

Aus der Klinik für Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. J. A. Werner
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

Lebensqualität von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom nach
primärer Strahlentherapie und/ oder kombinierter Radio-
Chemotherapie im Vergleich zur operativen Therapie - Eine
retrospektive Analyse der Jahre 2000 – 2009 der Tumorpatienten
des Landes Brandenburg

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg

vorgelegt von

Mike Schimmer
aus München

Marburg, 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg
am: 13.01.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. J. A. Werner

Korreferentin: PD Dr. A. Wittig

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Karzinome im Kopf- Hals- Bereich

1.2. Oropharynxkarzinom

1.2.1. Anatomie

1.2.2. Klassifikation

1.2.3. Epidemiologie

1.2.4. Prognose

1.3. Therapie des Oropharynxkarzinoms

1.3.1. Chirurgische Therapie

1.3.2. Strahlentherapie

1.3.3. Chemotherapie

1.3.4. Antikörpertherapie

1.4. Lebensqualität

1.4.1. Definition

1.4.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1.4.3. Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

2. Fragestellung

3. Patienten und Methoden

3.1. Tumorzentrum Land Brandenburg

3.2. Patientenkollektiv

3.3. Studiencharakteristika

3.4. Die Fragebögen

3.4.1. EORTC QLQ-C30

3.4.2. EORTC-QLQ-H&N35

3.4.3. Statistische Auswertung der Fragebögen

3.4.4. Fehlende Antworten

3.5. Interpretation von Lebensqualität

3.6. Statistisches Vorgehen

3.6.1. Einfaktorielle ANOVA

3.6.2. Tukey HSD-Test

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenbeschreibung

4.1.1. Alter und Geschlecht

4.1.2. Tumorlokalisierung

4.1.3. TNM- Klassifikation

4.1.4. UICC- Klassifikation

4.1.5. Histologisches Grading

4.1.6. Primärtherapie

4.2. Deskriptive Beschreibung der Lebensqualität

4.2.1. Allgemeine krebsspezifische Lebensqualität

4.2.2. Kopf- Hals- krebsspezifische Lebensqualität

4.3. Varianzanalyse der Lebensqualität

4.3.1. Analyse der allgemeinen krebsspezifischen Lebensqualität

4.3.2. Analyse der Kopf- Hals- krebsspezifischen Lebensqualität

4.3.2.1. Mehrfachitems

4.3.2.2. Einzelitems

4.4. Multiple Vergleichstests

4.4.1. Vergleichstests bei der allgemeinen krebsspezifischen Lebensqualität

4.4.2. Vergleichstests bei der Kopf- Hals- krebsspezifischen Lebensqualität

5. Diskussion

5.1. Stichprobenbeschreibung

5.2. Allgemeine krebsspezifische Lebensqualität

5.3. Kopf- Hals- krebsspezifische Lebensqualität

6. Zusammenfassung

7. Summary

8. Literaturverzeichnis

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1. Karzinome im Kopf- Hals- Bereich

Nach Herzkreislauferkrankungen sind bösartige Neubildungen geschlechtsunabhängig die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. 38,5% der Männer und 48% der Frauen sterben an einer Herzkreislauferkrankung, 29% der Männer und 23% der Frauen an einer Krebserkrankung. Im Jahr 2006 lebten in Deutschland nahezu 1,4 Millionen Krebskranke, deren Diagnose nicht länger als 5 Jahre zurückliegt (5- Jahres-Prävalenz), 210930 Personen starben an Krebs (Robert-Koch-Institut, 2010). Die Prostata ist die häufigste Lokalisation einer bösartigen Neubildung beim Mann mit 26%, bei Frauen die Brustdrüse mit 29% aller Krebsneuerkrankungen. Unter den Kopf-Hals-Tumoren sind Mundhöhle und Rachen geschlechtsunabhängig die häufigste Lokalisation (Robert-Koch-Institut, 2010). Bei Männern liegen sie an siebter Stelle der häufigsten Krebslokalisationen, bei Frauen an sechszehnter Stelle. Sowohl die WHO als auch das Robert- Koch- Institut, in der das „Zentrum für Krebsregisterdaten“ Daten aus den einzelnen Krebsregistern der Bundesländer sammelt und Statistiken für die Bundesrepublik Deutschland erstellt, fassen die epidemiologischen Daten für Mundhöhle und Rachen zusammen. Die zweithäufigste Tumorlokalisation im Kopf-Hals-Bereich ist der Kehlkopf (Robert-Koch-Institut, 2010). Nach Ihrer Lokalisation werden die Kopf-Hals-Tumore unterteilt in Mundhöhlenkarzinome, Naso-, Oro-, Hypopharynxkarzinome, Larynxkarzinome, Karzinome der Speicheldrüsen und der Nasennebenhöhlen.

1.2. Oropharynxkarzinom

1.2.1. Anatomie

Die kraniokaudale Ausdehnung des Oropharynx erstreckt sich von einer horizontalen Ebene in Höhe des freien Hinterrandes des Gaumensegels bis zu einer horizontalen Ebene an der Vallecula epiglottica. Diese sowie der Zungengrund gehören anatomisch zum Oropharynx und stellen häufige

Lokalisationen für Oropharynxkarzinome dar. Die Grenze vom Zungengrund, Radix linguae, zum Corpus linguae, welcher zur Mundhöhle gezählt wird, bilden die Papillae vallatae. Die dorsale Begrenzung des Oropharynx wird von der pharyngealen Muskulatur und der prävertebralen Faszie gebildet. Lateral sind je rechts und links der Arcus palatoglossus und Arcus palatopharyngeus angeordnet. Zwischen diesen liegt die Tonsilla palatina, kranial davon die Fossa supratonsillaris und kaudal die Glossotonsillarfurche.

1.2.2. Klassifikation

Die Klassifikation der Tumorstadien des Oropharynxkarzinom erfolgt wie bei den meisten Malignomen des Menschen nach dem TNM- System der UICC (Union internationale contre le cancer). Die UICC ist eine internationale Organisation, die mehr als 300 Mitgliedsorganisationen aus mehr als 100 Ländern im Kampf gegen Krebs vereint.

Dabei wird die Region des Oropharynx in vier Unterbezirke unterteilt: 1. Vorderwand mit Zungengrund, Vallecula epiglottica 2. Seitenwand mit Tonsillen, Fossa tonsillaris, Gaumenbögen und Glossotonsillarfurche. 3. Hinterwand. 4. Obere Wand mit oraler Fläche des weichen Gaumens und Uvula.

T beschreibt die Größe des Primärtumors, von T1 zunehmend bis T4. N beschreibt das Ausmaß der regionären Lymphknotenmetastasierung, zunehmend von N0 bis N3. M gibt Auskunft über das Vorhandensein von Fernmetastasen. M0 bedeutet das Fehlen, M1 das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Primärtumor: T

- Tis Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
- T1 Tumor 2 cm oder weniger im größten Durchmesser
- T2 Tumor >2 cm aber <4 cm im größten Durchmesser
- T3 Tumor mehr als 4 cm im größten Durchmesser

- T4a Tumor infiltrierte den Larynx, die äußere Zungenmuskulatur, den M. pterygoideus medialis, den harten Gaumen oder den Unterkieferknochen
- T4b Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen, wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, die Schädelbasis oder umschließt die A. carotis

Regionale Lymphknoten : N

- N0 Keine regionäre Lymphknotenmetastasierung
- N1 Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, <3 cm im größten Durchmesser
- N2a Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, >3 cm aber <6 cm im größten Durchmesser
- N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, <6 cm im größten Durchmesser
- N2c Metastase(n) in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, <6 cm im größten Durchmesser
- N3 Metastase(n) in einem Lymphknoten, >6 cm im größten Durchmesser

Fernmetastasen: M

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Evidenz für Fernmetastasen

Aus der komplexen TNM- Klassifikation hat die UICC eine vierstufige Stadieneinteilung abgeleitet, die folgendermaßen angeordnet ist:

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1-2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
Stadium IVa	T1-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0

Stadium IVb jedes T	N3	M0
T4b	jedes N	M0
Stadium IVc jedes T	jedes N	M1

Der histopathologische Differenzierungsgrad (Grading) gibt Auskunft über den Malignitätsgrad des Tumors. G1 bedeutet eine gute Differenzierung des Tumors, histologisch und zytologisch dem normalen Plattenepithel des Oropharynx sehr ähnlich. G2 zeigt keine Merkmale von G1 oder G3, daher eine mäßige oder mittelgradige Differenzierung. G3 bedeutet ein schlecht oder wenig differenziertes Karzinom, welches nur leichte Ähnlichkeit mit dem normalen Epithel zeigt, dafür reichlich Mitosen und auch atypische, deutliche Zell- und Kernpolymorphie aufweist. G4 schließlich kennzeichnet ein un- oder entdifferenziertes Karzinom.

1.2.3. Epidemiologie

Epidemiologisch werden sowohl in Deutschland vom Robert-Koch-Institut, welches für die Tumordokumentation verantwortlich ist, als auch weltweit von der WHO Tumore der Mundhöhle und des Rachens, welcher synonym mit dem Oropharynx ist, zusammengefasst.

Im Jahr 2006 erkrankten in Deutschland 7930 Männer und 2930 Frauen an einer bösartigen Neubildung in Mundhöhle und Rachen, 3623 Männer und 1111 Frauen starben daran. Die Inzidenz beträgt 16,4/ 100.000 für Männer und 5,2/ 100.000 für Frauen in Europa. Weltweit liegt die Neuerkrankungsrate etwas niedriger, 12/ 100.000 bei Männern und 3,8/ 100.000 bei Frauen. Unter den bösartigen Tumoren stehen Tumore der Mundhöhle und des Rachens bei Männern damit an siebter Stelle der Häufigkeit mit 3,5% aller männlichen Krebserkrankungen, bei Frauen an sechzehnter Stelle mit 1,5% aller Krebserkrankungen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt bei Männern 60 Jahre, bei Frauen 64 Jahre (Robert-Koch-Institut, 2010).

Global zeigen sich bezüglich der Inzidenz sowohl geographische als auch geschlechtsspezifische Unterschiede. So findet sich für Karzinome der Mundhöhle und des Oropharynx die höchste Inzidenz in Melanesien (31,5/

100.000 für Männer bzw. 20,2/ 100.000 für Frauen), einer Inselgruppe im Pazifik nordöstlich von Australien. Weitere Regionen mit einer hohen Rate an bösartigen Neuerkrankungen im Bereich Mundhöhle/ Oropharynx sind für Männer West-Europa, Süd-Europa, Süd-Asien und das südliche Afrika. Bei Frauen dagegen sind Karzinome der Mundhöhle und des Oropharynx neben Melanesien vor allem in Süd-Asien häufiger (Parkin et al. 2005). Die hohe Neuerkrankungsrate von Mundhöhlen-/ Oropharynxkarzinomen in Süd-/ Zentra-Asien und in Melanesien ist auf das dort gehäufte Kauen von Betelnüssen zurückzuführen (Ho et al. 2002).

Histologisch handelt es sich bei Tumoren des Oropharynx und der Mundhöhle zu ca. 90 % um Plattenepithelkarzinome. Weitere Tumorentitäten sind Lymphome, Karzinome der kleinen Speicheldrüsen, wie z.B. das adenoidzystische Karzinom oder das Mukoepidermoidkarzinom, Melanome und Sarkome.

