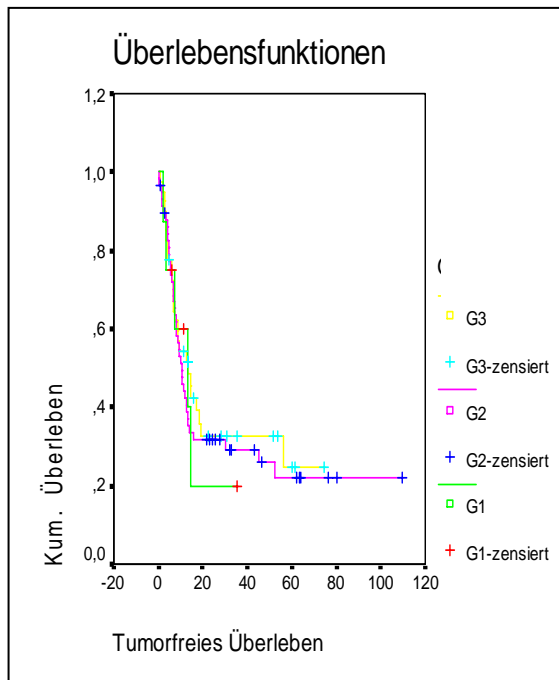
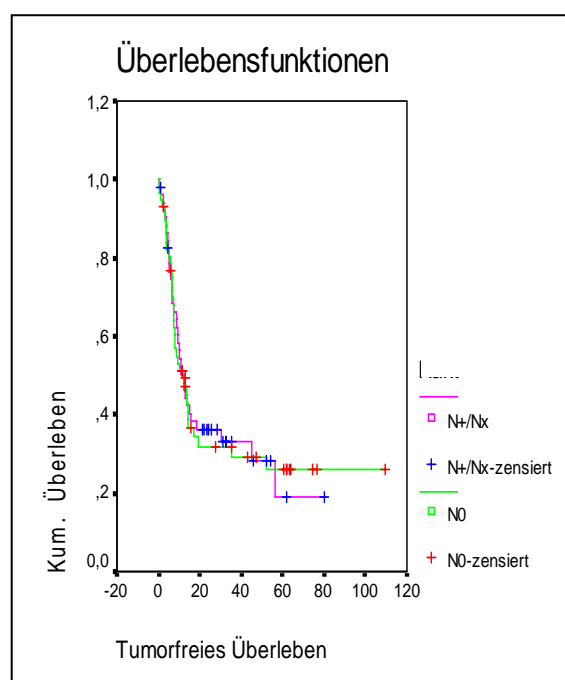


Abbildung 26 N-Stadium



3.3. Lebensqualitätsmessung

Die Daten zur Lebensqualität, welche mit Hilfe der bereits genannten standardisierten Fragebögen ermittelt werden konnten, wurden mit den Daten aus vier weiteren Lebensqualitätsstudien verglichen (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22

Osaba et al., 1994	Patienten mit Mamma, Ovarial- oder Lungenkarzinom
Fossa, 1994	unselektierte onkologische Patienten
Michel, 2002	Pat. mit Mammakarzinom
Reckels, 2003	konservativ therapierte Patienten mit HNO- Malignom

3.3.1. Soziodemographische Charakteristika

An der Lebensqualitätsstudie nahmen 20 (66,7%) Männer und 10 (33,3%) Frauen teil (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23

	Anzahl Patienten	Prozent
Männer	20,00	66,70
Frauen	10,00	33,30

Das Durchschnittsalter der befragten Patienten betrug 46 Jahre.

4 (13,3%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung ledig, 20 (66,7%) verheiratet, 3 (10%) geschieden, 2 (6,7%) verwitwet und ein Patient machte keine Angaben zu seinem Familienstand (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24

	Anzahl Patienten	Prozent
ledig	4	13,3
verheiratet	20	66,7
geschieden	3	10
verwitwet	2	6,7
keine Angabe	1	3,3

3 (10%) der befragten Patienten lebten in einer Großstadt, 3 in einer mittelgroßen Stadt, 7 (23,3%) in einer Kleinstadt, 15 (50%) in einem Dorf und 2 Patienten machten keine Angaben zum Wohnort (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25

	Anzahl Patienten	Prozent
Großstadt	3	10
Mittelgr. Stadt	3	10
Kleinstadt	7	23,3
Dorf	15	50
keine Angaben	2	6,7

7 (23,3%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung berufstätig, 5 (16,7%) waren Hausfrauen, 9 (30%) frühberentet, 7 (23,3%) im Ruhestand und eine Patientin war Schülerin. Ein Patient machte keine Angaben zum Beruf (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26

	Anzahl Patienten	Prozent
berufstätig	7	23,3
Hausfrau/-mann	5	16,7
FrührentnerIn	9	30
RentnerIn	7	23,3
SchülerIn	1	3,3
keine Angaben	1	3,3

Über die Hälfte (53,3%) der befragten Patienten hatte die Haupt- oder Volksschule besucht, vier hatten einen Realschulabschluss, zwei Abitur und jeweils ein Patient hat die Fachhochschulreife bzw. einen Sonderschulabschluss. Eine Patientin ging noch zur Schule (13 Jahre alt) und fünf Patienten machten keine Angaben zu ihrer schulischen Ausbildung (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27

	Anzahl Patienten	Prozent
Abitur	2	6,7
Fachhochschulreife	1	3,3
Mittlere Reife	4	13,3
Haupt-/Volksschule	16	53,3
Sonderschule	1	3,3
kein Abschluß	1	3,3
keine Angaben	5	16,7

3.3.2. Überprüfung der Reliabilität der Messinstrumente

Wie aus der folgenden Tabelle 28 zu ersehen ist, lag der Durchschnittswert des Reliabilitätskoeffizienten für den QLQ-C30 in dieser Studie bei 0,82, so dass auch im Vergleich zu ähnlichen Studien von Osaba et al. (1994), Fossa (1994), Michel (2002) und Reckels (2003) eine gute Aussagekraft besteht. Die Werte für den „kognitiven Status“ und für „Übelkeit und Erbrechen“ lagen mit 0,60 bzw. 0,40 jedoch unter dem Durchschnitt, so dass diesbezüglich nur bedingt gültige Aussagen getroffen werden konnten.

Tabelle 28 Cronbach-Alpha-Werte des QLQ-C30-Modul im Vergleich zu Osaba et al. (1994), Fossa (1994), Michel (2002) und Reckels (2003)

Skala	Eigene Daten	Osaba et al., 1994	Fossa 1994	Michel 2002	Reckels 2003
Allg. Gesundheit	0,95	0,86	0,91	0,96	0,91
Funkt. Status	0,76	0,68	0,61	0,5	0,89
Arbeitsfähigkeit	0,96	0,54	0,53	0,76	0,87
Emotionaler Staus	0,87	0,73	0,75	0,91	0,89
Kognitiver Status	0,6	0,56	0,69	0,77	0,74
Soziale Interaktion	0,92	0,68	0,72	0,84	0,87
Müdigkeit	0,92	0,8	0,87	0,87	0,9
Übelkeit/Erbrechen	0,4	0,65	0,55	0,63	0,52
Schmerz	0,96	0,82	0,9	0,9	0,94
Durchschnittswert	0,82	0,7	0,72	0,79	0,78

Die Reliabilitätsprüfung des HNO-Spezialmoduls QLQ-H&N35 ergab einen Durchschnittswert des Cronbach-Alpha von 0,74, so dass auch hier von einer guten Aussagekraft auszugehen ist. Die einzelnen Cronbach-Alpha-Werte sind der Tabelle 29 zu entnehmen.

Tabelle 29 Cronbach-Alpha-Werte des QLQ-H&N35-Modul

Skala	Eigene Daten	Reckels 2003
spezifischer Schmerz	0,63	0,84
Schluckbeschwerden	0,79	0,83
Geschmacksstörung	0,67	0,81
Sprechprobleme	0,74	0,78
Probleme mit dem Essen in d. Öffentlichkeit	0,84	0,95
Probleme mit sozialen Kontakten	0,70	0,91
Probleme mit der Sexualität	0,79	0,92
Durchschnittswert	0,74	0,86

3.3.3. Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung

Aus folgender Tabelle 30 sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen ersichtlich, welche sich für die Funktionsskalen auf einer Skala von 1 bis 4, bzw. für die allgemeine Gesundheit von 1 bis 7, nach Transformation auf eine Bandbreite von 0 bis 100 ergeben haben.

Tabelle 30 Mittelwerte mit Standardabweichung aller Funktions- und Symptomskalen (QLQ-C30 und QLQ-H&N35-Modul (N=30))

	Mittelwert	Standardabweichung
Allgemeine Gesundheit	59,72	25,44
Funktioneller Status	74,00	30,24
Arbeitsfähigkeit	58,89	37,07
Emotionaler Status	63,61	31,06
Kognitiver Status	81,67	27,10
Soziale Interaktion	65,00	35,92
Müdigkeit	39,44	34,23
Übelkeit/ Erbrechen	8,33	17,37
Schmerz	22,78	32,31
Dyspnoe	22,22	29,47
Schlafstörungen	30,00	34,30
Appetitlosigkeit	18,89	32,38
Obstipation	15,56	27,31
Diarrhoe	3,33	10,17
Finanzielle Belastung	26,67	34,35
Spezifischer Schmerz	16,09	18,49
Schluckbeschwerden	21,94	24,81
Geschmacksprobleme	23,89	27,92
Sprechprobleme	16,67	25,06
Probleme mit Essen in der Öffentlichkeit	27,22	28,28
Probleme mit sozialen Kontakten	15,33	18,46
Probleme mit dem Sexualleben	35,90	35,81
Zahnprobleme	35,56	41,92
Probleme mit dem Mundöffnen	35,56	39,08
Mundtrockenheit	50,57	38,44
Dickflüssiger Speichel	36,67	35,40
Husten	36,67	36,46
Krankheitsgefühl	26,67	35,45

Aufgrund der unter Punkt 3.3.2. beschriebenen geringeren Reliabilität der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ mit einem Cronbach-Alpha-Wert von 0,4, wurde diese Dimension im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Kaum Einschränkungen (hoher Wert) empfanden die Patienten in der vorliegenden Studie hinsichtlich der kognitiven und der körperlichen Funktion. Auffallend mehr Probleme schien es hinsichtlich der sozialen und emotionalen Funktion zu geben. Die aus subjektiver Sicht stärksten Einschränkungen ergaben sich bei der allgemeinen Gesundheit und der Arbeitsfähigkeit.

In der vorliegenden Studie ergab sich bei den Symptomskalen der mit Abstand niedrigste Wert und somit kaum Probleme beim „Durchfall“. Ein deutlich höherer Leidensdruck schien bei den Symptomen „Verstopfung“ und „Appetitmangel“ vorzuliegen. Die höchsten Werte und somit die stärkste Symptomausprägung zeigten sich bei „Müdigkeit“, gefolgt von „Schlafstörungen“, „finanziellen Problemen“ und mit etwas Abstand „Schmerzen“ und „Kurzatmigkeit (Dyspnoe)“.