Bei der Ätiologie der Oropharynxkarzinome handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Die beiden Risikofaktoren für die Entstehung von Oropharynxkarzinomen, die am längsten bekannt sind, sind der chronische Genuss von Tabakrauch und Alkohol (Rosenquist et al. 2005, Dietz und Maier 1999).

Tabakrauch gilt laut IARC (*International Agency for Research on Cancer*) als Klasse 1 Karzinogen, welches „sicher krebserzeugend bei Menschen“ bedeutet, und er enthält mehr als 50 bekannte Karzinogene (IARC 2002, 1978). Alkohol selbst ist dagegen kein direktes Karzinogen, sondern setzt als Lösungsmittel die Schleimhaut vermehrt anderen Karzinogenen aus. Desweiteren wird es zu Acetaldehyd metabolisiert, welches wiederum die DNS-Synthese und Reparaturmechnismen stört. Die Wirkung von Alkohol und Tabakrauch ist dosisabhängig und synergistisch, was bedeutet, dass das Risiko höher ist als es durch reine Addition der Einzelrisiken erklärbar wäre (Blot 1988, Maier et al. 1992, Maier und Sennewald 1994).

Neben Alkohol und Tabak gehört auch der Genuß von Mate-Tee, verbreitet in Südamerika (Goldenberg et al. 2003), und Betelnüssen, verbreitet in

asiatischen Ländern (Ho et al. 2002), sowie eine obst- und gemüsearme Ernährung zu den unabhängigen Risikofaktoren (Sanchez et al. 2003).

In den letzten Jahren konnte eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) als Risikofaktor für die Entstehung eines Oropharynxkarzinoms gesichert werden (D´Souza et al. 2007). Obwohl humane Papillomaviren das Epithel des gesamten oberen Aerodigestivtraktes infizieren können, findet man das humane Papillomavirus im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes am häufigsten in Tumoren des Oropharynx, dort vor allem in den Zungen- und Gaumentonsillen (Klussmann et al. 2001). In Deutschland kann bei ca. 30 – 40% aller Patienten mit einem Oropharynxkarzinom die DNA von onkogenen, humanen Papillomaviren nachgewiesen werden, wobei die Inzidenz im internationalen Vergleich erheblich variiert. In Amerika werden in verschiedenen Studien Inzidenzen HPV- positiver Oropharynxkarzinome von 40-80% beschrieben, in Europa beträgt der Anteil 20% bis maximal 90% in Schweden (Marur et al. 2010). Im überwiegenden Anteil der HPV- induzierten Oropharynxkarzinome lässt sich der HPV- Typ 16 nachweisen.

Es konnte eine entgegengesetzte Beziehung zwischen den klassischen Noxen Nikotin und Alkohol sowie dem HPV- Status aufgezeigt werden. Das bedeutet, dass Patienten mit einem HPV- positiven Karzinom meistens Nichtraucher sind und nicht übermäßig Alkohol konsumieren (Hafkamp et al. 2003).

1.2.4. Prognose

Nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZKRD) im Robert-Koch-Institut beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom stadienübergreifend für Männer 36% bis 45% und für Frauen 50% bis 63% (Robert-Koch-Institut, 2010).

Betrachtet man die Oropharynxkarzinome isoliert, so konnte Rudert bereits 1964–1982 bei 197 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 29% bei alleiniger Strahlentherapie im

Stadium III und IV bis 87% bei einer Operation mit nachfolgender Strahlentherapie im Stadium I und II nachweisen (Rudert et al. 1986).

Eine retrospektive Studie der Universitätsklinik Zürich aus dem Jahr 2009 ermittelte die kumulative 5-Jahres-Überlebensraten von 427 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom aus den Jahren 1990 - 2006. Die Überlebensrate aller Patienten betrug 58%. Die Tumorlokalisation und das Geschlecht hatten keinen Einfluß auf das Überleben, wohl aber das T- und N- Stadium. Bei T1-Oropharynxkarzinomen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 81%, bei T2-Tumoren 63%, bei T3-Tumoren 47% und bei einem T4-Karzinom 37%. Patienten mit einem N0- oder N1-Tumorstadium hatten eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit einem Stadium N2 und N3. Allerdings muss festgehalten werden, dass Patienten, die nach Diagnose nur einer palliativen Therapie zugeführt wurden, nicht in die Studie eingeschlossen wurden (Röösli et al. 2009).

Der Einfluß des HPV-Status auf die Prognose des Oropharynxkarzinoms scheint gesichert. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 untersuchte diesen Effekt anhand der Ergebnisse von 37 Studien. Es konnte eine signifikant verbesserte Gesamtüberlebensrate, ein verlängertes krankheitsfreies Intervall und ein verringertes Rezidivrisiko bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen gezeigt werden (Ragin und Taioli 2007). Eine endgültige Erklärung hierfür konnte noch nicht abschließend gefunden werden. Die bessere Prognose HPV-positiver Kopf-Hals-Karzinome könnte mit einem erhöhten Ansprechen auf eine Radiochemotherapie zusammenhängen (Ang et al. 2010). Es gibt jedoch auch Studien, bei der dieser Effekt unabhängig von der gewählten Therapie zu verzeichnen ist (Fischer et al. 2010, Hong et al. 2010).

1.3. Therapie des Oropharynxkarzinom

Der therapeutische Ansatz beim Oropharynxkarzinom ist bis heute international uneinheitlich. Zum Einsatz kommen die chirurgische Therapie, die Strahlentherapie, die Chemotherapie, die Antikörpertherapie und natürlich auch die Kombination dieser Verfahren. In Deutschland kann als

Behandlungsalgorithmus die kurzgefasste Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2006 dienen (Bootz und Howaldt 2006).

1.3.1. Chirurgische Therapie

Das allgemeine Prinzip der Tumorchirurgie und somit auch der operativen Therapie von Oropharynxkarzinomen besteht in der Entfernung des Tumors im Gesunden und Therapie der Lymphabflußwege. Als Instrumente der resezierenden Verfahren stehen das Skalpell, der Laser und das elektrische Messer zur Verfügung. Als Besonderheit sind bei der Chirurgie der Oropharynxkarzinome nicht nur die R0- Resektion, sondern auch die zu erhaltenen oder wiederherzustellenden Organfunktionen der oberen Atem- und Speisewege zu beachten. Die Karzinome des Oropharynx können transoral, transmandibulär und transzervikal operiert werden.

In den letzten 20 Jahren hat sich die Laserchirurgie immer mehr zum Mittel der ersten Wahl entwickelt, um kleine und mittelgroße Oropharynxkarzinome transoral zu resezieren. Allerdings ist der Zugang zum Oropharynx durch die Mandibula eingeschränkt, kaudal bietet er eine begrenzte Übersicht. Temporäre Mandibulotomien verbessern daher die Übersichtlichkeit der Tumordarstellung erheblich und werden schon seit Jahrzehnten in der Tumorchirurgie im Oropharynx angewandt (Spiro et al. 1985). Die temporäre Spaltung erfolgt median oder paramedian. So legt man die Osteotomiestelle in die Peripherie des postoperativen Strahlenfeldes und sichert damit eine ungestörte Kallusbildung. Nach der Tumorsektion wird die Mandibula durch Osteosyntheseplatten wieder fixiert. Das knöcherner Kinn wird entweder durch eine Unterlippenspaltung in Broken-Line-Technik erreicht, welches eine sichtbare Narbe zur Folge hat. Eine Modifikation stellt die Unterkieferspaltung über eine alleinige Schnitfführung enoral dar (Baek et al. 2006).

Größere Oropharynxkarzinome können auch über einen transzervikalen Zugangsweg, einer lateralen oder medianen Pharyngotomie, gut exponiert und reseziert werden. Nach Neck dissection und Darstellung des Pharynxschlauches erfolgt die seitliche Eröffnung des Pharynx meist zwischen Kieferwinkel und Zungenbein (Laccourreye et al. 2009).

Treten nach der Tumorresektion größere Defekte im Oropharynx auf, sollten diese wieder verschlossen werden. Dieses sollte nicht nur aus ästhetischen Gründen erfolgen, sondern um die Funktionsfähigkeit des Oropharynx wiederherzustellen. Zur Defektdeckung bieten sich Lappenplastiken, wie z.B. Myokutanlappen aus der Infrahyoidalmuskulatur (Windfuhr et al. 2006), mikrovaskulär anastomosierte fasziokutane Lappen wie der Radialislappen (Bozec et al. 2009) oder gestielte Fernlappen wie der Pektoral- oder Deltapektorallappen an.

1.3.2. Strahlentherapie

Im Anschluss an eine Operation wird die Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren seit den 1970er- Jahren regelmäßig durchgeführt, wenn der Patient ein hohes lokales oder regionäres Rezidivrisiko hat (Fletcher und Evers 1970). Hierzu zählt, wenn bei dem operativen Eingriff nicht das gesamte Tumorgewebe entfernt oder nur ein knapper Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe erreicht werden konnte, wenn der Tumor bereits in Lymphknoten oder andere Organe metastasiert hat, wenn er ein extrakapsuläres Wachstum aufweist sowie eine perineurale und vaskuläre Tumoringfiltration (Bernier et al. 2005). Die Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte mindestens 60 Gy betragen. Die adjuvante Strahlentherapie ist dabei wesentlich wirksamer, wenn sie mit einer Chemotherapie kombiniert wird (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004). Dieses betrifft sowohl die Zielgrößen progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben als auch die lokoregionäre Kontrolle. Diese Verbesserung geht jedoch einher mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen wie Mukositis und hämatologischen Toxizitäten. Die Inzidenz an Spät komplikationen ist gleich (Bernier et al. 2004, Bernier et al. 2005).

Wenn ein Tumor aus medizinischen oder anderweitigen Gründen nicht operiert werden kann, wird die Bestrahlung als Primärtherapie eingesetzt. Hierbei beträgt die Gesamtdosis mindestens 70 Gy. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Gabe mehrerer kleiner Strahlendosen pro Tag, Hyperfraktionierung, und die Verkürzung der gesamten Bestrahlungsdauer,

Akzelerierung, wirksamer ist als die konventionelle Bestrahlung von 70 Gy in 7 Wochen (Fu et al. 2000).

Eine Strahlentherapie kombiniert mit einer Chemotherapie ist der alleinigen Strahlentherapie überlegen (Pignon et al. 2005). Die Chemotherapeutika werden entweder simultan zur Radiotherapie appliziert oder neoadjuvant vor der Bestrahlung. Bei dieser Induktionschemotherapie kann im Vergleich zur simultanen Gabe eine höhere Chemotherapiedosis gegeben werden und ein nicht strahlentherapeutisch vorbehandelter Patient verträgt die Nebenwirkungen einer Chemotherapie besser. Zur Zeit gilt eine Dreierkombination aus Cisplatin, 5-Fluorouracil und Docetacel als angloamerikanischer Standard in der Induktionschemotherapie (Posner et al. 2007).

1.3.3. Chemotherapie

Die bei Kopf- Hals- Tumoren vorrangig eingesetzten Chemotherapeutika sind platinhaltige Zytostatika (Cisplatin und Carboplatin), 5-Fluorouracil und die Gruppe der Taxane mit Doxetacel und Paclitacel.

Die platinhaltigen Verbindungen gehören zu der Gruppe der Alkylanzien. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der DNA-Replikation durch Querverknüpfungen zwischen den beiden DNA-Strängen, die dadurch funktionsunfähig werden. Der Zellstoffwechsel kommt damit zum Erliegen und die Zelle leitet die Apoptose, den programmierbaren Zelltod, ein. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe), Nierenfunktionsstörungen, Anämien und neurologische Störungen (periphere Neuropahtie, sensorineurale Hörminderung, Sehstörung, Krämpfe).

5-Fluorouracil gehört zur Gruppe der Antimetabolite. Seine Struktur ähnelt denen der DNA-Nukleotide Cytosin und Thymin und wird statt dieser im Zellzyklus in die DNA und RNA eingebaut. Die entstehende DNA ist nicht funktionsfähig. Die häufigsten Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil sind

gastrointestinale Beschwerden, Mukositiden, eine Knochenmarkssuppression und kardiale Komplikationen.

Die Taxane werden in die Gruppe der Mitose-Spindelgifte eingeordnet, sind ein natürlich vorkommendes Zytostatikum und werden aus der Eibe (lat. Taxus) gewonnen. Sie hemmen die Zellteilung, indem sie den Abbau des Spindelapparates hemmen und so diesen für seine Funktion in der Mitose unbrauchbar machen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind die Knochenmarkssuppression, gastrointestinale Beschwerden, Haarausfall und Myalgien.

Die Chemotherapie wird in der Regel mit einer Bestrahlung kombiniert. Beide Verfahren können gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Als alleinige Behandlungsmaßnahme kommt eine Chemotherapie nur bei Rezidiven oder metastasierten Tumoren zur Anwendung. Oft lässt sich durch eine Kombination verschiedenartig wirkender Zytostatika ein besseres Ansprechen des Tumors auf die Behandlung erreichen (Hofheinz und Hochhaus 2006).

1.3.4. Antikörpertherapie

Eine weitere Form der medikamentösen onkologischen Therapie ist die sogenannte zielgerichtete Therapie, die Target Therapie. Sie bedeutet das gezielte Eingreifen bzw. Ausschalten von Stoffwechselwegen in Tumorzellen. Zielgerichtete Therapeutika sind im Gegensatz zu Chemotherapeutika keine Zellgifte, sondern Substanzen, die gezielt in Signalvorgänge der Zellen eingreifen. Zur Behandlung der Kopf-Hals-Tumoren ist als erstes zielgerichtetes Medikament der Antikörper Cetuximab in Kombination mit Strahlentherapie oder Chemotherapie zugelassen. Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Rezeptoren des epidermalen Wachstumsfaktors EGF, welcher von Tumorzellen im Kopf-Halsbereich oft vermehrt gebildet wird. EGF regt das Wachstum der Krebszellen an. Wird seine Bindungsstelle durch Cetuximab blockiert, kann EGF nicht mehr an den Krebszellen andocken und somit auch keine Reaktion mehr auslösen. Das Wachstum der Krebszellen wird dadurch gestört. Gleichzeitig wird die Empfindlichkeit gegenüber einer Strahlentherapie erhöht. In Studien

verlängerte eine Kombinationsbehandlung aus Cetuximab und Bestrahlung die Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie (Bonner et al. 2006). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Cetuximab und einer Chemotherapie die mediane Überlebenszeit signifikant erhöht im Gegensatz zur alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit einem lokoregionären Tumorrezidiv (Vermorken et al. 2008).

1.4. Lebensqualität

1.4.1. Definition

Der Begriff *Quality of Life* wurde erstmals in den 1920er-Jahren von Arthur Cecil Pigou verwendet. Dieser war ein englischer Ökonom und benutzte den Begriff in Zusammenhang mit wirtschaftlichen Überlegungen. Der US-Präsident Lyndon B. Johnson benutzte ihn 1964 in seinem Präsidentschaftswahlkampf und später in einer Rede zur Lage der Nation. Im deutschen Sprachraum war es Willi Brandt, der im Jahr 1967 in einer Ansprache von der Lebensqualität der Bürger als wesentliches Ziel eines Sozialstaates sprach (Glatzer und Zapf 1994).

In den letzten Jahrzehnten hat der Begriff der Lebensqualität in vielen Bereichen des täglichen Lebens zunehmend an Bedeutung gewonnen. Lebensqualität ist mittlerweile ein interdisziplinäres Forschungsfeld, wie zum Beispiel in der Soziologie, der Religion, der Wirtschaft, der Politik, aber auch in der Medizin. Dabei tun sich alle Bereiche schwer, Lebensqualität zu beschreiben. Die WHO hat 1995 eine komplexe Definition von Lebensqualität vorgelegt: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation des Kultur- und Wertesystems, in dem sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen“ (WHO, 1995). Diese Definition beinhaltet ein breit angelegtes Konzept, welches den physischen und psychischen Gesundheitszustand, aber auch nicht-medizinische Komponenten wie Abhängigkeiten, Sozialkontakte und den Zugang zu Grundressourcen mit einschließt.

Prof. Porzsolt, Leiter der klinischen Ökonomik am Universitätsklinikum Ulm, definierte die Lebensqualität einfacher: „Lebensqualität ist die Differenz zwischen dem Soll- und dem Istwert, wobei der Sollwert die Ansprüche des Menschen ausdrückt und der Istwert die Realität. Ist die Differenz sehr groß, ist die Lebensqualität schlecht. Ist die Differenz gering, ist die Lebensqualität gut.“ (Porzsolt 1995).

Beide Definitionen lassen erahnen, welch komplexes und mehrdimensionales Konstrukt die Lebensqualität ist und aus welchen verschiedenen Aspekten sie sich zusammensetzt. Vor allem aber beruht sie auf der subjektiven Wahrnehmung des Einzelnen. Kuchler und Berend (2011) beurteilen Lebensqualität als einen philosophischen, einen politischen, einen ökonomischen, einen sozialwissenschaftlichen und eben auch als einen medizinischen Begriff, der in jedem seiner Bereiche methodische Probleme hinsichtlich seiner Messung verursacht. Lebensqualität ist also ein hypothetischer Begriff und damit einer direkten Beobachtung und Messung nur schwer zugänglich. Dieses messtheoretische Problem erkannte bereits Aristoteles, indem er formulierte: „... und oft ändert derselbe Mensch seine Meinung. Wird er krank, so ist es (was glücklich macht) Gesundheit, und wenn er gesund ist, so ist es das Geld“ (Kuchler und Berend, 2011). Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass die Bedeutung bzw. Bewertung einzelner Aspekte der Lebensqualität höchst unterschiedlich ist. Lebensqualität für Kranke bedeutet etwas grundsätzlich anderes als für Gesunde.

1.4.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

„Gesundheit ist zwar nicht alles, aber ohne Gesundheit ist Alles nichts!“ Diese allseits bekannte Weisheit definiert zwar auch nicht Lebensqualität, bringt aber die Beziehung von Lebensqualität und Gesundheit recht treffend zum Ausdruck. Lebensqualität schließt mehr ein als nur Gesundheit, Gesundheit ist aber eine sehr wesentliche Komponente der Lebensqualität. Fehlende Gesundheit reduziert die Lebensqualität in breitem Ausmaß. In der Medizin hat sich der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life, HRQL) eingepreßt. Für eine genauere Definition ist wieder ein Blick auf die WHO hilfreich: Die WHO definiert Gesundheit in ihrer

Verfassung von 1948 als einen „Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“. In Anlehnung an diese Definition ist auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein mehrdimensionales Konstrukt, welches das körperliche, psychische und soziale Befinden und die Funktionsfähigkeit eines Menschen umfasst.

Ähnlich wie die WHO versuchten die meisten Wissenschaftler, die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein mehrdimensionales Konstrukt zu definieren, das im Wesentlichen vier Hauptdimensionen beinhaltet:

- Krankheitsbedingt körperliche Beschwerden
- Psychische Verfassung im Sinne von emotionaler Befindlichkeit
- Erkrankungsbedingt funktionale Einschränkungen
- Ausgestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen und sozialer Interaktionen

(Schumacher et al. 2003, Renneberg und Hammelstein 2006, Schipper und Levitt 1985, Spilker 1996). Die Beurteilung dieser Dimensionen basiert einzig auf den subjektiven Einschätzungen des Menschen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat seit den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts vor allem in der Onkologie Einzug erhalten (Katz 1987, Tannock 1987). Zwar war eine Verbesserung des subjektiv erlebten Gesundheitszustandes schon immer neben der Krankheit und deren Heilung ein Ziel ärztlichen Handelns. Jedoch gewinnt diese im Vergleich zu früher an Bedeutung. Durch den medizinischen Fortschritt in Diagnostik und Therapie können immer mehr früher potenziell tödliche Erkrankungen heute geheilt oder der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst werden. Erkauft wird dieser Fortschritt in der Medizin aber zum Teil durch vermehrte Nebenwirkungen. Daher sollte der Therapieerfolg einer Erkrankung nicht nur an objektiv messbaren Größen wie der Verlängerung der Überlebenszeit, sondern auch an der Lebensqualität des Patienten beurteilt werden. Anders ausgedrückt ist es wichtig, den Nutzen einer Therapie abzuwägen, die zwar die Lebenszeit verlängert, die Lebensqualität aber vermindert (Buddeberg

2003). Diese ist umso mehr von Bedeutung, wenn zwei Therapiekonzepte für eine Erkrankung ähnliche objektiv messbare Ergebnisse bringen.

1.4.3. Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Neben einer Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stand in den achtziger Jahren vor allem die Frage, wie Lebensqualität zu messen ist, im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Neben der Erfassung der verschiedenen Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität muss das Messverfahren auch dem Patienten gegenüber verständlich und einfach sein. Weiterhin muss es auch ausreichend auf Validität und Reliabilität geprüft sein. Entwickelt wurden standardisierte Fragebögen, um gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen. Es wird dabei zwischen generischen und krankheitsspezifischen Fragebögen unterschieden (Patrick et al. 1989). Die generischen Fragebögen messen dabei krankheitsübergreifend die jeweilige Lebensqualität des Patienten. Vorteil der generischen Fragebögen ist, dass sie, anders als spezifische Instrumente, krankheitsübergreifende Vergleiche besser darstellen. Dagegen zielen die krankheitsspezifischen Fragebögen auf eine spezifische Krankheit. Sie sind auf diejenigen Aspekte der Lebensqualität fokussiert, die bei dieser spezifischen Erkrankung relevant sind. Die Vorteile der spezifischen gegenüber den generischen Lebensqualitätsinstrumenten sind, dass sie auf Veränderungen im Gesundheitsstatus sensibler reagieren und dass Patienten die spezifischen Instrumente häufig als relevanter erachten, da ihre eigenen Gesundheitsprobleme besser abgebildet werden.