Innerhalb des HNO-Spezialmodus erwiesen sich als größtes Problem und somit höchster Wert die „Mundtrockenheit“. Mit einem deutlichen Abstand dahinter folgten „Husten“, „dickflüssiger Speichel“, „Sexualleben“ und „Zahnprobleme“. Die geringste Belastung, also niedrigsten Werte, ergaben sich bei „sozialen Kontakten“, „Sprechen“ und den (Kopf-Hals-Tumor-) „spezifischen Schmerzen“.

3.3.4. Ergebnisse der Lebensqualitätsstudie im Vergleich mit anderen Populationen

Im Folgenden wurden die berechneten Mittelwerte der vorliegenden Studie mit den Durchschnittswerten von 3 weiteren Populationen verglichen, welche ebenfalls mit dem QLQ-C30- bzw. zusätzlich auch dem QLQ-H&N35-Fragebogen untersucht wurden.

Die Gruppe 1 bestand aus einer Referenz-Population der gesunden Bevölkerung Kiels von 79 Männern und Frauen, welche gesund oder nur leicht erkrankt waren. Bei keinem der Befragten lag eine Krebserkrankung vor.

Die Gruppe 2 wurde gebildet aus 64 chronisch oder multipel erkrankten Patienten, ebenfalls aus der gesunden Referenz-Population. Auch hier lag bei keinem der Befragten eine Krebserkrankung vor.

Die Gruppe 3 wurde gebildet aus 70 Patienten mit einem malignen Prozess im Kopf-Hals-Bereich, welche einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie, aber keiner Brachytherapie unterzogen wurde (Reckels, 2003).

Die Gruppe 4 wurde aus den Patienten der vorliegenden Studie gebildet.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die vier Gruppen vorab bezüglich der Geschlechts- und Altersverteilung in den Kreuztabellen 31 bis 33 in Beziehung gesetzt.

Tabelle 31 Vergleichsgruppen bezüglich Geschlecht

Geschlecht		männlich	weiblich	Ges.
gesund o. leicht erkrankt (Gruppe 1)	Anzahl	38	41	79
	% v. Erkrankungsgruppe	48,1	51,9	100,0
chronisch o. multipel erkrankt (Gruppe 2)	Anzahl	30	34	64
	% v. Erkrankungsgruppe	46,9	53,1	100,0
Reckels HNO-Ca (Gruppe 3)	Anzahl	47	23	70
	% v. Erkrankungsgruppe	67,1	32,9	100,0
Ruth HNO-Ca (Gruppe 4)	Anzahl	20	10	30
	% v. Erkrankungsgruppe	66,7	33,3	100,0
Gesamt	Anzahl	135	108	243
	% v. Erkrankungsgruppe	55,56	44,44	100,00

Bei der Geschlechtsverteilung fiel auf, dass sich die Männer und Frauen in den Gruppen 1 und 2 die Waage hielten, währenddessen in den Gruppen 3 und 4 mit den im Kopf-Hals-Bereich erkrankten Tumor-Patienten, ca. zwei Drittel auf das männliche Geschlecht entfielen. Dies ist vor allem mit der unterschiedlichen Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren zu erklären (siehe Tabelle 31).

Tabelle 32 Vergleichsgruppen: Alter I

Alter in Jahren		<60	>61	Gesamt
gesund oder leicht erkrankt (Gruppe 1)	Anzahl	49	28	77
	% von Erkrankungsgruppe	63,6	36,4	100,0
chronisch oder multipel erkrankt (Gruppe 2)	Anzahl	24	40	64
	% von Erkrankungsgruppe	37,5	62,5	100,0
Reckels HNO-Ca (Gruppe 3)	Anzahl	36	34	70
	% von Erkrankungsgruppe	51,4	48,6	100,0
Ruth HNO-Ca (Gruppe 4)	Anzahl	19	9	28
	% von Erkrankungsgruppe	67,9	32,1	100,0
Gesamt	Anzahl	128	111	239
	% von Erkrankungsgruppe	53,56	46,44	100,00

Tabelle 33 Vergleichsgruppen: Alter II

Alter in Jahren		30-45	46-60	61-75	>75	Gesamt
gesund oder leicht erkrankt (Gruppe 1)	Anzahl	36	13	18	10	77
	% von Erkrankungsgruppe	46,8	16,9	23,4	13	100
chronisch oder multipel erkrankt (Gruppe 2)	Anzahl	14	10	20	20	64
	% von Erkrankungsgruppe	21,9	15,6	31,3	31,3	100
Reckels HNO-Ca (Gruppe 3)	Anzahl	2	34	25	9	70
	% von Erkrankungsgruppe	2,9	48,6	35,7	12,9	100
Ruth HNO-Ca (Gruppe 4)	Anzahl	5	14	7	2	28
	% von Erkrankungsgruppe	17,9	50	25	7,1	100
Gesamt	Anzahl	57	71	70	41	239
	% von Erkrankungsgruppe	23,85	29,71	29,29	17,15	100

Bei der Altersverteilung zeigten sich naturgemäß deutliche Unterschiede. Die meisten Jüngeren fanden sich in der Gruppe 1 mit den gesunden oder leicht erkrankten Probanden. Innerhalb der chronisch oder multipel erkrankten Population (Gruppe 2) fanden sich die meisten „Über-Sechzig-Jährigen“, was auf die im Alter zunehmende Morbidität zurückzuführen ist. In den beiden Gruppen 3 und 4 mit den maligne erkrankten Patienten lag das Alter im Schnitt zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr, wobei im Unterschied zur Gruppe 4 etwa die Hälfte der perkutan bestrahlten Patienten das 61. Lebensjahr bereits überschritten hatte (siehe Tabelle 32 und 33); je 2 Patienten hatten in der Gruppe 1 und 4 kein Beantwortungsdatum

eingetragen, so dass sie nicht in der Altersauswertung berücksichtigt werden konnten.

In der folgenden Tabelle 34 wurden die in den Funktionsskalen der QLQ C30 Moduls erreichten Mittelwerte der vier Gruppen miteinander verglichen.

Tabelle 34 Mittelwerte mit Standardabweichungen der Funktionsskalen der QLQ C30 Moduls im Vergleich der Populationen

Mittelwert (Standardabweichung) n=Anzahl	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
	gesund oder leicht erkrankt	chronisch oder multipel erkrankt	perkutane Radiatio bei HNO- Ca	Brachy- therapie bei HNO- Ca
funktioneller Status	89,26 (16,23) n=77	74,89 (20,03) n=63	66,45 (27,79) n=70	74,00 (30,24) n=30
Arbeitsfähigkeit	91,13 (22,71) n=77	67,72 (35,40) n=63	52,90 (33,57) n=69	58,89 (37,07) n=30
emotionaler Status	77,38 (21,83) n=77	65,32 (31,88) n=64	60,20 (31,96) n=70	63,61 (31,06) n=30
kognitiver Status	89,39 (16,65) n=77	74,22 (23,93) n=64	69,52 (29,76) n=70	81,67 (27,10) n=30
soziale Interaktion	89,39 (21,95) n=77	73,44 (31,94) n=64	58,57 (36,09) n=70	65,00 (35,92) n=30
allgemeine Gesundheit	71,71 (21,99) n=76	58,07 (21,31) n=64	56,90 (25,62) n=70	59,72 (25,44) n=30

Zur besseren Übersicht wurden die Werte aus Tabelle 34 im Folgenden noch einmal graphisch dargestellt (siehe Abbildungen 27 und 28).

Abbildung 27 Darstellung der Funktionsskalen der QLQ C30 Moduls:
Gruppe 4 versus 1 und 2

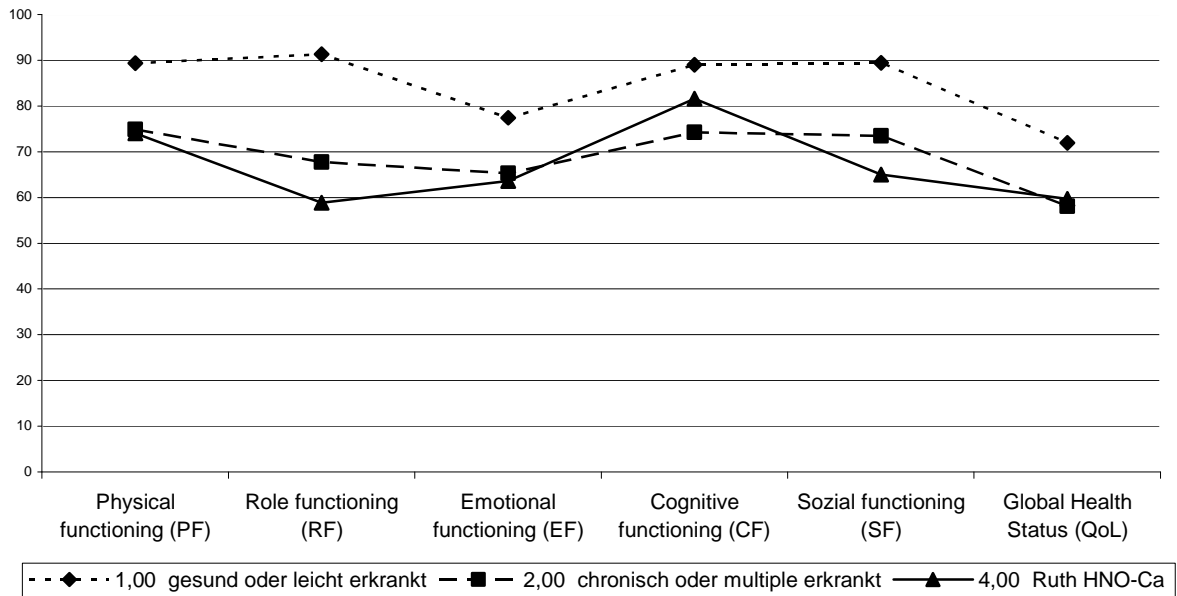
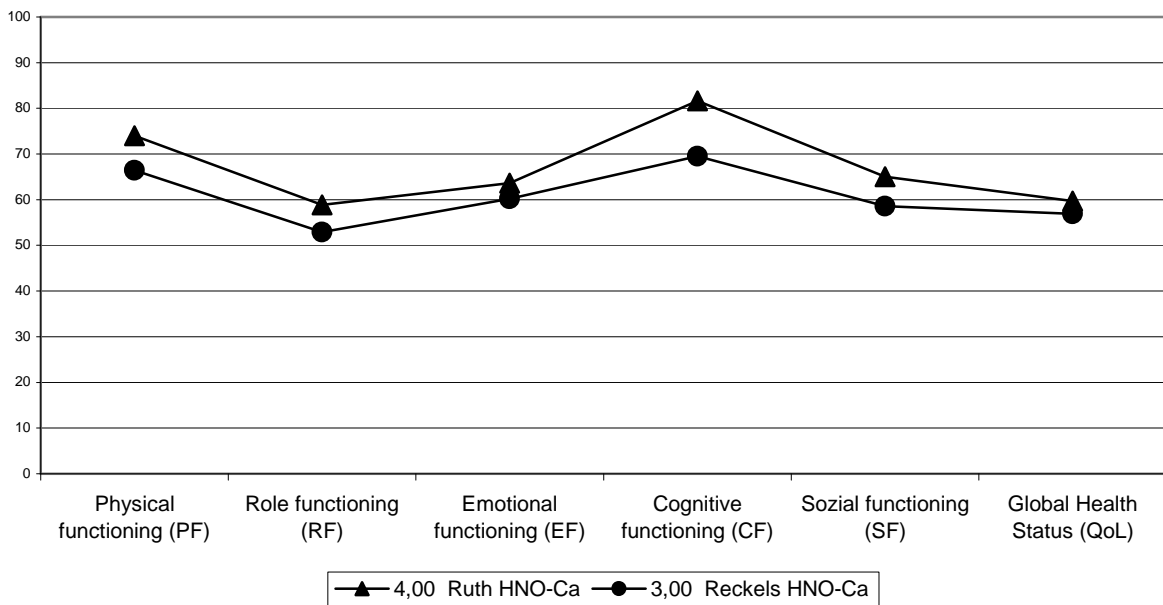