Beispiele für beide Messinstrumente sind die Fragebögen der EORTC, der generische QLQ-C30 und der krankheitsspezifische QLQ-H&N35. Die Abkürzung EORTC steht für European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Sie wurde 1962 als eine Non-Profit-Organisation in Belgien gegründet. Das Ziel der EORTC ist die Ausführung, Entwicklung, Koordination und Anregung der klinischen Forschung in Europa, um so die Behandlung von Krebs zu verbessern und eine Verlängerung der Überlebenszeit sowie eine Erhöhung der Lebensqualität für den Patienten zu gewährleisten (<http://www.eortc.org>). Im Jahr 1980 kam es zur Gründung der

Quality of Life Group. Anfänglich konzentrierte sich die Quality of Life Group darauf, die Erhebung der Lebensqualität in klinischen Studien zu fördern, bis im Jahr 1993 ein eigenes Messinstrument entwickelt wurde, das ausreichend zuverlässig war, um die Lebensqualität von Tumorpatienten zu erheben. Dieser „European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30“ (EORTC QLQ-C30) genannte Fragebogen ist ausreichend auf Validität und Reliabilität getestet (Aaronson et al. 1993, Bjordal et al. 2000). Er erfasst zuverlässig die subjektiven Unterschiede der Lebensqualität der Patienten sowie deren Veränderungen im zeitlichen Verlauf. Neben der generellen Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität, die krankheitsübergreifend ist, kann der EORTC QLQ-C30 als Basis- oder Core- Modul durch krankheitsspezifische Zusatzmodule ergänzt werden. Insgesamt hat die EORTC 18 krankheitsspezifische Fragebögen entwickelt und zur Verfügung gestellt sowie einen für Patienten in der Palliativmedizin und einen für die Messung der Zufriedenheit einer Krankenhausbehandlung (<http://groups.eortc.be/qol/>).

Für Patienten mit einem Kopf- Hals- Malignom steht der QLQ-H&N35 als Zusatzmodul zur Verfügung. Dieser geht spezifisch auf Symptome und Beschwerden dieser Patientenentität ein. Auch der EORTC QLQ-H&N35 wurde in großen Studien in mehreren Ländern getestet und ist hinreichend auf seine Reliabilität und Validität geprüft (Fayers et al. 2001, Bjordal et al. 1999, Bjordal et al. 2000).

2. Fragestellung

Die Lebensqualität von Krebspatienten wird von der Allgemeinheit mit einer schlechten Prognose im Sinne einer verkürzten Überlebenszeit, eines erhöhten Sterberisikos sowie viel Leid assoziiert. Von daher gibt es für medizinische Laien a priori einen negativen Zusammenhang zwischen der Krankheit Krebs und damit auch der Lebensqualität.

Desweiteren hat sich die Prognose bei Oropharynxkarzinomen in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verändert, wie im Kapitel 1.2.4. festgehalten wurde. Sowohl Innovationen in chirurgischen Verfahren als auch Neuerungen in Radio- und Chemotherapien haben noch keinen zufriedenstellenden Fortschritt verzeichnet.

Ein großer Fortschritt in der onkologischen Medizin in den letzten Jahren liegt hingegen darin, verstärkt auf die Lebensqualität der Patienten zu achten und diese bei der Auswahl der für den Patienten geeigneten Behandlung zu berücksichtigen.

Operative Maßnahmen zielen neben der R0- Resektion des Tumors vor allem auf die Erhaltung oder Wiederherstellung elementarer Funktionen wie Atmen, Sprechen, Kauen und Schlucken und damit auf einen zentralen Aspekt der Lebensqualität ab. Auch Strahlentherapeuten und Onkologen versuchen, in ihren Therapieregimes die zu erwartenden Nebenwirkungen ihrer Behandlung zu minimieren.

In der Literatur gibt es bereits viele Artikel zur Lebensqualität bei Kopf-Halstumorerkrankungen. Jedoch unterscheiden sich die einzelnen Tumorentitäten im Kopf-Halsbereich zum Teil deutlich voneinander hinsichtlich ihrer Symptomatik, Therapie, Prognose und damit auch in der empfundenen Lebensqualität. Es existieren nur wenige Studien, die sich speziell mit dem Oropharynxkarzinom befassen (Kim et al. 2010, Baumann et al. 2006, Allal et al. 2003, Tschudi et al. 2003, Pourel et al. 2002).

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, retrospektiv die Lebensqualität von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom zu erheben und Unterschiede in der Lebensqualität nach operativer und nicht-operativer Therapie des Oropharynxkarzinoms herauszustellen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Tumorzentrum Land Brandenburg

Die Daten onkologischer Patienten im Land Brandenburg werden in fünf regionalen Tumorzentren gesammelt: Onkologischer Schwerpunkt Cottbus e.V., Onkologischer Schwerpunkt Frankfurt (Oder) e.V., Onkologischer Schwerpunkt Brandenburg/ Nordwest e.V. Neuruppin, Tumorzentrum Potsdam e.V. und der Nordbrandenburgische Onkologische Schwerpunkt e.V. Schwedt. Das Tumorzentrum Land Brandenburg stellt die Dachorganisation dieser regionalen onkologischen Schwerpunkte dar. Es leitet die Daten weiter an das Robert-Koch-Institut, in dem das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZKRD) die Daten der einzelnen Landeskrebsregister gemäß Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) vom 18. August 2009 zusammenführt, auswertet und publiziert.

3.2. Patientenkollektiv

Die Datengrundlage für diese Arbeit bietet das Datenregister vom Tumorzentrum Land Brandenburg. In den Jahren 2000 – 2009 wurden im Land Brandenburg 1394 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx behandelt. Andere Tumorentitäten im Oropharynx sowie andere Lokalisationsbereiche wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nach Aktenlage waren 440 Patienten mittlerweile verstorben, 954 lebend. Diese 954 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

3.3. Studiencharakteristika

Es handelt sich um eine retrospektive Befragung von Patienten im Land Brandenburg mit einem Oropharynxkarzinom der Jahre 2000 – 2009. Die Studie wurde am 24.02.2011 unter dem Zeichen AS 31(a)/2011 von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Brandenburg genehmigt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und erfolgte nach schriftlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten. Die Patienten erhielten per Post die Aufklärung über die Studie, die Einverständniserklärung, die Fragebögen

sowie einen frankierten Rückumschlag. Patienten, die nach 3 Monaten noch nicht geantwortet hatten, wurden ein zweites Mal angeschrieben.

3.4. Die Fragebögen

Zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unseres Patientenkollektivs wurden zwei Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) verwendet, zum einen der generische EORTC QLQ-C30 und zum anderen der krankheitsspezifische, speziell für Kopf- Hals- Tumore ausgelegte EORTC QLQ-H&N35.

3.4.1. EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein valides und reliables Messinstrument. Er ist seit 1993 in Verwendung, wird seit Dezember 1997 in der aktuellen Version 3.0 zur Verfügung gestellt und wurde in dieser Studie verwendet. Der Fragebogen stellt das „Core“- oder „Basis“- Modul dar, welches krankheitsübergreifend für alle Tumorerkrankungen genutzt werden kann. Er besteht aus 30 Fragen. Für die ersten 28 Fragen gibt es als Antwortmöglichkeit die Optionen *Überhaupt nicht – Wenig – Mäßig – Sehr*. Die beiden letzten Fragen beziehen sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Diese sollen vom Patienten eingeschätzt werden in Form einer linearen Skala von *sehr schlecht, 1*, bis *ausgezeichnet, 7*.

Um den Test auszuwerten, werden aus den einzelnen Fragen und deren Antworten verschiedene Skalen gebildet. Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet fünf Funktionsskalen, die sich auf die körperliche, rollenspezifische, emotionale, kognitive und soziale Funktion beziehen. Weiterhin enthält der Test drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen und Schmerzen) und sechs Einzelfragen zu Symptomen, die mit Tumorerkrankungen assoziiert sind. Die Fragen 29 und 30 beinhalten den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität.

Somit ist das Ergebnis in einer Anordnung von 15 Subskalen abgebildet, die aus 5 Funktionsskalen, 9 Symptomskalen und einer Skala für den globalen Gesundheitsstatus besteht (Tabelle 1).

	Anzahl der Fragen	Fragennummer
Funktionsskalen		
Physisches Funktionsniveau (Physical functioning)	5	1-5
Rollenfunktion (Role functioning)	2	6, 7
Emotionales Funktionsniveau (Emotional functioning)	5	21-24
Kognitives Funktionsniveau (Cognitive functioning)	2	20, 25
Soziales Funktionsniveau (Social functioning)	2	26, 27
Globaler Gesundheitsstatus		
Globale Lebensqualität (Global health status)	2	29, 30
Symptomskalen		
Fatigue	3	10, 12, 18
Übelkeit/ Erbrechen (Nausea and Vomiting)	2	14, 15
Schmerzen (Pain)	2	9, 19
Kurzatmigkeit (Dyspnoea)	1	8
Schlaflosigkeit (Insomnia)	1	11
Appetitlosigkeit (Appetite loss)	1	13
Verstopfung (Constipation)	1	16
Durchfall (Diarrhoea)	1	17
Finanzielle Schwierigkeiten (financial difficulties)	1	28

Tabelle 1: Aufbau des Fragebogen EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse aller Skalen werden nach Richtlinien der EORTC ausgewertet und ergeben einen Wertebereich (Skalenpunktwert) von 0 – 100. Ein hoher Wert in den Funktionsskalen repräsentiert ein hohes oder besseres Maß an Funktion. Ebenso verhält es sich beim globalen Gesundheitsstatus, bei dem ein hoher Wert eine hohe Lebensqualität widerspiegelt. Im Gegensatz dazu zeigen hohe Werte in der Symptomskala eine hohe Symptombelastung und somit eine schlechte Lebensqualität an (Aaronson et al. 1993, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, <http://www.eortc.be>).

3.4.2. EORTC-QLQ-H&N35

Der EORTC QLQ-H&N35 stellt das Zusatzmodul des EORTC QLQ-C30 dar und ist krankheitsspezifisch auf die Lebensqualität von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ausgerichtet. Er umfasst 35 Fragen, die Symptome und Nebenwirkungen der Behandlung, aber auch soziale Funktionen, das eigene Körperbild und die Sexualität abbilden. Von den 35 Fragen beinhalten 30 als mögliche Antwort, analog zum QLQ-C30, die Optionen *Überhaupt nicht – Wenig – Mäßig – Sehr*. Fünf zusätzliche Fragen sind mit Ja oder Nein zu beantworten. Wie auch beim QLQ-C30 werden auch beim Zusatzmodul QLQ-H&N35 bei der Auswertung aus den einzelnen Fragen und deren Antworten verschiedene Skalen gebildet. In den Symptomskalen setzen sich 7 Skalen aus mehreren Fragen zusammen: Schmerzen, Schluckbeschwerden, Probleme mit den Sinnen, Sprechen, das soziale Umfeld und die Sexualität. 11 Skalen bestehen aus Einzelfragen (Tabelle 2).

	Anzahl der Fragen	Fragennummer
Mehrfachitems		
Schmerzen im Mund-Rachen-Raum (Pain)	4	31-34
Schluckbeschwerden (Swallowing)	4	35-38
Sinne (Geruch/ Geschmack) beeinträchtigt (Senses problems)	2	43, 44
Sprechen beeinträchtigt (Speech problems)	3	46, 53, 54
Probleme beim Essen (Social eating)	4	49-52
Soziale Kontakte beeinträchtigt (Social contact)	5	48, 55-58
Sexualität beeinträchtigt (Sexuality)	2	59, 60
Singleitems		
Probleme mit den Zähnen (Teeth)	1	39
Probleme beim Mund öffnen (Opening mouth)	1	40
Trockener Mund (Dry mouth)	1	41
Klebriger Speichel (Sticky saliva)	1	42
Husten (Coughing)	1	45
Krankheitsgefühl (Felt ill)	1	47
Schmerzmitteleinnahme (Pain killers)	1	61
Nahrungsergänzung (Nutritional supplements)	1	62
Ernährungssonde (Feeding tube)	1	63
Gewichtsverlust (Weight lost)	1	64
Gewichtszunahme (Weight gain)	1	65

Tabelle 2: Aufbau des Fragebogens EORTC QLQ-H&N35

Bei der Auswertung der Skalen wird wieder nach den Richtlinien des EORTC ein Wertebereich von 0 – 100 gebildet. Für alle Skalen in diesem Fragebogen gilt, dass ein hoher Wert einem hohen Maß an Symptomen und dementsprechend einer niedrigen Lebensqualität entspricht.