Abbildung 28 Darstellung der Funktionsskalen der vorliegenden Studie (Ruth HNO-Ca) im Vergleich zu den konservativ perkutan bestrahlten HNO- Malignom- Patienten (Reckels HNO-Ca)



Innerhalb der Funktionsskalen bedeutet ein hoher Wert eine hohe Lebensqualität und äquivalent ein niedriger Wert eine starke Funktionseinschränkung (siehe Tabelle 34).

Bei dem körperlichen Status zeigte sich bei den Mittelwerten kein messbarer Unterschied zwischen den mit Brachytherapie behandelten Patienten (Gruppe 4/ Ruth HNO-Ca) und den chronisch oder multipel erkrankten Patienten (Gruppe 2). Im Vergleich zu den perkutan bestrahlten Patienten (Gruppe 3/ Reckels HNO-Ca) ergab sich in dieser Hinsicht ein mäßiggradiger Unterschied zugunsten der Patienten der Gruppe 4, der aber statistisch nicht signifikant ist. Ein größerer Unterschied (Differenz von 15,26 Mittelwert-Punkten) zeigte sich erwartungsgemäß gegenüber der gesunden oder nur leicht erkrankten Gruppe 1, welche in dieser Hinsicht kaum Probleme angab.

Die Arbeitsfähigkeit der Gruppe 3 (Reckels HNO-Ca) wurde nur geringgradig besser empfunden als bei der Gruppe 4 (statistisch nicht signifikant), ein mäßiggradiger Unterschied zeigte sich zugunsten der chronisch oder multipel erkrankten Patienten (ebenfalls statistisch nicht signifikant). Die Arbeitsfähigkeit der Gruppe 1 (gesund oder leicht erkrankt) wurde naturgemäß als deutlich besser eingeschätzt versus alle erkrankten Gruppen (Differenz zu allen übrigen Mittelwerten >23 Punkte).

Der emotionale Status ergab zwischen den Studien mit erkrankten Patienten (Gruppen 2 bis 4) keine nennenswerten Qualitätsunterschiede. Mäßiggradig bis gut empfanden die Studienteilnehmer der gesunden oder nur leicht erkrankten Gruppe 1 ihren emotionalen Status, welcher hier insgesamt deutlich besser abschnitt als bei allen übrigen Gruppen.

Auffallend gut eingeschätzt wurde der kognitive Status von der Brachytherapie-Population (Gruppe 4), welche als grenzwertig signifikant besser bewertet wurde als bei den Patienten der Gruppe 3 (perkutan bestrahlt). Auch gegenüber der Gruppe 2 zeigte sich ein messbar besserer Wert für den kognitiven Status, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die gesunde oder leicht erkrankte Population gab den höchsten und somit günstigsten Wert an. Doch auch dieser Unterschied ist statistisch nicht ausreichend signifikant.

Der soziale Status schnitt bei der Gruppe 3 der perkutan bestrahlten Patienten mit dem niedrigsten Wert ab. Mäßiggradig besser wurde er von der Gruppe 4 bewertet (nicht signifikant), deutlich besser von der Gruppe 1 (signifikant), jedoch auch von der Gruppe 2 (nicht signifikant).

Gruppe 1 (gesund oder leicht erkrankt), Gruppe 2 (chronisch oder multipel erkrankt), Gruppe 3 (HNO-Ca., perkutane Radiatio), Gruppe 4 (HNO-Ca., Brachytherapie)

Tabelle 35 ANOVA der Funktionsskalen des QLQ C30 Moduls

	Gruppe 1 versus Gruppe 4 <i>P-Wert</i>	Gruppe 2 versus Gruppe 4 <i>P-Wert</i>	Gruppe 3 versus Gruppe 4 <i>P-Wert</i>
körperliche Funktion	0,012	0,885	0,228
Arbeitsfähigkeit	0,000	0,271	0,431
emotionale Funktion	0,031	0,807	0,623
kognitive Funktion	0,173	0,181	0,058
soziale Funktion	0,001	0,254	0,416
allgemeine Gesundheit	0,025	0,743	0,615

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bezüglich der allgemeinen Lebensqualität zwischen den Erkrankten -Gruppen 2, 3 und 4. Die Gruppe der weitestgehend gesunden Population bewertete dieses Kriterium auffallend schlechter als alle übrigen Funktionen, jedoch erwartungsgemäß deutlich und statistisch signifikant besser als alle übrigen Gruppen.

Generell gilt, dass alle messbaren Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Brachytherapie-Population (Gruppe 4) gegenüber den erkrankten Gruppen 2 und 3 aus statistischer Sicht nicht signifikant sind. Die Gruppe 1 dagegen erreichte, wie erwartet, deutlich günstigere Mittelwerte auf einem durchweg hohen Signifikanzniveau (ausgenommen die kognitive Funktion bei bekannter mäßiger Reliabilität innerhalb der vorliegenden Studie).

Äquivalent zu den Funktionsskalen sind in der folgenden Tabelle 36 die Mittelwerte der Symptomskalen im Vergleich zu anderen Populationen dargestellt.

Gruppe 1 (gesund oder leicht erkrankt), Gruppe 2 (chronisch oder multipel erkrankt),
Gruppe 3 (HNO-Ca., perkutane Radiatio), Gruppe 4 (HNO-Ca., Brachytherapie)

Tabelle 36 Mittelwerte mit Standardabweichungen der Symptomskalen des QLQ C30 Moduls im Vergleich der Populationen

Mittelwert (Standartabweichung) [n=Anzahl]	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
	gesund oder leicht erkrankt	chronisch oder multipel erkrankt	perkutane Radiatio bei HNO-Ca.	Brachy- therapie bei HNO-Ca.
Müdigkeit	21,65 (24,31) [n=77]	39,51 (25,46) [n=63]	45,16 (32,74) [n=70]	39,44 (34,23) [n=30]
Übelkeit/ Erbrechen	3,90 (12,65) [n=77]	8,07 (19,70) [n=64]	7,14 (14,07) [n=70]	08,33 (17,37) [n=30]
Schmerz	16,67 (26,77) [n=77]	35,94 (33,36) [n=64]	34,05 (37,37) [n=70]	22,78 (32,31) [n=30]
Dyspnoe	8,77 (15,75) [n=76]	30,69 (32,96) [n=63]	30,95 (36,48) [n=70]	22,22 (29,74) [n=30]
Schlafstörungen	23,38 (31,56) [n=77]	33,86 (38,56) [n=63]	34,76 (39,50) [n=70]	30,00 (34,30) [n=30]
Appetitlosigkeit	7,36 (16,77) [n=77]	13,23 (27,13) [n=63]	20,48 (29,65) [n=70]	18,89 (32,38) [n=30]
Obstipation	6,06 (17,71) [n=77]	8,85 (19,91) [n=64]	8,57 (19,91) [n=70]	15,56 (27,31) [n=30]
Diarrhoe	7,36 (16,77) [n=77]	9,90 (25,67) [n=64]	14,29 (29,80) [n=70]	03,33 (10,71) [n=30]
finanzielle Probleme	5,19 (17,16) [n=77]	6,77 (16,99) [n=64]	38,57 (40,38) [n=70]	26,67 (34,35) [n=30]

Zur Veranschaulichung werden auch die Werte aus Tabelle 36 im Folgenden noch einmal graphisch dargestellt (siehe Abbildungen 29 und 30).

Gruppe 1 (gesund oder leicht erkrankt), Gruppe 2 (chronisch oder multipel erkrankt),
 Gruppe 3 (HNO-Ca., perkutane Radiatio), Gruppe 4 (HNO-Ca., Brachytherapie)

Abbildung 29 Darstellung der Symptomskalen des QLQ C30 Moduls Gruppe 4 versus 1 und 2

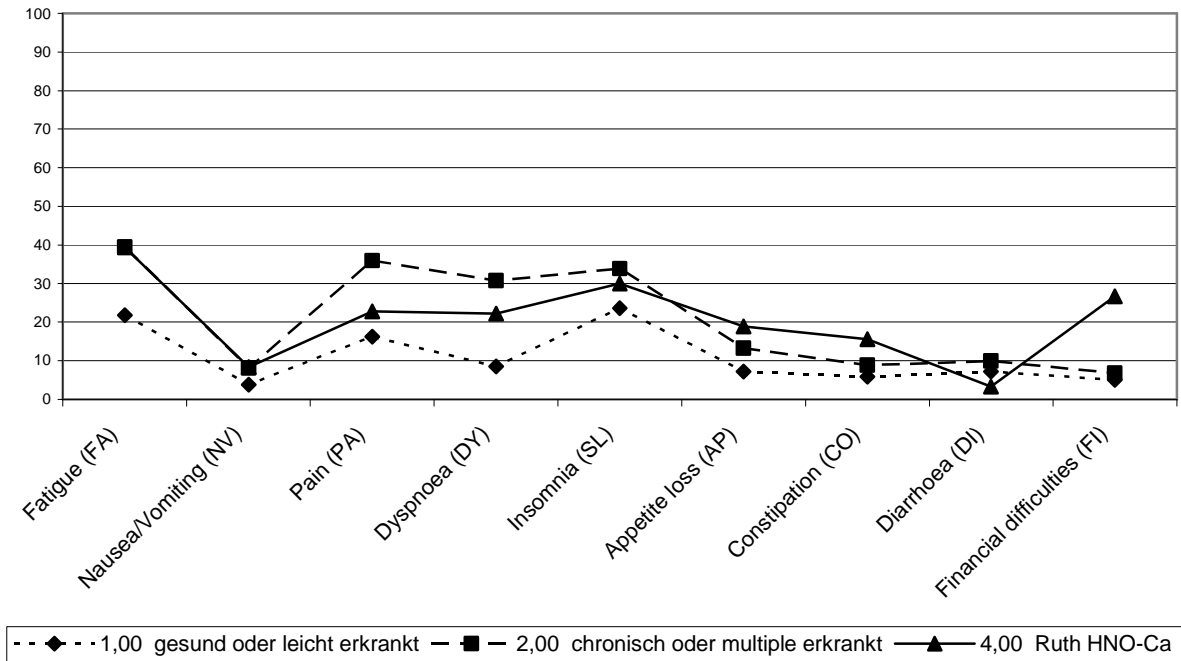
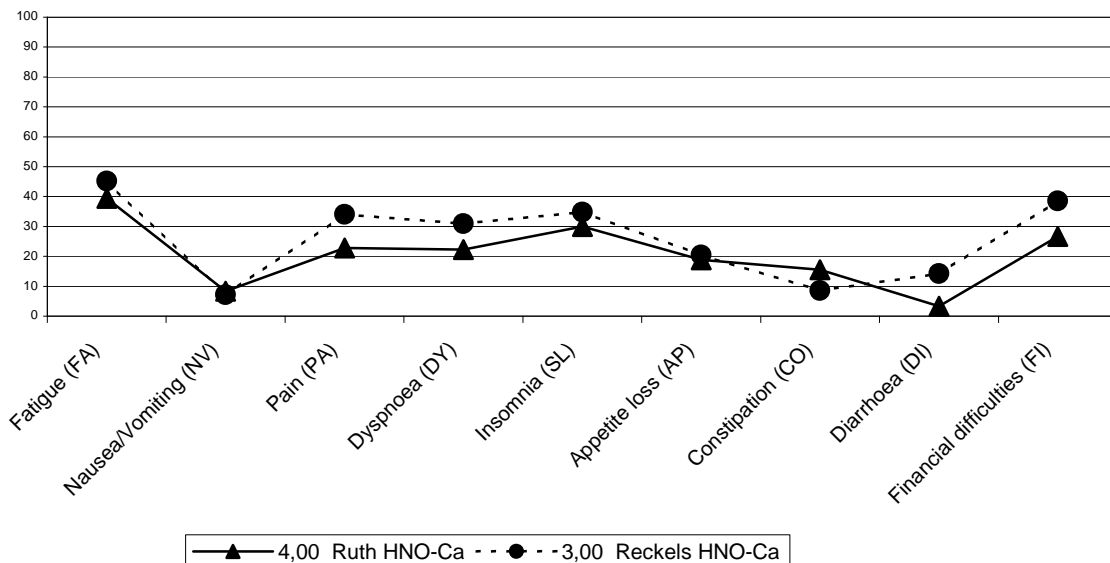


Abbildung 30 Darstellung der Symptomskalen der vorliegenden Studie (Ruth HNO-Ca) im Vergleich zu den konservativ perkutan bestrahlten HNO- Malignom- Patienten (Reckels HNO-Ca)



Innerhalb der Symptomskalen bedeutet ein hoher Wert eine starke Symptomausprägung und somit eine schlechtere Lebensqualität. Ein niedriger Wert steht dementsprechend für eine nur geringgradige Symptomausprägung, was im Allgemeinen mit einer besseren Lebensqualität gleichzusetzen ist.

Mit Müdigkeit hatten nach eigener Aussage alle Erkrankten -Populationen (Gruppen 2 bis 4) gleichermaßen zu kämpfen. Doch auch die gesunde oder leicht erkrankte Gruppe 1 gab diesbezüglich einen unerwartet hohen Wert an, welcher jedoch signifikant unter den höheren Werten der übrigen Populationen liegt.

Nur eine verhältnismäßig geringe Einschränkung der Lebensqualität durch Schmerz empfanden die Patienten der Gruppe 4 (Population der vorliegenden Studie mit Brachytherapie). Dieses Symptom ist nicht signifikant stärker ausgeprägt als bei der gesunden oder leicht erkrankten Gruppe 1. Auch gegenüber den perkutan bestrahlten HNO-Ca-Patienten (Gruppe 3) wurde der Schmerz als weniger belastend empfunden (aber nicht statistisch signifikant), ein grenzwertig signifikant noch schlechterer Wert ergab sich bei den chronisch oder multipel erkrankten Patienten der Gruppe 2.

Mäßiggradig mehr Probleme hatten die Gruppen 2 und 3 auch mit Dyspnoe gegenüber den Patienten der vorliegenden Studie der Gruppe 4. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Signifikant weniger Probleme gab es diesbezüglich erwartungsgemäß bei der gesunden oder nur leicht erkrankten Gruppe 1.

Schlafstörungen scheinen ein übergreifendes Problem aller beteiligten Gruppen zu sein, hier ergaben sich geringgradig bessere Werte zugunsten der Gruppe 1, welche sich jedoch nicht als signifikant erwiesen.

Bei allen Erkrankten -Gruppen 2 bis 4 scheint die Appetitlosigkeit nur eine verhältnismäßig geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität zu verursachen, jedoch ist der diesbezügliche Wert bei der gesunden oder nur leicht erkrankten Gruppe 1 noch immer grenzwertig signifikant günstiger.

Die Patienten der Brachytherapie-Population (Gruppe 4) gaben geringgradig, jedoch statistisch nicht signifikant, mehr Probleme mit Obstipation als die Gruppen 2 und 3 an. Knapp, aber geringgradig signifikant besser, stellte sich die Situation nur bei der Gruppe 1 dar.

Diarrhoe stellte bei den Patienten der Gruppe 4 kein Problem dar. Der Wert ist geringgradig aber statistisch nicht signifikant besser als bei der gesunden oder leicht erkrankten Population (Gruppe 1), signifikant niedriger und somit günstiger als bei der erkrankten Gruppe 3 und grenzwertig signifikant schlechter versus Gruppe 2.

Weniger Probleme schien es in der Gruppe 4 bezüglich der finanziellen Situation gegenüber der perkutan bestrahlten Gruppe 3 zu geben, wenn auch statistisch nicht ausreichend signifikant. Auf deutlich weniger bis keine finanziellen Probleme lassen dagegen die niedrigen Werte bei den Gruppen 1 und 2 schließen, deren Mittelwertdifferenzen versus Gruppe 4 eine hohe statistische Signifikanz aufweisen. Diese Daten sind in der Tabelle 37 zusammengefasst.

Tabelle 37 ANOVA der Symptomskalen des QLQ C30 Moduls

Signifikanz (p) (p<0,05)	Gruppe 1 versus Gruppe 4	Gruppe 2 versus Gruppe 4	Gruppe 3 versus Gruppe 4
Müdigkeit	0,013	0,993	0,432
Übelkeit/ Erbrechen	0,198	0,951	0,719
Schmerz	0,328	0,075	0,154
Dyspnoe	0,021	0,234	0,250
Schlafstörung	0,381	0,641	0,567
Appetitlosigkeit	0,067	0,380	0,812
Obstipation	0,080	0,236	0,211
Diarrhoe	0,149	0,080	0,008
finanzielle Probleme	0,002	0,005	0,137

Gruppe 1 (gesund oder leicht erkrankt), Gruppe 2 (chronisch oder multipel erkrankt),
Gruppe 3 (HNO-Ca., perkutane Radiatio), Gruppe 4 (HNO-Ca., Brachytherapie)

Alle Skalen des QLQ-H&N35-Moduls der vorliegenden Studie wurden ferner mit der Studie von Reckels (perkutane Radiatio) verglichen: spezifischer Schmerz, Schluckbeschwerden, Geschmacksstörungen, Sprechprobleme, Probleme mit Essen in der Öffentlichkeit, mit sozialen Kontakten sowie Probleme mit der Sexualität. Dabei zeigten sich ausschließlich bei Sprechproblemen signifikante Unterschiede. Die mit Brachytherapie behandelten Patienten mit einem HNO-Tumor hatten signifikant ($p=0,044$) weniger Sprechprobleme (Mittelwert 16,67) im Vergleich zu den perkutan bestrahlten Patienten (Mittelwert 28,65) (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38 Mittelwerte mit Standardabweichungen des QLQ-H&N35-Moduls (perkutane Radiatio (Gruppe 3) versus Brachytherapie bei HNO-Tumoren (Gruppe 4))

Symptom-Skalen QLQ-H&N35	Gruppe	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Spezifischer Schmerz	3	70	18,45	26,42	0,614
	4	29	16,09	18,49	
Schluck- beschwerden	3	70	27,98	28,59	0,318
	4	30	21,94	24,81	
Geschmacks- probleme	3	70	25,95	32,68	0,764
	4	30	23,89	27,92	
Sprech- probleme	3	70	28,65	30,38	0,044
	4	30	16,67	25,06	
Probleme mit Essen in der Öffentlichkeit	3	70	35,24	37,16	0,243
	4	30	27,22	28,28	
Probleme mit sozialen Kontakten	3	70	22,6	29,56	0,141
	4	30	15,33	18,46	
Probleme mit dem Sexualleben	3	65	40	40,48	0,653
	4	26	35,9	35,81	
Zahnprobleme	3	68	32,84	40,1	0,762
	4	30	35,56	41,92	
Probleme mit dem Mundöffnen	3	70	31,9	40,3	0,676
	4	30	35,56	39,08	
Mund- trockenheit	3	70	49,52	39,62	0,904
	4	29	50,57	38,44	
Dickflüssiger Speichel	3	70	43,81	38,3	0,384
	4	30	36,67	35,4	
Husten	3	70	33,33	32,1	0,649
	4	30	36,67	36,46	
Krankheits- gefühl	3	70	30,95	35,13	0,578
	4	30	26,67	35,45	

Gruppe 1 (gesund oder leicht erkrankt), Gruppe 2 (chronisch oder multipel erkrankt),
Gruppe 3 (HNO-Ca., perkutane Radiatio), Gruppe 4 (HNO-Ca., Brachytherapie)

3.3.5 Univariate Analyse (ANOVA) der vorliegenden Lebensqualitätsstudie

Folgende Variablen wurden einer mehrfach gestuften, einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) überprüft: Geschlecht, Alter, Familienstand, Art der Brachytherapie (BT) (HDR/PDR), Progress, TNM- Status, Grading, Therapie-Ansatz, Indikation (BT bei Primärtumor oder Rezidiv/Zweit-Tumor), Vorbelastung durch vorangehende Strahlentherapie, Operation vor BT, Neckdissektion und Chemotherapie. Nur wenige Variablen erfüllten das Signifikanzniveau. Sie werden in den Tabellen 38 bis 41 zusammengefasst.

Tabelle 39 Signifikante Mittelwertunterschiede in Abhängigkeit von der Art der Brachytherapie

	BT-Art	Mittelwert	Standartabweichung	Signifikanz
kognitiver Status	HDR	66,67	33,33	0,006
	PDR	93,14	13,25	

Die Patienten, welche mit einer PDR-Brachytherapie behandelt wurden, gaben ($p=0,006$) eine deutlich geringere Einschränkung des kognitiven Status an (Mittelwert 93,14) als mit HDR-Brachytherapie behandelte Patienten (Mittelwert 66,67). Weitere signifikante Mittelwerts-Unterschiede konnten diesbezüglich nicht gefunden werden.