3.4.3. Statistische Auswertung der Fragebögen

Zunächst wird ein Mittelwert innerhalb der Untergruppen der Skalen ermittelt, der die durchschnittlich erreichte Punktzahl angibt. Dieser wird von der EORTC als „Raw Score“ (Rohwert) bezeichnet.

Er errechnet sich durch die Addition der erreichten Punktwerte innerhalb der Untergruppen und Division dieser Additionssumme mit der Anzahl der Fragen:

$$\text{Raw Score} = \text{RS} = (I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n) / n$$

Dieser Rohwert wird als nächstes mittels einer Lineartransformation standardisiert, um eine Bewertungsskala (mittlerer Score) von 0 – 100 zu erhalten. Für die Funktionsskalen wird folgende Formel verwendet:

$$\text{Score} = \{ 1 - [(RS - 1) / \text{range}] \} \times 100$$

Für die Symptomskalen und für das Item „allgemeinen Gesundheitsstatus/ LQ“ wird folgende Formel verwendet:

$$\text{Score} = \{ (RS - 1) / \text{range} \} \times 100$$

Der Begriff „range“ bezeichnet die Differenz zwischen dem maximalen und minimalen Wert des „Raw Score“, welcher pro Frage erreicht werden kann. Die meisten Fragen ergeben Werte von 1 – 4 mit einem „range“ von 3. Ausnahme sind die Fragen der Skala „allgemeiner Gesundheitsstatus/ LQ“, aus denen Werte von 1 – 7 resultieren mit einer „range“ von 6 (Fayers et al. 2001).

3.4.4. Fehlende Antworten

Beim Ausfüllen der Fragebögen kommt es vor, dass der Patient nicht alle Fragen beantwortet. Als mögliche Ursache kommt in Betracht, dass der Patient die Frage schlichtweg übersieht oder in der Zeile verrutscht. Eine andere Möglichkeit ist, dass eine bestimmte Frage als unangenehm oder unangebracht empfunden wird und wissentlich nicht beantwortet wird. Dies trifft insbesondere auf die Fragen nach der Sexualität im QLQ-H&N35 zu. In diesem Falle hat die EORTC eine elegante Lösung vorgegeben. Werden mindestens die Hälfte der Fragen innerhalb einer Skala beantwortet, nimmt man für die fehlenden Antworten an, dass sie die gleichen Werte erreichen wie die Durchschnittswerte der vorhandenen Antworten.

3.5 Interpretation von Lebensqualitätsdaten

Bei der Interpretation der gesammelten Daten von Lebensqualitätsfragebögen ist zu beachten, dass eine errechnete statistische Signifikanz und eine klinische Signifikanz nicht immer synonym zu gebrauchen sind. Denn für jede Veränderung oder jeden Behandlungseffekt sind die p- Werte mit der Größe einer Gruppe und der Standardabweichung innerhalb einer Gruppe assoziiert.

Eine weitere Methode ist es, kleine, aber vom Patienten wahrgenommene Unterschiede zu erkennen. Fayers nennt dies „minimal klinisch wichtige Unterschiede“ oder „subjektiv signifikante Veränderung“ (Fayers 2001). Es wurde herausgefunden, dass Patientenangaben wie eine „kleine Veränderung“, sei es zum Guten oder zum Schlechten, mit einer durchschnittlichen Abweichung von 5-10 Prozentpunkten in den Scores übereinstimmen. Eine „moderate Veränderung“ entspricht einer Abweichung von 10 – 20 Punkten und Aussagen wie eine „sehr große Veränderung“ entsprechen einer Veränderung von mehr als 20 Mittelwertpunkten (Osoba et al. 1998, King 1996).

3.6. Statistisches Vorgehen

Die Sammlung der Patientendaten und Vorbereitung auf die eigentliche statistische Auswertung erfolgte mit MS Excel der Firma Microsoft in Version Office 2003. Für die statistische Analyse wurde das Programm SPSS Version 19 verwendet. Die gesammelten Daten unseres Patientenkollektivs wurden gemeinsam mit den Daten aus den Fragebögen aus einer Excel in eine SPSS- Datenbank übertragen und ausgewertet. Die Graphiken und Tabellen wurden mit dem im SPSS enthaltenen Graphikprogramm und mit MS Excel Version Office 2003 erstellt.

Für die deskriptive Statistik der Stichprobenbeschreibung sowie der Auswertung der Fragebögen in Abschnitt 4.1 und 4.2 wurden die Häufigkeiten der einzelnen Merkmalsausprägungen in der Stichprobe bestimmt.

3.6.1. Einfaktorielle ANOVA

Um in Kapitel 4.3 herauszuarbeiten, ob statistische Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapien bestehen, musste eine Varianzanalyse durchgeführt werden. In dieser Arbeit wurde hierzu die einfaktorielle ANOVA oder One-Way-ANOVA verwendet. Die Abkürzung ANOVA steht für „Analysis of Variance“. Das jeweilige Item der Lebensqualität (z.B. „klebriger Speichel“) ist die abhängige Variable. Die Mittelwerte der vier verschiedenen Therapien zu diesem Item sind die unabhängigen Variablen, zwischen denen Unterschiede herausgearbeitet werden.

3.6.2. Tukey HSD-Test

Der Tukey HSD-Test gehört zu den Post-Hoc-Tests oder multiplen Vergleichstests. Während mit der einfaktoriellen ANOVA festgestellt werden kann, ob ein signifikanter Effekt besteht, was bedeutet, ob es in einer Gruppe von Mittelwerten Unterschiede gibt, zeigen die Post-Hoc-Tests an, zwischen welchen Mittelwerten diese Unterschiede bestehen.

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenbeschreibung

261 Patienten haben die Fragebögen korrekt beantwortet und zurückgeschickt. Dies entspricht einem Rücklauf von 27,4%. Diese 261 Patienten bilden das Patientenkollektiv für die Auswertung.

4.1.1. Alter und Geschlecht

Von diesen 261 Patienten waren 219 männlich (84%) und 42 weiblich (16%). Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose als arithmetischer Mittelwert betrug 57,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,9. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt, der älteste 82 Jahre alt (Abbildung 1).

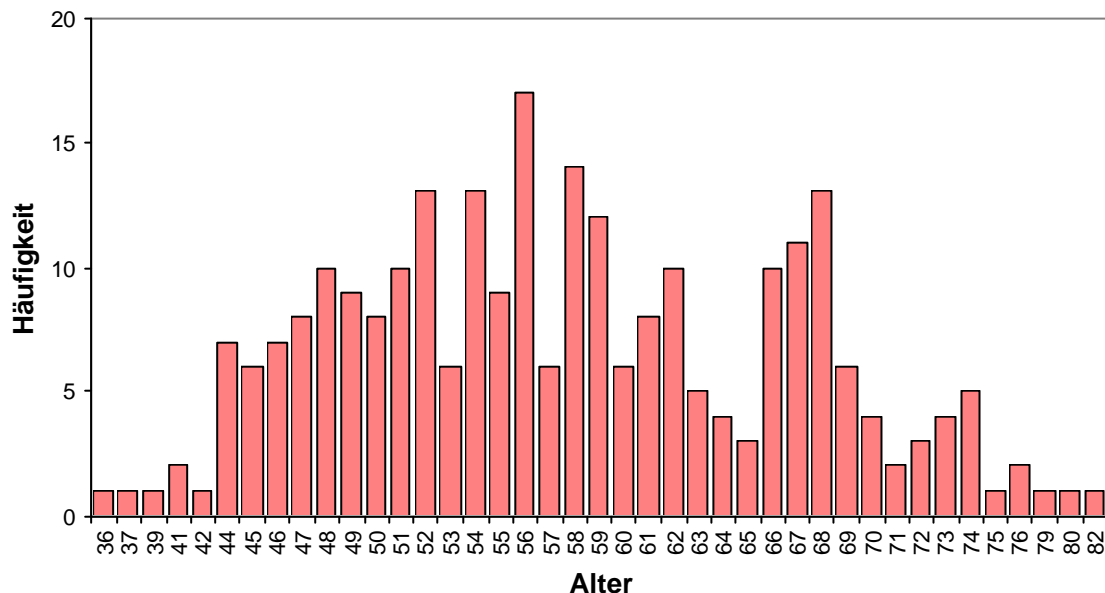


Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Bei den Männern betrug das Durchschnittsalter 57,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,7 und lag damit über 2 Jahre unter dem der Frauen mit 59,9 Jahren (Tabelle 3).

Geschlecht	Häufigkeit	Alter			
		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Männlich	219	36	82	57,2	8,7
Weiblich	42	41	80	59,9	9,5

Tabelle 3: Durchschnittsalter nach Geschlecht

4.1.2. Tumorlokalisation

Wie in Kapitel 1.2.2. beschrieben, wird die Lokalisation des Oropharynxkarzinoms anatomisch in 4 Regionen unterteilt. Der Zungengrund wird zur Vorderwand gezählt, die Tonsillae palatinae zur Seitenwand. Desweiteren zählen noch die Oropharynxhinterwand und obere Wand, die sich aus der oralen Fläche des Weichgaumens und der Uvula zusammensetzt, anatomisch zum Oropharynx.

Die Oropharynxkarzinome waren in unserem Patientenkollektiv am häufigsten in der Tonsilla palatina lokalisiert (46% der Patienten), am zweithäufigsten im Zungengrund (18% der Patienten). Karzinome im Bereich der Hinterwand und am Weichgaumen oder der Uvula waren mit 0,4% bzw. 8,8% selten. Bei mehr als einem Viertel der Patienten konnte anhand der Tumordokumentation die genaue Lokalisation des Oropharynxkarzinoms nicht geklärt werden (Tabelle 4, Abbildung 2).