Tabelle 40 Signifikante Mittelwertunterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Geschlecht	Mittelwert	Standartabweichung	Signifikanz
Finanzielle Schwierigkeiten	männl.	38,33	36,31	0,001
	weibl.	3,33	10,54	
Probleme mit Essen in der Öffentlichkeit	männl.	34,58	31,21	0,01
	weibl.	12,5	12,58	
Soziale Interaktion	männl.	57,5	39,17	0,06
	weibl.	80	23,31	
Dickflüssiger Speichel	männl.	45,00	32,94	0,067
	weibl.	20,00	35,83	

Männer hatten ($p=0,001$) deutlich mehr Probleme im Bereich der Finanzen (Mittelwert 38,33) als Frauen (Mittelwert 3,33), welche in dieser Hinsicht keine nennenswerten Schwierigkeiten angaben. Ähnlich verhielt es sich bezüglich

Probleme, in der Öffentlichkeit zu Essen, wo ebenfalls die Männer mit einem Mittelwert von 34,58 deutlich schlechter abschnitten als die Frauen (Mittelwert 12,5). Leicht mehr Probleme hatten Männer auch mit dickflüssigem Speichel (Mittelwert 45 versus 20 bei den Frauen), jedoch statistisch nicht ausreichend signifikant ($p=0,067$). Positiver als Männer schnitten Frauen ebenfalls bei der sozialen Interaktion ($p=0,060$) ab mit einem Mittelwert von 80 gegenüber den Männern mit einem Mittelwert von 57,5.

Tabelle 41 Signifikante Mittelwertunterschiede in Abhängigkeit einer Operation im Tumorgebiet vor Beginn der Brachytherapie

	OP vor BT	Mittelwert	Standartabweichung	Signifikanz
Schlafstörung	ja	10,26	16,01	0,004
	nein	45,1	37,16	
Schluckprobleme	ja	9,62	14,37	0,014
	nein	31,37	22,25	
Sprechprobleme	ja	4,27	7,23	0,015
	nein	26,14	29,64	
Probleme mit Essen in der Öffentlichkeit	ja	7,69	9,37	0,045
	nein	21,18	21,63	
Zahnprobleme	ja	52,94	21,68	0,007
	nein	21,18	45,73	
Husten	ja	15,83	22,01	0,003
	nein	52,94	37,38	

Eine Operation vor Beginn der Brachytherapie hatte, mit Ausnahme der Zähne, auf insgesamt 6 Symptomskalen der Lebensqualitätsstudie einen signifikant positiven Einfluss. Bei den operierten Patienten gab es deutlich weniger Schlafstörungen (Mittelwert 10,26) als bei den inoperablen Patienten mit einem Mittelwert von 45,1 ($p=0,004$). Ebenso verhielt es sich bei Schluckproblemen (Mittelwert von 9,62 gegenüber 31,37) mit $p=0,014$. Sprechprobleme hatten die operierten Patienten kaum (Mittelwert 4,27) im Gegensatz zu den nicht operierten Patienten mit einem Mittelwert von 26,14 ($p=0,015$). Eine Operation vor Beginn der Brachytherapie wirkte sich ebenfalls positiv ($p=0,045$) auf das Essen in der Öffentlichkeit aus mit einem Mittelwert von 7,69 versus 21,18. Die operierten Patienten wurden auch signifikant ($p=0,003$) weniger von Husten belastet (Mittelwert 15,83) als die nicht operierten Patienten (Mittelwert 52,94). Genau umgekehrt verhielt es sich bezüglich Zahnproblemen, mit denen die operierten Patienten signifikant ($p=0,007$) mehr belastet wurden als die nicht operierten Patienten (Mittelwert 52,94).

Tabelle 42 Signifikante Mittelwertunterschiede in Abhängigkeit einer Entfernung der Lymphknoten

	Neck Diss.	Mittelwert	Standartabweichung	Signifikanz
spezifische Schmerzen	ja	25	22,75	0,037
	nein	10,42	11,98	

Eine Neckdissektion hatte bezüglich HNO-Tumor-spezifischer Schmerzen einen signifikant ($p=0,037$) negativen Effekt (Mittelwert von 25 gegenüber 10,42).

3. Diskussion

Die Diagnose „Krebs“ stellt für jeden Betroffenen eine besondere Belastung dar, kann sie doch eine Bedrohung von Leib und Leben bedeuten. Handelt es sich speziell um ein malignes Geschehen im Kopf-Hals-Bereich, so führt der Tumor selbst bzw. die Therapie (Operation/ Radiatio) häufig zusätzlich zu einer starken funktionellen und/ oder auch ästhetischen Einschränkung des Gesichtes (Bjordal et al., 1995; Dudgeon et al., 1980). Da das Gesicht mit seiner Mimik gewissermaßen das Fenster zur Außenwelt darstellt, führt eine Krebserkrankung in diesem Bereich überdurchschnittlich häufig zu einem sozialen und gesellschaftlichen Rückzug der Patienten (Maune et al., 2002). Hinzu kommen die funktionellen Einschränkungen, welche z.B. alltägliche Verrichtungen wie Kauen, Schlucken und Sprechen stark erschweren oder sogar unmöglich machen.

Dieser besondere Umstand macht eine Beurteilung der Therapie auch unter dem Aspekt der Lebensqualität sehr wichtig, denn nur Patienten, welche in der Lage sind, ihre Malignomkrankung zu bewältigen, erlangen subjektiv einen besseren Gesundheitszustand (Hassanein et al., 2001). Hinzu kommt, dass beim Patientengut dieser Studie zu einem großen Teil aufgrund des fortgeschrittenen Tumorgeschehens ein palliativer Therapieansatz bestand. Hier stellt die Lebensqualität bei fehlender Heilungsmöglichkeit grundsätzlich einen wichtigen Endpunkt dar.

Circa zwei Drittel der in die Studie aufgenommenen Patienten mit einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich waren männlich, da die Mehrheit aller Tumoren in diesem Bereich überwiegend bei Männern auftreten (Sauer 1993). Dies deckt sich mit dem in der Literatur mehrfach beschriebenen Befund, dass Männer durch einen anderen

Lebenswandel, ein weniger ausgeprägtes Gesundheitsbewusstsein und einen im Durchschnitt höheren Alkohol- und Nikotinkonsum ein größeres Risiko haben, an einem malignen Prozess in diesem Bereich zu erkranken. Unterstützt wird diese These durch die in der vorliegenden Studie vorherrschende Tumorlokalisation. Über die Hälfte der Tumoren entstanden im oralen Bereich bzw. im Hypo- und Epipharynx. Pfeifen- und Zigarettenrauchen spielen bei dieser Entität kausal eine wichtige Rolle. Die karzinogene Wirkung wird durch Alkoholkonsum noch potenziert (Sack et al., 1996).

Insgesamt mussten 76% der Patienten als palliativ eingestuft werden (inoperable T3-Tumore, alle T4-Tumore und Rezidive). 24% der Patienten hingegen wurden in kurativer Absicht behandelt. Sie hatten vorwiegend T1/T2-Tumore oder operable T3-Tumore.

Beachtlich ist dabei der positive Einfluss einer Operation des Primärtumors auf die Lebensqualität in fünf Dimensionen: Schlafstörungen, Schluckprobleme, Sprechprobleme, Probleme mit Essen in der Öffentlichkeit und Husten waren durch eine gelungene Operation vor Radiotherapie deutlich gelindert. Dies wird auch durch andere Studien bestätigt, in denen die organerhaltende Laserresektion bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich zu einem, im Gegensatz zur radikalen Operation, guten funktionellen Ergebnis führten. Gerade bei fortgeschrittenen Tumoren stellt dies eine postoperativ höhere Lebensqualität dar, welche im Rahmen der palliativen Therapie, neben der reinen Lebensverlängerung, im Mittelpunkt stehen sollte (Hinni ML et al. 2007, Grant DG et al. 2006, Agrawal A et al. 2007, Eckel HE et al. 1995). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen bezüglich der organerhaltenden und schonenden chirurgischen Resektion generell positiven Einfluss auf die Lebensqualität, auf das Überleben ausschließlich bei tumorfreien Resektionsrändern (R0) mit $p=0,034$. Dieses positive Effekt der Operation in sano (R0) auf das tumorfreie Überleben geht auch mit der Literatur konform (Iro H et al. 1998).

Die hohe tumorbedingte Mortalität in der vorliegenden Studie von 60,3% erklärt sich aus der ungünstigen Zusammensetzung des Patientenkollektives mit einem überwiegend fortgeschrittenem Tumorgeschehen, also einem Tumorstadium T4, inoperablem T3 oder einem Rezidiv. Dies war bei 75,9% der Patienten der Fall. Das macht deutlich, dass die Brachytherapie im HNO-Bereich eine der wenigen Optionen darstellt, wenn eine operative Maßnahme nicht mehr möglich oder sinnvoll ist, so

dass gerade in diesen Fällen die verbleibende Lebensqualität der Patienten, neben der Lebensverlängerung, im Vordergrund stehen muss.

Überraschendes Ergebnis war, dass die klassischen Indikationen der Brachytherapie, nämlich die Tumor-Lokalisationen Hypopharynx (0% tumorfreies Überleben und Gesamtüberleben), Oropharynx, Zunge und Mundhöhle (15% tumorfreies Überleben, 10% Gesamtüberleben) und Epipharynx (27% tumorfreies Überleben, 15% Gesamtüberleben) enttäuschend waren. Positiv war dagegen das Ergebnis bei folgenden Lokalisation des Primärtumors: Orbita, Lid, Nasennebenhöhlen, Os zygomaticus, F. pterygopalatina und Schädelbasis mit 35% tumorfreiem Überleben und 40% Gesamtüberleben.

Das verwendete Messinstrument dieser Lebensqualitätsstudie, der Fragebogenkomplex der Module QLQ-C30 und QLQ-H&O35, entwickelt von der EORTC, hat in mehreren Studien seine Validität und Reliabilität unter Beweis gestellt (Busch, 2005; Bjordal et. al 1999). Innerhalb der vorliegenden Studie wurden kaum Einschränkungen bezüglich des kognitiven und funktionellen Status angegeben. Die stärksten Einschränkungen ergaben sich bei der allgemeinen Gesundheit und der Arbeitsfähigkeit. Dieses stimmte überein mit dem Ergebnis, dass die stärkste Symptomausprägung bei finanziellen Problemen, Schlafstörungen und Müdigkeit vorlag. Die Diagnose einer der hier untersuchten Tumorerkrankungen geht häufig mit Arbeitsunfähigkeit oder Frühberentung einher. Dies hängt mit der malignen Erkrankung selbst, aber auch mit der durch die Therapie verursachten Müdigkeit zusammen, welche erst zu einer Einschränkung der Arbeitsfähigkeit führt, aus welcher auf längere Sicht nicht selten finanzielle Schwierigkeiten resultieren (Relic et al. 2001).