Tumorlokalisation	Häufigkeit	Prozent
Zungengrund	47	18,0
Tonsille	120	46,0
Hinterwand	1	0,4
Weichgaumen/ Uvula	23	8,8
Oropharynx, nicht näher bezeichnet	70	26,8

Tabelle 4: Tumorlokalisation

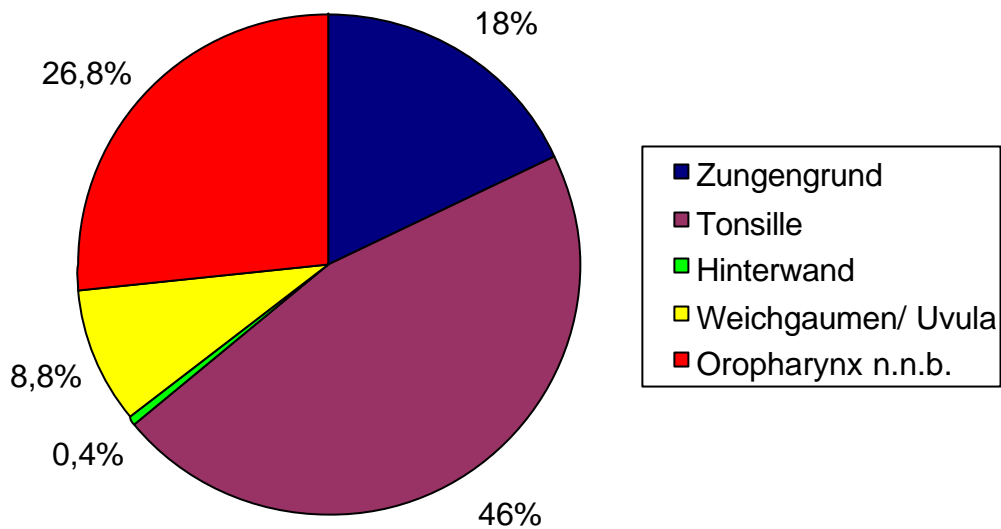


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der Tumorlokalisation

4.1.3. TNM- Klassifikation

Die TNM-Klassifikation des Patientenkollektivs ist in Tabelle 5 veranschaulicht. Über ein Drittel der Patienten (37,9%) hatten T2-Karzinome, gefolgt von T1- Karzinomen bei 27,2% der Patienten. Über ein Viertel der Patienten hatten ein T3- oder T4- Karzinom. Zwei Patienten (0,8%) hatten ein Carcinoma in situ und bei 18 Patienten konnte kein T-Stadium ermittelt werden.

Bei 84 Patienten (32,2%) ergab sich kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen, 19,2% hatten eine ipsilaterale Lymphknotenmetastase, 31,8% konnten dem Status N2 zugeordnet werden. Sechs Patienten (2,3%) hatten eine oder mehrere, insgesamt über 6 cm große Lymphknotenmetastasen.

Ein M1-Status fand sich in unserem Patientenkollektiv nicht. Bei 88,9% ergab sich kein Anhalt für eine Fernmetastasierung, bei 11,1% konnte anhand der Datenlage kein M-Status zugeordnet werden (Tabelle 5).

		Häufigkeit	Prozent
T- Stadium	Ca in situ	2	0,8
	1	71	27,2
	2	99	37,9
	3	45	17,2
	4	26	10
	keine Angabe	18	6,9
N- Stadium	0	84	32,2
	1	50	19,2
	2	83	31,8
	3	6	2,3
	keine Angabe	38	14,5
M- Stadium	0	232	88,9
	keine Angabe	29	11,1

Tabelle 5: TNM- Klassifikation

4.1.4. UICC- Klassifikation

Wie in Kapitel 1.2.2. beschrieben, gibt es eine weitere Stadieneinteilung der UICC, die sich aus den drei Kriterien des TNM-Systems heraus ergibt. Hier fällt auf, dass das fortgeschrittene Tumorstadium IV mit 100 Patienten (38,3%) mit Abstand am häufigsten vertreten war. Danach folgt das Stadium III mit 23,8%. Die Stadien I und II waren nahezu gleich häufig vorhanden (11,5 bzw. 10,7%) (Tabelle 6, Abbildung 3).

UICC- Stadium	Häufigkeit	Prozent
I	30	11,5
II	28	10,7
III	62	23,8
IVa	94	36,0
IVb	6	2,3
Keine Angabe	41	15,7

Tabelle 6: UICC- Klassifikation

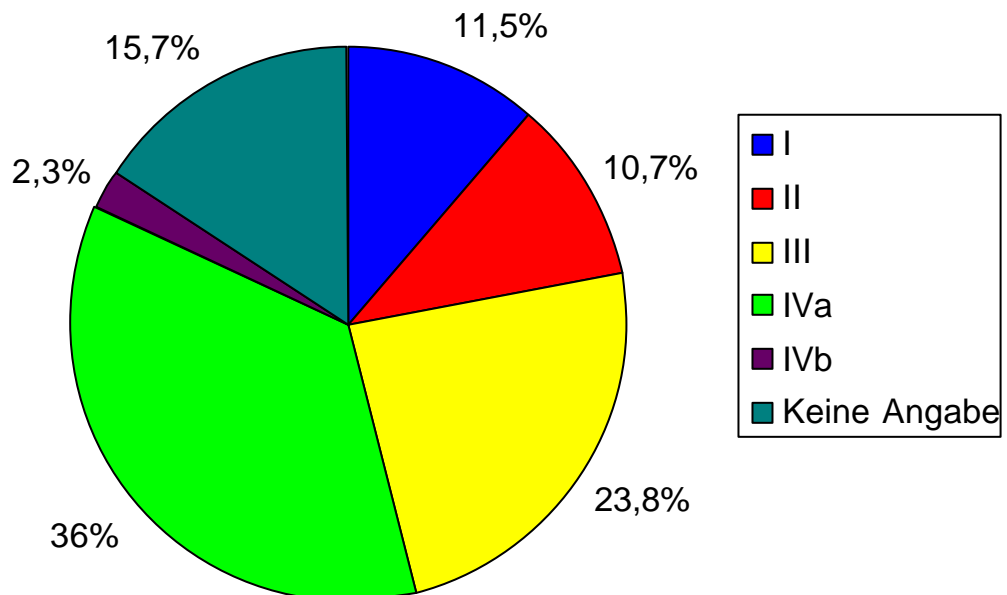


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der UICC- Stadien

4.1.5. Histologisches Grading

Hinsichtlich der histopathologischen Differenzierung der Karzinome, dem Grading, zeigte sich am häufigsten ein mittelgradig oder mäßig differenziertes Karzinom (47,5%). Am zweithäufigsten, bei 37,9% der Patienten, war ein G3-Karzinom, also eine schlechte Differenzierung, vertreten. Bei 10 Patienten (3,8%) zeigte der Tumor eine gute Differenzierung, bei einem Patienten zeigte die histopathologische Untersuchung ein undifferenziertes Karzinom. Anhand der Datenlage konnte bei 27 Patienten kein Grading zugeordnet werden (Tabelle 7, Abbildung 4).

Grading	Häufigkeit	Prozent
1	10	3,8
2	124	47,5
3	99	37,9
Undifferenziert	1	0,4
Keine Angabe	27	10,3

Tabelle 7: Histopathologisches Grading

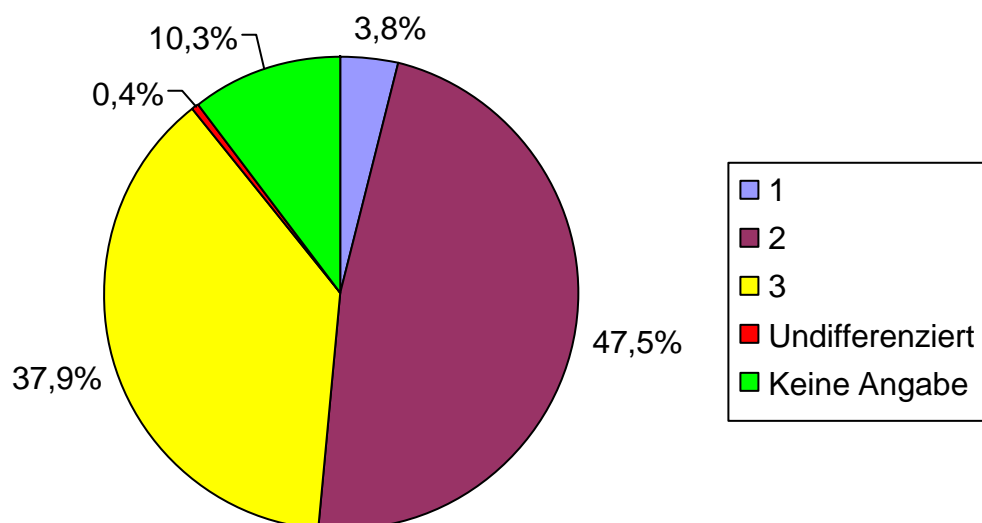


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung des histopathologischen Gradings

4.1.6. Primärtherapie

Am häufigsten wurden die Oropharynxkarzinome in unserem Patientenkollektiv operiert und adjuvant radio(chemo)therapiert: 111 Patienten (42,5%) erhielten postoperativ eine adjuvante Radiochemotherapie und 85 Patienten (32,6%) eine adjuvante Strahlentherapie. 7,7% der Patienten wurden mit einer primären Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie behandelt und 17,2% wurden ausschließlich operiert (Tabelle 8, Abbildung 5).

Primärtherapie	Häufigkeit	Prozent
Operation	45	17,2
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	20	7,7
Operation + Strahlentherapie	85	32,6
Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	111	42,5

Tabelle 8: Primärtherapie

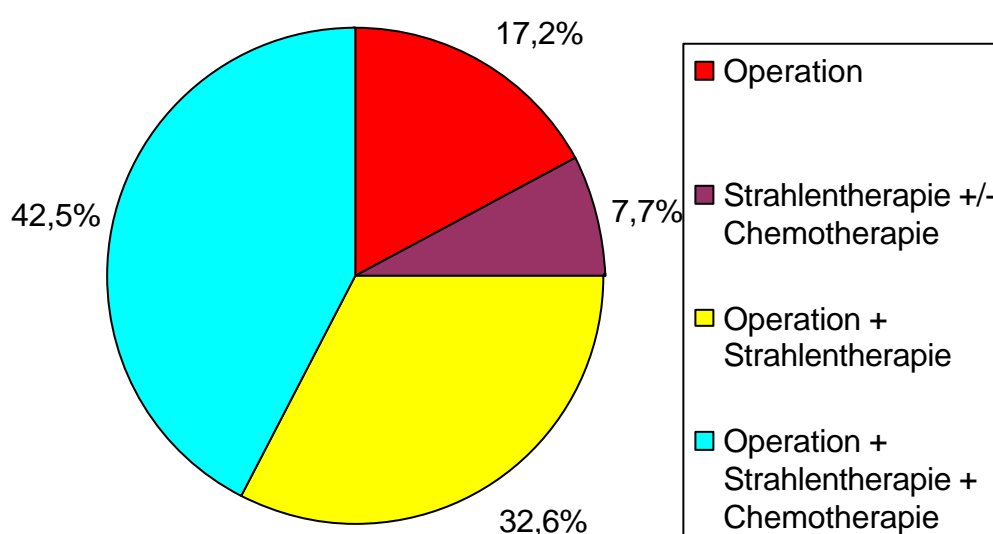


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Primärtherapie

4.2. Deskriptive Beschreibung der Lebensqualität

4.2.1. Allgemeine krebsspezifische Lebensqualität

Bei der Auswertung des allgemeinen krebsspezifischen Fragebogens QLQ-C30 hinsichtlich des gesamten Patientenkollektivs zeigen sich in den fünf Funktionsskalen die höchsten Werte und somit die Höchste Funktion beim kognitiven und beim physischen Funktionsniveau, die niedrigsten Werte können beim sozialen Funktionsniveau und der Rollenfunktion beobachtet werden. Die globale Lebensqualität wird mit 55 Skalenpunkten angegeben.

Bei den drei Symptomskalen erzielt die Fatigue mit 43,0 die höchsten Skalenmittelwerte und somit die höchste Symptombelastung, Schmerzen erreichen 36 Punkte, Übelkeit und Erbrechen nur 8,9 und somit die geringste Symptombelastung.

Die Schlaflosigkeit und die finanziellen Schwierigkeiten mit 36,8 bzw. 39,7 Skalenpunkten bilden die höchsten Werte unter den Einzelitems, die beiden gastrointestinalen Themen Verstopfung und Durchfall wurden mit 17,1 und 11,6 Mittelwertpunkten am niedrigsten bewertet (Tabelle 9).

QLQ-C30	Mittelwert	Standardabweichung
Physisches Funktionsniveau	70,1	26,1
Rollenfunktion	59,2	33,6
Emotionales Funktionsniveau	60,4	29,5
Kognitives Funktionsniveau	73,5	26,4
Soziales Funktionsniveau	58,4	34,9
Globale Lebensqualität	55,0	24,0
Fatigue	43,0	30,8
Übelkeit und Erbrechen	8,9	17,7
Schmerzen	36,1	35,1
Kurzatmigkeit	27,3	31,3
Schlaflosigkeit	36,8	36,5
Appetitlosigkeit	29,6	35,5
Verstopfung	17,1	29,3
Durchfall	11,6	24,7
Finanzielle Schwierigkeiten	39,7	38,5

Tabelle 9: Auswertung des QLQ-C30

4.2.2. Kopf- Hals- krebspezifische Lebensqualität

Die Auswertung des Kopf- Hals- krebspezifischen Fragebogens QLQ-H&N35 zeigt, dass die höchsten Punktwerte und damit die höchste Belastung bei den Symptomen trockener Mund und klebriger Speichel erreicht werden. Es sind die einzigen Skalen, bei denen die Werte höher als 50 liegen.

Unter den fünf Einzelfragen am Ende des Fragebogens mit den Antwortmöglichkeiten ja und nein gaben die Patienten bei der Frage nach der Schmerzmitteleinnahme die höchste Symptombelastung an mit einem Mittelwert von 33,4. Eine Ernährungssonde stellte für die Patienten die wenigsten Probleme dar und erhielt mit 14,6 die niedrigsten Werte (Tabelle 10).

QLQ-H&N35	Mittelwert	Standardabweichung
Schmerzen im Mund-Rachen-Raum	29,6	28,8
Schluckbeschwerden	36,5	28,8
Sinne (Geruch, Geschmack) beeinträchtigt	34,6	32,8
Sprechen beeinträchtigt	32,4	28,2
Probleme beim Essen	42,5	33,7
Soziale Kontakte beeinträchtigt	22,7	25,6
Sexualität beeinträchtigt	46,6	39,4
Probleme mit den Zähnen	48,3	41,3
Probleme beim Mundöffnen	48,5	39,6
Trockener Mund	68,8	34,4
Klebriger Speichel	55,0	39,0
Husten	41,8	33,7
Krankheitsgefühl	34,2	34,2
Schmerzmitteleinnahme	33,5	47,3
Nahrungsergänzung	25,8	43,8
Ernährungssonde	14,6	35,4
Gewichtsverlust	31,9	46,7
Gewichtszunahme	21,9	41,4

Tabelle 10: Auswertung des QLQ-H&N35

4.3. Varianzanalyse der Lebensqualität

4.3.1. Analyse der allgemeinen krebsspezifischen Lebensqualität

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vier verschiedenen Primärtherapien innerhalb unseres Patientenkollektivs beschrieben und miteinander verglichen.

Bei den Funktionsskalen sowie der Bewertung der globalen Lebensqualität gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten in Bezug auf die unterschiedlichen Therapieverfahren. Bei den Symptomskalen hingegen unterscheiden sich die Mittelwerte beim Item „finanzielle Schwierigkeiten“ signifikant voneinander ($p=0,01$). Den niedrigsten Skalenwert und somit die niedrigste Symptombelastung gibt die Gruppe der alleinigen Operation an (25,2). Dieser Wert liegt etwa 20 Skalenpunkte unter denen der primären Strahlentherapie +/- Chemotherapie (45,0) sowie der Operation mit anschließender Radiochemotherapie (46,8) und mehr als 11 Skalenpunkte unter der Gruppe, die eine Operation mit adjuvanter Strahlentherapie erhalten hat (36,9) (Tabelle 11).

QLQ-C30	Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	p
	Mean (Std. Dev.)	Mean (Std. Dev.)	Mean (Std.Dev.)	Mean (Std.Dev.)	
Physisches Funktionsniveau	67,5 (28,5)	65,3 (30,2)	71,4 (25,6)	70,9 (24,8)	0,70
Emotionales Funktionsniveau	62,4 (30,4)	64,6 (23,7)	61,5 (28,7)	58 (30,8)	0,70
Rollenfunktion	61,4 (32,3)	63,3 (29,9)	61,2 (34,6)	56,2 (34,1)	0,64
Kognitives Funktionsniveau	70,0 (32,5)	74,2 (23,2)	76,9 (24,0)	72,2 (25,9)	0,49
Soziales Funktionsniveau	64,8 (38,0)	55 (27,6)	57,6 (36,0)	57,1 (34,0)	0,59
Globale Lebensqualität	56,8 (22,3)	56,2 (20,4)	52,7 (26,9)	55,9 (23,1)	0,75

	Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	p
Fatigue	44,2 (31,7)	37,2 (30,4)	40,8 (30,4)	45,2 (30,9)	0,62
Übelkeit/ Erbrechen	7,4 (15,3)	14,2 (24,9)	8,2 (16,0)	9,2 (18,3)	0,53
Schmerzen	36,3 (38,8)	32,5 (34,0)	36,7 (34,6)	36,3 (34,6)	0,97
Kurzatmigkeit	32,6 (34,8)	18,3 (25,3)	24,3 (31,0)	29,1 (30,8)	0,26
Schlaflosigkeit	38,5 (34,0)	26,7 (33,5)	33,7 (38,0)	40,2 (36,8)	0,36
Appetitlosigkeit	22,2 (32,6)	40,0 (38,4)	26,7 (36,3)	33,0 (35,2)	0,15
Verstopfung	15,5 (28,9)	20,0 (27,4)	16,9 (32,0)	17,4 (28,0)	0,95
Durchfall	11,1 (26,6)	23,3 (32,6)	10,2 (22,4)	10,8 (23,8)	0,18
Finanzielle Schwierigkeiten	25,2 (36,3)	45,0 (41,0)	36,9 (38,1)	46,8 (37,7)	0,01

Tabelle 11: Varianzanalyse des QLQ-C30

4.3.2. Analyse der Kopf- Hals- krebspezifischen Lebensqualität

4.3.2.1. Mehrfachitems

Bei der Auswertung der Mehrfachitems zeigen sich deutliche Unterschiede in den Mittelwerten der verschiedenen Therapien. Patienten mit einer alleinigen Operation haben in allen Punkten die niedrigsten Mittelwerte und somit die wenigsten Probleme im Vergleich zu den anderen Therapien. Dieser Unterschied ist am meisten ausgeprägt beim Thema „Sinne beeinträchtigt“, bei denen die Werte der anderen Gruppen mehr als doppelt so hoch sind als bei der Gruppe der alleinigen Operation. Wenig ausgeprägt sind die Unterschiede beim Item „soziale Kontakte beeinträchtigt“. Eine statistische Signifikanz der Unterschiede besteht in den Items „Schluckbeschwerden“, „Sinne beeinträchtigt“ und „Probleme beim Essen“ (Tabelle 12).

QLQ-H&N35	Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	p
Schmerzen im Mund- Rachen-Raum	26,3 (24,8)	23,7 (27,6)	30,0 (28,3)	31,6 (30,9)	0,59
Schluckbeschwerden	23,9 (25,6)	42,1 (34,9)	36,8 (29,3)	40,2 (27,4)	0,01
Sinne (Geruch, Geschmack) beeinträchtigt	17,0 (25,3)	44,2 (34,3)	35,9 (34,0)	38,9 (32,4)	< 0,01
Sprechen beeinträchtigt	27,5 (28,2)	34,4 (31,6)	32,9 (28,9)	33,6 (27,1)	0,65
Probleme beim Essen	26,5 (31,2)	52,5 (36,0)	42,7 (32,9)	46,9 (33,2)	< 0,01
Soziale Kontakte beeinträchtigt	19,7 (26,9)	23,7 (25,1)	21,4 (23,8)	24,7 (26,7)	0,67
Sexualität beeinträchtigt	42,7 (37,8)	58,3 (43,5)	43,6 (40,0)	48,7 (39,0)	0,46

Tabelle 12: Varianzanalyse der Mehrfachitems im QLQ-H&N35

4.3.2.2. Einzelitems

Auch bei den Einzelitems haben Patienten nach einer alleinigen Operation in den meisten Themen die niedrigsten Skalenmittelwerte und geben somit die geringste Symptombelastung an. Patienten in der Gruppe Operation + Strahlentherapie haben die wenigsten Probleme in den Items Husten, Schmerzmitteleinnahme, Ernährungssonde sowie Gewichtszu- und -abnahme.

Patienten, die eine primäre Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie erhalten haben, haben die höchsten Mittelwerte und somit die höchste Symptombelastung beim Item „Ernährungssonde“ (40,0). Er liegt deutlich über den Werten der anderen drei Therapien, die sich untereinander jeweils nur um maximal 3,8 Punkten voneinander unterscheiden (10,6; 11,4; 14,4). Diese Unterschiede sind auch statistisch signifikant. Weitere statistische Signifikanzen bestehen bei den Items „Probleme beim Mundöffnen“, „trockener Mund“ und „klebriger Speichel“ (Tabelle 13).

	Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	p
Probleme mit den Zähnen	38,6 (40,6)	45,0 (40,9)	49,0 (40,7)	52,2 (42,1)	0,31
Probleme beim Mundöffnen	31,1 (38,3)	50,0 (43,9)	51,0 (40,0)	53,1 (37,7)	0,01
Trockener Mund	52,3 (34,8)	66,7 (34,2)	69,4 (34,6)	75,4 (32,3)	< 0,01
Klebriger Speichel	40,1 (36,4)	55,0 (39,4)	56,1 (39,9)	60,1 (38,3)	0,04
Husten	41,7 (33,0)	51,7 (31,5)	39,2 (35,7)	42,0 (32,9)	0,53
Krankheitsgefühl	28,8 (33,4)	36,7 (37,3)	30,9 (33,0)	38,5 (34,7)	0,30

	Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	p
Schmerzmittleinnahme	36,4 (48,7)	40,0 (50,3)	30,6 (46,3)	33,3 (47,3)	0,84
Nahrungsergänzung	18,2 (39,0)	40,0 (50,3)	27,1 (44,7)	25,2 (43,6)	0,32
Ernährungssonde	11,4 (32,1)	40,0 (50,3)	10,6 (30,9)	14,4 (35,3)	< 0,01
Gewichtsverlust	31,8 (47,1)	50,0 (51,3)	30,6 (46,3)	29,7 (45,9)	0,35
Gewichtszunahme	20,4 (40,8)	15,0 (36,6)	17,6 (38,3)	27,0 (44,6)	0,36

Tabelle 13: Varianzanalyse der Einfachitems im QLQ-H&N35

4.4 Multiple Vergleichstests

Im vorherigen Abschnitt wurde gezeigt, ob es bei den einzelnen Items der Fragebögen Unterschiede zwischen den vier Mittelwerten gibt. Um herauszufinden, zwischen welchen Gruppen die Unterschiede statistisch signifikant sind, müssen im Rahmen der Varianzanalyse multiple Vergleichstests oder Post-Hoc-Tests durchgeführt werden. In dieser Arbeit wird hierzu der Tukey HSD-Test genutzt.