Bei der univariaten Varianzanalyse ergab der Vergleich der Skalen zwischen Männern und Frauen nur wenige statistisch signifikante Unterschiede im Gegensatz zu einigen anderen Studien, in denen das weibliche Geschlecht signifikant schlechter beim funktionellen und vor allem emotionalen Status abschnitt. In diesen Arbeiten gab es Hinweise darauf, dass Malignompatientinnen eher zu Depressionen neigen würden, welche sich wiederum in einer verminderten Vitalität zeige. Patientinnen seien somit häufiger müde und antriebslos (Seibolt 2005; Terrell et al. 2004). Laut Carlson et al. (2004) tendieren demnach maligne erkrankte Frauen häufiger zu Depressionen als Männer, welche eher zur Somatisierung neigen. In der vorliegenden Kopf-Hals-Tumoren-Studie dagegen zogen Männer beim emotionalen

Status mit den Frauen gleich. Ursächlich hierfür ist am ehesten der bei diesen männlichen Patienten höhere Anteil an Suchtkranken (v.a. Nikotin- und Alkoholabusus), so dass die bei männlichen Tumor-Patienten sonst verhältnismäßig gute emotionale Stabilität verspielt wird. Dazu passend hatten die Männer auch mehr finanzielle Schwierigkeiten und häufiger Probleme, in der Öffentlichkeit zu Essen.

Im Gegensatz zu anderen Studien (Relic et al. 2001), bei denen sich die familiäre Unterstützung in der Krankheitsbewältigung positiv auf die Lebensqualität auswirkte, schnitten verheiratete Patienten in der sozialen Interaktion deutlich schlechter ab als nicht verheiratete. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Reckels in seiner Studie von 2003. Ähnlich verhält es sich mit Schmerz, welche von nicht verheirateten Patienten als weniger quälend empfunden wurde. Patienten, welche auf das Mitleid ihres Partners hoffen können und damit eher einen sekundären Krankheitsgewinn erwirken, scheinen dem Schmerz somit mehr Aufmerksamkeit als allein lebende Patienten zu schenken.

Wie die Statistik zeigt, hatten über die Hälfte (53,3%) der befragten Patienten einen Haupt- oder Volksschulabschluss, doch nur vier konnten einen Realschulabschluss und zwei das Abitur vorweisen. Nur 23,3% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung berufstätig, 16,7% waren Hausfrauen, 23,3% befanden sich im Ruhestand und die größte Gruppe (30%) wurde durch Frührentner gestellt. Dies zeigt, dass die Patientenpopulation überwiegend aus dem unteren Einkommenssektor stammte, so dass schon die Ausgangslage bezüglich des Lebensstandards als eher ungünstig anzusehen ist.

In den funktionellen Skalen zeigen sich im Vergleich zu der perkutan bestrahlten Gruppe mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sowie den chronisch oder multipel erkrankten Patienten nur marginale Unterschiede. Keiner der errechneten Differenzen in den funktionellen Skalen konnte das in dieser Studie angestrebte hohe Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreichen. Unterschiedliche Auswirkungen auf die Lebensqualität durch die beiden untersuchten Therapien konnten mit dieser Studie nur bezüglich der Symptome Diarrhoe und Sprechprobleme bewiesen werden, welche in der Brachytherapie-Gruppe signifikant seltener auftraten. Der Umstand, dass sich auch zu der chronisch, nicht maligne erkrankten Gruppe keine Differenz in der Lebensqualität bezüglich der untersuchten Funktionen ergab, lässt auf folgende These schließen: Schon der Umstand an sich, ernsthaft krank zu sein, scheint zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität zu führen, ungeachtet der

Tatsache, ob es sich um eine maligne oder ausschließlich chronische Erkrankung handelt.

Die erreichten Mittelwerte der gesunden oder nur leicht erkrankten Gruppe waren wie erwartet in allen Funktionsskalen (funktionaler und emotionaler Status, soziale Interaktion, Arbeitsfähigkeit und allgemeine Lebensqualität) deutlich und hochsignifikant besser als bei der Gruppe, welche einer Brachytherapie unterzogen wurde, was die Validität der vorliegenden Studie unterstreicht.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Untersuchung basiert auf den Daten von 116 Patienten mit einem malignen Tumor im Kopf-Halsbereich, welche in dem Zeitraum Dezember 1992 bis März 2001 mit der interstitiellen bzw. endoluminalen Brachytherapie in der Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel behandelt wurden.

Zum Zeitpunkt der Befragung lebten noch 42 Patienten, von denen 30 Patienten (71,43%) den Fragebogen beantworteten. Im Beobachtungszeitraum bis maximal 109,34 Monate nach Therapie-Beginn, verstarben 76 Patienten (65,52%), von denen zwei noch vor ihrem Tod an der Lebensqualitätsstudie teilnahmen.

Um reliable Werte zu erhalten, welche mit anderen Lebensqualitätsstudien verglichen werden können, wurde der seit Jahren etablierte allgemeine Fragenkomplex des QLQ-C-30 in Kombination mit dem HNO-spezifischen Zusatzmodul des QLQ-H&N35 verwendet. Der durchschnittliche Cronbach-Alpha-Wert ergab in dieser Studie für das Grundmodul einen Wert von 0,82, für das Zusatzmodul 0,74, so dass von einer guten Reliabilität auszugehen ist. Circa zwei Drittel der in die Studie aufgenommenen Patienten mit einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich waren männlich. Die hohe tumorbedingte Mortalität in der vorliegenden Studie von 60% lag darin begründet, dass über 75% der insgesamt behandelten Patienten an einem fortgeschrittenen Tumorgeschehen litten und dementsprechend palliativ therapiert wurden.

In der vorliegenden Studie schnitten verheiratete Patienten in der sozialen Interaktion ebenso wie in der Schmerzverarbeitung deutlich schlechter ab als nicht verheiratete.

Es konnte der positive Einfluss einer Operation des Primärtumors auf die Lebensqualität in fünf Dimensionen nachgewiesen werden: Schlafstörungen, Schluckprobleme, Sprechprobleme, Probleme mit Essen in der Öffentlichkeit und

Husten waren durch eine gelungene Operation vor Radiotherapie deutlich gelindert. Dies scheint im überwiegenden Einsatz der schonenden und organerhaltenden Laserresektion, welche zu einem guten funktionellen Ergebnis führte und dadurch die Lebensqualität entscheidend verbesserte, begründet zu sein. Bemerkenswert bezüglich der funktionellen Skalen war auch, dass sich im Vergleich zu der perkutan bestrahlten Gruppe sowie den chronisch oder multipel erkrankten Patienten nur marginale Unterschiede zeigten. Die R0-Operation wirkte sich ferner statistisch signifikant positiv auf das tumorfreie Überleben der Patienten aus.

Die stärksten Einschränkungen im Bereich der Lebensqualität ergaben sich bei der allgemeinen Gesundheit und der Arbeitsfähigkeit, passend zu der stärksten Symptomausprägung bei Müdigkeit und finanziellen Problemen. Schon bei Erkrankungsbeginn befand sich die Mehrheit der Patienten im unteren Einkommenssektor und durch die Schwere der Erkrankung wurde diese Problematik offensichtlich weiter verschärft.

Als eines der wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie kann gewertet werden, dass die klassischen Indikationen der Brachytherapie, die Tumor-Lokalisationen Hypopharynx, Oropharynx, Zunge, Mundhöhle und Epipharynx nicht den hohen Erwartungen entsprach. Positiv war dagegen das Outcome bei folgenden Lokalisation des Primärtumors: Orbita, Lid, Nasennebenhöhlen, Os zygomaticus, Fossa pterygopalatina und Schädelbasis. Dieses Ergebnis sollte zu einer grundsätzlichen Prüfung der Indikation der Brachytherapie bei ersteren Lokalisationen führen. Weitere Studien müssen in dieser Richtung weiter Aufschluss geben, um das optimale Ergebnis in der kurativen als auch in der palliativen Therapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu erzielen.

6. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergmann B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* (85), 365-376

Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Larto MA (2000) Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* (88), 876-883.

Agrawal A, Moon J, Davis RK, Sakr WA, Giri SP, Valentino J, LeBlanc M, Truelson JM, Yoo GH, Ensley JF, Schuller DE; Southwest Oncology Group (2007) Transoral carbon dioxide laser supraglottic laryngectomy and irradiation in stage I, II, and III squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: report of Southwest Oncology Group Phase 2 Trial S9709. *Arch Otolaryngol Head Neck Cancer* 133 (10): 1044-50

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften), Leitlinien, 01/2000

Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen J, Biörklund A, de Leeuw R, Fayers P, Jannert M, Westin T, Kaasa S (1999) Quality of life in head and neck cancer patients: Validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* (17), 1008-1019.

Bjordal K, Mastekaasa A, Kaasa S (1995) Self-reported satisfaction with life and physical health in long-term cancer survivors and a matched control group. *Eur J Cancer B Oral Oncol* B (31), 340-345.

Bortz J: Statistik für Sozialwissenschaftler (1993) 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York.

British Association of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons (2000) Effective head and neck cancer management. London: BAOHNS.
www.baoms.org.uk/download/cancer/baorl-hns/hnc.pdf (access 08/2002)

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Paosnitz LR (1998) Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med (338), 1798-1804.

Budach V, Budach W (2001) Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Der Onkologe (7), 533-549

Budach W, Belka C, Budach V(2001) Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx. Der Onkologe (7), 550-556

Busch F (2005) Validitätsprüfung der Lebensqualitätsmessung bei der gesunden Bevölkerung und Vergleich mit Prostata- und Mammakarzinom Patienten

Busch M, Sauerwein W (1996) Klinisch-methodische Grundlagen der Brachytherapie. In: Scherer E, Sack H (Hrsg.) et al. (1996) Strahlentherapie Radiologische Onkologie (4), Springer, 81-108

Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, MacRae JH, Martin M, Pelletier G, Robinson J, Simpson JS, Specca M, Tillotson L, Bultz BD (2004) High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. Br J Cancer (12), 2297-2304

Cronbach LJ (1951) Coefficient alpha and the internal structure of tests. In: Psychometrika (16), 297.

Cummings B, O'Sullivan B, Keane T, Pintilie M, Liu F, McLean M, Payne D, Waldorn P, Warde P, Gullane P (2000) A prospective randomized trial of hyperfractionated versus conventional once daily radiation for advanced squamous cell carcinomas of the larynx and pharynx – 5 year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 48 (3S), 79.

Delclos L (1992) Afterloading interstitial irradiation techniques. In: Levitt S, Khan F, Potish R (eds) *Levitt and Tapley's technological basis of radiation therapy*, 2nd edn. Lea & Febiger, Philadelphia, 123-154

Dudgeon BJ, DeLisa JA, Miller RM (1980) Head and neck cancer, a rehabilitation approach. *Am J Occup Ther* (34), 243-251

Eckel HE, Volling P, Pototschnig C, Zorowka P, Thumfart W (1995) Transoral laser resection with staged discontinuous neck dissection for oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Cancer* 105 (1): 53-60

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (1999) *The EORTC Scoring Manual* (2nd Edition). European organization for research and treatment of cancer, Brüssel

Fietkau R (1993) Brachytherapy for head and neck tumours. In: Mould RF, Müller RP (eds) *Brachytherapy in Germany*. Nucletron International, Veendaal, 187-208

Fossa S (1994) Quality of life assessment in unselected oncologic out-patients: a pilot study. *Aus: Int. J. Oncol.* (4), 1393-1397.

Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK (2000) A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (48), 7-16.

Gerbaulet A, Haie-Meder C, Marsiglia H, Kumar U, Lusinchi A, Habrandt JL, Mamell G, Flamant F, Chassagne D (1994) Role of brachytherapy in treatment of head and

neck cancers: Institut Gustave- Roussy experience with 1140 patients. In: Mould RF, Battermann JJ, Martinez AA, Speiser BL (eds) Brachytherapy from radium to optimization. Nucletron International, Veenendaal, 101-120

Goffinet DR (1993) Brachytherapy for head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* (3), 250-259

Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Perry WC, (2006) Carcinoma of the tongue base treated by transoral laser microsurgery, part one: Untreated tumors, a prospective analysis of oncologic and functional outcomes. *Laryngoscope* 116 (12), 2150-5

Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Perry WC, (2006) Carcinoma of the tongue base treated by transoral laser microsurgery, part two: Persistent, recurrent and second primary tumors. *Laryngoscope* 116 (12), 2156-61

Hammerlid E, Bjordal K; Ahlner-Elmqvist M; Jannert M; Kaasa S; Sullivan M; Westin T (1997) *Otolaryngeal Head Neck Surg*, 116 (6), 666-73

Hansen E, Panwala K, Holland J (2002) Functional status of patients with oral cancer and its relation to style of coping, social support and psychological status. *Br J Oral Maxillofac Surg* (5), 81-85

Hassanein KA, Musgrove BT, Bradbury E (2001) Functional status of patients with oral cancer and its relation to style of coping, social support and psychological status; *Br L Oral Maxillofac* (5), 340-345

Henschke UK (1960) "Afterloading" applicator for radiation therapy for carcinoma of the uterus. *Radiologie* (74), 834-835

Hinni ML, Salassa JR, Grant DG, Pearson BW, Hayden RE, Martin A, Christiansen H, Haughey BH, Nussenbaum B, Steiner W. (2007) Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer; *Arch Otolaryngol Head Neck Cancer*: 133 (12), 1198-204

Hoederath A, Schüle-Hein K, Sack H (1996) Palliative Strahlentherapie. In: Scherer E, Sack H (Hrsg) Strahlentherapie Radiologische Onkologie (4), Springer, 897-920
Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W (1998) Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients. Arch Otolaryngol Head Neck Cancer 124 (11): 1245-50

Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C (1999), Risk factors for oral epithelial dysplasia – the role of smoking and alcohol. Oral Oncol (2), 239-156

Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L (2000) Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. J Clin Oncol (18), 1458-1464.

Küchler Th, Flechtner H, Herschbach P (2004) Zum Stand der Lebensqualitätsmessung in der Onkologie. Homepage des Referenzzentrum Lebensqualität, Christian-Albrecht-Universität zu Kiel
<http://www.uni-kiel.de/qol-center/Referenzzentrum/Referenzzentrum.html>

Maune S, Bosse F, Heißenberg MC, Schmidt C, Berens M, Küchler T (2002) Konzept zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes. HNO (50), 347-353.

Mazeron JJ, Noel G, Simon JM, Racadot S, Jauffret E (2003) Brachytherapy in head and neck. Cancers. Cancer Radiother, 7(1), 62-72

Merlano M, Benasso M, Corvo R, Rosso R, Vitale V, Blengio F, Numico G, Margarino G, Bonelli L, Santi L (1996) Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst (88), 583-589.

Michel J (2002) Prospektive Lebensqualitätsmessung im Verlauf der Strahlentherapie bei brusterhaltend operierten Mammakarzinompatientinnen, Göttingen

Mould RF (1993) A history of X-rays and radioactivity in medicine with emphasis on photographic records of the early years. Institute of Physics, Bristol

Nunnally JC (1978) Psychometric Theory. 2nd Edition. New York: Mc Graw-Hill.

Osaba, D et al. (1998) Modification of the EORTEC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer, Quality of Life Research, Oxford. (6), 103-8

Osoba D, Zee B, Warr D, et al. (1994) Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of life questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. Qual. Life Res. (3), 353-364.

Parsons JT, Bova FJ, Million RR (1983) a re-evaluation of split course technique for squamous cell carcinoma of head and neck. Int J J Radiat Oncol Biol Phys (9), 609-622

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data (2000) MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet; 355: 949-955.

Pirquin B, Marinello G (1941) Nouvelle pratique de curiethérapie.

Reckels D (2003) Lebensqualitätsmessung bei an Kopf- und Halstumoren erkrankten Langzeitpatienten nach Telekobalt-Radiatio im Vergleich zur gesunden Bevölkerung. Kiel; 44-45

Relic A; Mazemda P; Arens C, Koller M; Glanz H (2001) Investigating quality of life and coping resources after laryngectomy. Laryngology, 514-517

Richter E, Feyerabend T (2002) Grundlagen der Strahlentherapie. 2. Auflage, Springer Berlin Heidelberg New York

Rudoltz MS, Perkins RS, Luthmann RW, Fracke TD, Green TM, Moje L, Wludyka P, Choi YK, Ackermann SN (1999) High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope* (12), 1967-1973

Sack H (1996) Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches – Allgemeine Grundlagen. In: Scherer E, Sack H (Hrsg.) *Strahlentherapie Radiologische Onkologie* (4), Springer, 315-324

Sanderson RJ, Ironside JAD (2002) Squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMJ* 325, 822-827

Sauer R (1996) *Radiologie*. Urban und Schwarzenberg, 42-43

Sauer R (1993) *Strahlentherapie und Onkologie* (2), Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore, 286-296

Seibolt MCL (2005) Retrospektive Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach primär operiertem und adjuvant bestrahltem Oropharynxkarzinom; Thüringen, 46-59

Scottish Cancer Intelligence Unit (2000) Trends in cancer survival in Scotland 1971-1995. Edinburgh: Information and statistic division, SCIU

Terrel JE, Ronis DL, Fowler KE, Bradford CR, Chepeha DB, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT, Duffy SA (2004) Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (4), 401-408

Van den Brekel MW, Bindels, EM, Balm AJ (2002) Prognostic factors in head and neck cancer. *Eur J Cancer* (8), 1041-1043

Wittekind C, Weber A, Weidenbach H (2001) Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. *Der Onkologe* (7), 498-504.

7. Anhang

Soziodemografisches Datenblatt

Vertraulich

Die nachstehenden Angaben dienen uns zum besseren Verständnis Ihrer Aussagen. Bei mehreren Antwortmöglichkeiten kreuzen Sie bitte die zutreffende an.

Alter:

Geschlecht:	männlich	<input type="checkbox"/>	weiblich	<input type="checkbox"/>
Familienstand:	ledig	<input type="checkbox"/>	geschieden	<input type="checkbox"/>
	verheiratet	<input type="checkbox"/>	verwitwet	<input type="checkbox"/>
	alleine lebend	<input type="checkbox"/>	mit Freunden lebend	<input type="checkbox"/>
	mit Partner lebend	<input type="checkbox"/>	im Heim lebend	<input type="checkbox"/>
	mit Kindern lebend	<input type="checkbox"/>	in Wohngemeinschaft lebend	<input type="checkbox"/>
	mit Eltern / Stief-Pflegeeltern lebend	<input type="checkbox"/>		

Größe des Wohnortes:	Großstadt	<input type="checkbox"/>	Kleinstadt	<input type="checkbox"/>
	Mittelgroße Stadt	<input type="checkbox"/>	Dorf	<input type="checkbox"/>

Anzahl der Kinder:

Berufliche Situation:	berufstätig	<input type="checkbox"/>	Rentner	<input type="checkbox"/>	Hausmann/- frau	<input type="checkbox"/>
	arbeitslos	<input type="checkbox"/>	Frührentner	<input type="checkbox"/>		
	in Ausbildung	<input type="checkbox"/>	Schüler	<input type="checkbox"/>		

Schulabschluss: _____

Zuletzt ausgeübter Beruf / Tätigkeit:

Hauptsächlich ausgeübter Beruf / Tätigkeit:

Datum der Beantwortung der Fragen: _____

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

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

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

Während der letzten Woche:

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

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

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

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

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

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

EORTC QLQ - H&N35

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

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

Während der letzten Woche:

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

Während der letzten Woche:

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

Tabelle 43 Alter in Jahren beim Ausfüllen des Fragebogens und Zeit zwischen Therapiebeginn und Ausfüllen Lebensqualitätsfragebogen aller Gruppen

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	Mittelwert	Min.	Max.
Alter beim Ausfüllen des Fragebogens In Jahren	1	77	54,14	17,90	2,04	50,08	58,21	32,0	90,0
	2	64	64,53	17,48	2,19	60,16	68,90	30,0	88,0
	3	29	54,17	15,13	2,81	48,42	59,93	13,0	88,0
	4	70	61,64	9,59	1,15	59,36	63,93	41,0	88,0
	Ges.	24	59,10	16,01	1,03	57,07	61,14	13,	90,0
Zeit zwischen Therapiebeginn und LQ-Bogen In Jahren	1	0	,	,	,	,	,	,	,
	2	0	,	,	,	,	,	,	,
	3	29	3,08	1,87	0,35	2,37	3,79	0,21	6,84
	4	70	6,30	0,60	0,07	6,15	6,44	5,39	7,85
	Ges.	99	5,35	1,85	0,19	4,98	5,72	0,21	7,85

Tabelle 44 Mittelwerte der Funktionsskalen, der allgemeinen Gesundheit und der Symptomskalen des QLQ-C30 und QLQ-H&N35 aller Gruppen

Funktions-Skalen QLQ-C30	Grp.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	Mittelwert	Min.	Max.
Funktioneller Status	1	79	89,37	16,07	1,81	85,77	92,97	33,33	
	2	63	74,89	20,03	2,52	69,84	79,93	11,11	
	3	30	74,00	30,24	5,52	62,71	85,29	0,00	
	4	70	66,45	27,79	3,32	59,83	73,08	0,00	
	Ges.	242	77,06	24,55	1,58	73,96	80,17	0,00	
Arbeitsfähigkeit	1	79	91,35	22,47	2,53	86,32	96,38	0,00	
	2	63	67,72	35,40	4,46	58,81	76,64	0,00	
	3	30	58,89	37,07	6,77	45,05	72,73	0,00	
	4	69	52,90	33,57	4,04	44,83	60,96	0,00	
	Ges.	241	70,12	34,99	2,25	65,68	74,56	0,00	
Emotionale Status	1	79	77,43	21,81	2,45	72,54	82,31	16,67	
	2	64	65,32	31,88	3,98	57,36	73,28	0,00	
	3	30	63,61	31,06	5,67	52,01	75,21	0,00	
	4	70	60,20	31,96	3,82	52,58	67,82	0,00	
	Ges.	243	67,57	29,59	1,90	63,83	71,31	0,00	
Kognitive Status	1	79	89,03	17,06	1,92	85,21	92,85	0,00	
	2	64	74,22	23,93	2,99	68,24	80,20	0,00	
	3	30	81,67	27,10	4,95	71,55	91,79	0,00	
	4	70	69,52	29,76	3,56	62,43	76,62	0,00	
	Ges.	243	78,60	25,48	1,63	75,38	81,82	0,00	
Soziale Interaktion	1	79	89,45	21,71	2,44	84,59	94,31	0,00	
	2	64	73,44	31,94	3,99	65,46	81,42	0,00	
	3	30	65,00	35,92	6,56	51,59	78,41	0,00	
	4	70	58,57	36,09	4,31	49,97	67,18	0,00	
	Ges.	243	73,32	33,17	2,13	69,13	77,51	0,00	
Allg. Gesundheit	1	78	71,90	21,83	2,47	66,98	76,82	0,00	
	2	64	58,07	21,31	2,66	52,75	63,40	16,67	
	3	30	59,72	25,44	4,64	50,22	69,22	0,00	
	4	70	56,90	25,62	3,06	50,80	63,01	0,00	
	Ges.	242	62,40	24,09	1,55	59,35	65,45	0,00	

Symptom-Skalen QLQ-C30	Grp.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall Mittelwert	Min.	Max.
Müdigkeit	1	79	21,80	24,16	2,72	16,39	27,21	0,00
	2	63	39,51	25,46	3,21	33,09	45,92	0,00
	3	30	39,44	34,23	6,25	26,66	52,22	0,00
	4	70	45,16	32,74	3,91	37,35	52,96	0,00
	Ges.	242	35,35	29,97	1,93	31,56	39,15	0,00
Übelkeit/ Erbrechen	1	79	3,80	12,50	1,41	1,00	6,60	0,00
	2	64	8,07	19,70	2,46	3,15	12,99	0,00
	3	30	8,33	17,37	3,17	1,85	14,82	0,00
	4	70	7,14	14,07	1,68	3,79	10,50	0,00
	Ges.	243	6,45	15,73	1,01	4,46	8,44	0,00
Schmerz	1	79	16,24	26,55	2,99	10,30	22,19	0,00
	2	64	35,94	33,36	4,17	27,60	44,27	0,00
	3	30	22,78	32,31	5,90	10,71	34,84	0,00
	4	70	34,05	37,37	4,47	25,14	42,96	0,00
	Ges.	243	27,37	33,40	2,14	23,15	31,59	0,00
Dyspnoe	1	78	8,55	15,60	1,77	5,03	12,06	0,00
	2	63	30,69	32,96	4,15	22,39	38,99	0,00
	3	30	22,22	29,47	5,38	11,22	33,23	0,00
	4	70	30,95	36,48	4,36	22,25	39,65	0,00
	Ges.	241	22,54	30,79	1,98	18,64	26,45	0,00
Schläfrigkeit	1	79	23,63	31,65	3,56	16,54	30,72	0,00
	2	63	33,86	38,56	4,86	24,15	43,57	0,00
	3	30	30,00	34,30	6,26	17,19	42,81	0,00
	4	70	34,76	39,50	4,72	25,34	44,18	0,00
	Ges.	242	30,30	36,31	2,33	25,70	34,90	0,00
Appetit- losigkeit	1	79	7,17	16,60	1,87	3,46	10,89	0,00
	2	63	13,23	27,13	3,42	6,39	20,06	0,00
	3	30	18,89	32,38	5,91	6,80	30,98	0,00
	4	70	20,48	29,65	3,54	13,41	27,55	0,00
	Ges.	242	14,05	26,21	1,68	10,73	17,37	0,00
Obstipation	1	79	5,91	17,51	1,97	1,99	9,83	0,00
	2	64	8,85	19,91	2,49	3,88	13,83	0,00
	3	30	15,56	27,31	4,99	5,36	25,75	0,00
	4	70	8,57	19,40	2,32	3,95	13,20	0,00
	Ges.	243	8,64	20,18	1,29	6,09	11,19	0,00
Diarrhoe	1	79	7,17	16,60	1,87	3,46	10,89	0,00
	2	64	9,90	25,67	3,21	3,48	16,31	0,00
	3	30	3,33	10,17	1,86	-0,46	7,13	0,00
	4	70	14,29	29,80	3,56	7,18	21,39	0,00
	Ges.	243	9,47	23,22	1,49	6,53	12,40	0,00
Finanzielle Probleme	1	79	5,06	16,95	1,91	1,27	8,86	0,00
	2	64	6,77	16,99	2,12	2,53	11,01	0,00
	3	30	26,67	34,35	6,27	13,84	39,49	0,00
	4	70	38,57	40,38	4,83	28,94	48,20	0,00
	Ges.	243	17,83	31,52	2,02	13,85	21,82	0,00

Symptom-Skalen QLQ-H&N35	Grp.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall Mittelwert	Min.	Max.
Spezifischer Schmerz	3	29	16,09	18,49	3,43	9,06	23,13	0,00
	4	70	18,45	26,42	3,16	12,15	24,75	0,00
	Ges.	99	17,76	24,30	2,44	12,91	22,61	0,00
Schluckbeschwerden	3	30	21,94	24,81	4,53	12,68	31,21	0,00
	4	70	27,98	28,59	3,42	21,16	34,79	0,00
	Ges.	100	26,17	27,52	2,75	20,71	31,63	0,00
Geschmacksprobleme	3	30	23,89	27,92	5,10	13,46	34,31	0,00
	4	70	25,95	32,68	3,91	18,16	33,74	0,00
	Ges.	100	25,33	31,20	3,12	19,14	31,52	0,00
Sprechprobleme	3	30	16,67	25,06	4,58	7,31	26,02	0,00
	4	70	28,65	30,38	3,63	21,41	35,89	0,00
	Ges.	100	25,06	29,29	2,93	19,24	30,87	0,00
Probl. mit Essen in der Öffentlichkeit	3	30	27,22	28,28	5,16	16,66	37,78	0,00
	4	70	35,24	37,16	4,44	26,38	44,10	0,00
	Ges.	100	32,83	34,79	3,48	25,93	39,74	0,00
Probleme mit sozialen Kontakten	3	30	15,33	18,46	3,37	8,44	22,23	0,00
	4	70	22,60	29,56	3,53	15,55	29,64	0,00
	Ges.	100	20,42	26,83	2,68	15,09	25,74	0,00
Probleme mit dem Sexualleben	3	26	35,90	35,81	7,02	21,44	50,36	0,00
	4	65	40,00	40,48	5,02	29,97	50,03	0,00
	Ges.	91	38,83	39,05	4,09	30,69	46,96	0,00
Zahnprobleme	3	30	35,56	41,92	7,65	19,90	51,21	0,00
	4	68	32,84	40,10	4,86	23,14	42,55	0,00
	Ges.	98	33,67	40,47	4,09	25,56	41,79	0,00
Probleme mit dem Mundöffnen	3	30	35,56	39,08	7,14	20,96	50,15	0,00
	4	70	31,90	40,30	4,82	22,29	41,51	0,00
	Ges.	100	33,00	39,78	3,98	25,11	40,89	0,00
Mundtrockenheit	3	29	50,57	38,44	7,14	35,95	65,20	0,00
	4	70	49,52	39,62	4,74	40,08	58,97	0,00
	Ges.	99	49,83	39,09	3,93	42,04	57,63	0,00
Dickflüssiger Speichel	3	30	36,67	35,40	6,46	23,45	49,88	0,00
	4	70	43,81	38,30	4,58	34,68	52,94	0,00
	Ges.	100	41,67	37,42	3,74	34,24	49,09	0,00
Husten	3	30	36,67	36,46	6,66	23,05	50,28	0,00
	4	70	33,33	32,10	3,84	25,68	40,99	0,00
	Ges.	100	34,33	33,32	3,33	27,72	40,94	0,00
Krankheitsgefühl	3	30	26,67	35,45	6,47	13,43	39,90	0,00
	4	70	30,95	35,13	4,20	22,58	39,33	0,00
	Ges.	100	29,67	35,10	3,51	22,70	36,63	0,00

- Legende:
- 1 gesund oder leicht erkrankt
 - 2 chronisch oder multipel erkrankt
 - 3 Brachytherapie bei HNO-Ca (eigene Daten)
 - 4 perkutane Radiatio bei HNO-Ca
 - Ges. Summe

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig für die mir gebotene Möglichkeit, an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel), diese Arbeit zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Razvan Galalae, stellvertretender Leiter der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel), für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die engagierte Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Dipl.- Psych. Jens-Ullrich Siebmann, bis 2005 wissenschaftlicher Assistent in der Arbeitsgruppe Lebensqualität in der Onkologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel), für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

9. Lebenslauf

Name	Bettina Vautrin, geb. Uehr
Geburtstag	03.10.1974
Geburtsort	Stade
1980-1983	Overlund-School in Viborg, Dänemark
1983-1984	Friedrich-Ebert-Schule in Büdelsdorf
1984-1987	Kronwerk-Gymnasium in Rendsburg
1987-1990	German School of Brussels, Belgien
1990-1993	Herder-Gymnasium in Rendsburg
1993	Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffizieranwärter der Marine
1994-1997	Medizinstudium, Universität Hamburg
1997-2001	Medizinstudium, CAU, Kiel
08/10/1996	Physikum
18/09/1997	Erstes Staatsexamen
10/04/2000	Zweites Staatsexamen
12/06/2001	Drittes Staatsexamen
03/01/2003	Anerkennung der Fachkunde Strahlenschutz
06/10/2005	Anerkennung der Gebietsbezeichnung Allgemeinmedizin
27/02/2008	Anerkennung der Zusatzbezeichnung Sportmedizin
06/2001-06/2002	ÄiP auf der Orthopädie des BwKrkH Hamburg
06/2002-12/2002	ÄiP auf der Radiologie des BwKrkH Hamburg
01/2003-09/2003	Truppenärztin im Standortsanitätszentrum Flensburg
10/2003-03/2004	Hospitation in der Allgemeinarztpraxis Dr. Scholz in Rendsburg
04/2004-06/2005	Abteilung Innere des BwKrkH Hamburg
07/2005-09/2005	Abteilung Chirurgie des BwKrkH Bad Zwischenahn
10/2005-11/2005	Abteilung Tropenmedizin Schiffartsmed. Inst. d. Bundeswehr Kiel
12/2005-12/2007	Stabsoffz. stllv. Befh. Sanitätsführungskommando in Koblenz
01/2007-04/2007	Hospitation auf der Anästhesiologie der CAU Kiel
05/2007-06/2007	Auslandseinsatz als Rettungsmedizinerin im Kosovo
07/2007-06/2009	Staffelchefin und Truppenärztin der Sanitätsstaffel Oldenburg i.H.