4.4.1. Vergleichstests bei der allgemeinen krebsspezifischen Lebensqualität

Im allgemeinen krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 war eine Signifikanz bei den Mittelwertunterschieden nur beim Thema „finanzielle Schwierigkeiten“ vorhanden.

Schaut man auf die Differenz der Mittelwerte zwischen den einzelnen Therapien, so zeigt sich, dass der Mittelwert in der Gruppe der alleinigen

Operation mindestens 10 Punkte niedriger ist als bei den anderen drei Therapien. Wie in Kapitel 3.5 bereits beschrieben, bedeutet dies bei der Interpretation von Lebensqualitätsdaten, dass es subjektiv zumindest „moderate“ Unterschiede gibt. Ein Unterschied von mindestens 20 Mittelwertpunkten entspricht einer „sehr großen Veränderung“ (Osoba et al. 1998, King 1996). Beim Item „finanzielle Schwierigkeiten“ ist dieser Unterschied jedoch nur zwischen der „alleinigen Operation“ und der „Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie“ statistisch signifikant (Tabelle 14).

Finanzielle Schwierigkeiten		Differenz	p
Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	19,8	0,21
Operation	Operation + Strahlentherapie	11,7	0,34
Operation	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	21,7	<0,01
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	8,1	0,82
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	1,8	0,99
Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	9,9	0,26

Tabelle 14: Multipler Vergleichstest beim Item "Finanzielle Schwierigkeiten"

4.4.2. Vergleichstests bei der Kopf-Hals-krebsspezifischen Lebensqualität

Beim Kopf-Hals-krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 zeigte sich bei insgesamt 7 Items statistische Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Beim Item "Schluckbeschwerden" lässt sich eine statistische Signifikanz zwischen der Gruppe der alleinigen Operation und der Gruppe der Operation mit anschließender Bestrahlung und Chemotherapie feststellen (Tabelle 15).

Schluckbeschwerden		Differenz	p
Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	18,2	0,08
Operation	Operation + Strahlentherapie	12,9	0,07
Operation	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	16,3	<0,01
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	5,2	0,88
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	1,9	0,99
Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	3,3	0,85

Tabelle 15: Multipler Vergleichstest beim Item "Schluckbeschwerden"

Beim Item "Sinne beeinträchtigt" zeigen sich die größten Unterschiede zwischen der Gruppe der alleinigen Operation einerseits und den drei anderen Gruppen andererseits. Dieser Unterschied ist auch statistisch hoch signifikant ($p=0,01$ bzw. $p<0,01$) (Tabelle 16).

Sinne (Geruch, Geschmack) beeinträchtigt		Differenz	p
Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	27,1	0,01
Operation	Operation + Strahlentherapie	18,8	<0,01
Operation	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	21,8	<0,01
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	8,3	0,73
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	5,3	0,90
Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	3,0	0,92

Tabelle 16: Multipler Vergleichstest beim Item "Sinne beeinträchtigt"

Beim Thema „Probleme beim Essen“ zeigt sich schon bei der Betrachtung der Differenz der einzelnen Mittelwerte, dass die Gruppe der alleinigen Operation deutlich weniger Probleme hat als die anderen drei Gruppen. Dies ist auch statistisch jeweils signifikant. Bei der paarweisen Betrachtung der anderen Gruppen sind diese Unterschiede nicht nachweisbar (Tabelle 17).

Probleme beim Essen		Differenz	p
Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	25,9	0,02
Operation	Operation + Strahlentherapie	16,2	0,04
Operation	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	20,3	<0,01
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	9,7	0,63
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	5,6	0,90
Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	4,1	0,82

Tabelle 17: Multipler Vergleichstest beim Item "Probleme beim Essen"

Beim Thema "Probleme beim Mundöffnen" beträgt die Differenz der Mittelwerte zwischen der alleinigen Operation und der Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie 18,9 Mittelwertpunkte. Diese Differenz ist jedoch statistisch nicht signifikant. Dies kann einerseits an der Standardabweichung innerhalb einer Gruppe oder an der Gruppengröße andererseits liegen. Statistisch signifikant sind diese Unterschiede zwischen der Gruppe der alleinigen Operation und der Gruppen der Operation mit Strahlentherapie bzw. der Gruppe der Operation mit Radiochemotherapie (Tabelle 18).

Probleme beim Mundöffnen		Differenz	p
Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	18,9	0,28
Operation	Operation + Strahlentherapie	19,9	0,03
Operation	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	22,1	<0,01
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	1,0	1,00
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	3,1	0,99
Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	2,1	0,98

Tabelle 18: Multipler Vergleichstest beim Item "Probleme beim Mundöffnen"

Die Symptomskalen des trockenen Mundes und des klebrigen Speichels haben die höchsten Mittelwerte im gesamten Patientenkollektiv, was bedeutet, dass dies die Items mit der höchsten Symptombelastung für die Patienten darstellt. Beim Vergleich der einzelnen Therapien ist zu erkennen, dass Patienten mit einer alleinigen Operation jeweils die niedrigsten Mittelwerte angeben und die Werte der anderen drei Gruppen um mindestens 14 Punkte höher sind. Eine statistische Signifikanz lässt sich beim Item „trockener Mund“ aber nur zwischen der Gruppe der Operation und der Gruppe der Operation mit Strahlentherapie bzw. der Gruppe der Operation mit anschließender Radiochemotherapie ableiten (Tabelle 19). Beim Item „klebriger Speichel“ ist eine Signifikanz zwischen der Gruppe der Operation und der Gruppe der Operation mit Radiochemotherapie vorhanden (Tabelle 20).

Trockener Mund		Differenz	p
Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	14,4	0,39
Operation	Operation + Strahlentherapie	17,1	0,03
Operation	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	23,1	<0,01
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	2,7	0,98
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	8,7	0,71
Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	5,9	0,61

Tabelle 19: Multipler Vergleichstest beim Item "Trockener Mund"

Klebriger Speichel		Differenz	p
Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	14,8	0,48
Operation	Operation + Strahlentherapie	15,9	0,12
Operation	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	19,9	0,02
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	1,1	0,99
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	5,1	0,95
Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	4,0	0,89

Tabelle 20: Multipler Vergleichstest beim Item "Klebriger Speichel"

Beim Item "Ernährungssonde" haben Patienten, die eine Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie erhielten, die höchsten Mittelwerte, während sich die Angaben der anderen drei Therapien nur um maximal 3,8 Punkte voneinander unterscheiden. Bei den paarweisen Vergleichstests ist dementsprechend auch eine statistische Signifikanz zwischen diesen Gruppen herzuleiten (Tabelle 21).

Ernährungssonde		Differenz	p
Operation	Strahlentherapie +/- Chemotherapie	28,6	0,01
Operation	Operation + Strahlentherapie	0,8	0,99
Operation	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	3,0	0,96
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie	29,4	<0,01
Strahlentherapie +/- Chemotherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	25,6	0,01
Operation + Strahlentherapie	Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie	3,8	0,87

Tabelle 21: Multipler Vergleichstest beim Item "Ernährungssonde"

5. Diskussion

Die Lebensqualität von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom kann sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die Therapie beeinflusst werden. Die Erkrankung führt potentiell zu Problemen bei der Sprache, bei der Nahrungsaufnahme und bei der Atmung. Die klinische Erfahrung zeigt, dass die therapeutischen Maßnahmen mit dem primären Ziel der Heilung die durch die Erkrankung entstandenen Probleme der Patienten häufig nicht beseitigen können. Dies führt dazu, dass bei einem Teil der Patienten, auch im Zusammenhang mit einer äußerlichen Stigmatisierung, die physische und psychische Funktionsfähigkeit zusätzlich eingeschränkt wird (Hammerlid und Taft 1999). Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelte für die subjektive Bewertung und Auswirkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Malignompatienten den generischen, allgemeinen krebsspezifischen EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Aaronson et al. 1993) sowie speziell für Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen den krankheitsspezifischen EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen (Bjordal et al. 1999).

Diese Arbeit untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten, die 2000–2009 im Land Brandenburg wegen eines Oropharynxkarzinoms behandelt wurden.

Das Problem bisheriger Studien war häufig, dass Daten von Patienten mit anderen Kopf-Hals-Malignomen mit den Daten der Oropharynxkarzinom-Patienten gemeinsam betrachtet wurden. So wurden beispielsweise Mundhöhlenkarzinome gemeinsam mit Oropharynxkarzinomen untersucht mit insgesamt kleiner Patientenzahl (Klug et al. 2002, Rogers et al. 1999). Nordgren wiederum bewertete die Tumoren des Oropharynx gemeinsam mit denen des Hypo- und Nasopharynx (Nordgren et al. 2006). Eine große Studie aus Taiwan mit 630 Patienten schloß unter dem Begriff „head and neck cancer“ als Lokalisation den Nasopharynx als mengenmäßig größte Population, sowie die Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx in die Studie zur Bewertung der Lebensqualität mit ein (Leung et al. 2011).

Separate Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Oropharynxkarzinomen wurden erst wenig publiziert (Kim et al. 2010, Boscolo- Rizzo et al. 2009, Baumann et al. 2006, Allal et al. 2003, Tschudi et al. 2003, Pourel et al. 2002). Mit diesen Studien werden die Daten des vorliegenden Patientenkollektivs hauptsächlich verglichen und diskutiert.

5.1. Stichprobenbeschreibung

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug bei der Erstdiagnose 57,6 Jahre. Bei Männern war das Durchschnittsalter mit 57,2 Jahren unter dem der Frauen mit 59,9 Jahren. 84% der Patienten war männlich, 16% weiblich. Diese Angaben über das Durchschnittsalter sowie die Geschlechterverteilung decken sich mit denen der Literatur der letzten Jahre (Robert-Koch-Institut 2010, Kim et al. 2010, Hilgert et al. 2006). Das Robert-Koch-Institut gibt das durchschnittliche Erkrankungsalter für ein Mundhöhlen-/ Oropharynxkarzinom bei Männern mit 61 und bei Frauen mit 63 Jahren an. In der Studie von Kim et al. (2010) betrug das Durchschnittsalter 61,5 Jahre (Kim et al. 2010). Bei Hilgert et al. (2006), die retrospektiv 809 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom untersuchten, waren die Patienten bei Erstdiagnose 55 Jahre alt, 81% waren männlich (Hilgert et al. 2006).

In unserer Studie waren die Oropharynxkarzinome in knapp der Hälfte der Fälle in der Tonsilla palatina lokalisiert, die zweithäufigste Lokalisation war der Zungengrund. Auch diese Angaben korrelieren mit den Ergebnissen epidemiologischer Studien zu Oropharynxkarzinomen (Rösli et al. 2009, de Souza et al. 2012).

Mehr als 50% der Patienten in unserem Kollektiv hatten bei der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium UICC III oder IV. In der retrospektiven Studie von Rösli et al. (2009) hatten insgesamt 85% der 427 Patienten ein Oropharynxkarzinom im Stadium III oder IV (Rösli et al. 2009). Ähnliches berichten Kim et al. (2010) in einer retrospektiven Studie von 133 Patienten. Hier wurde bei Erstdiagnose bei 78% der Patienten ein UICC-Stadium III oder IV festgestellt (Kim et al. 2010).

Dass viele Patienten mit einem Oropharynxkarzinom bei Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium haben, liegt auch an der frühen lymphogenen Metastasierung dieser Tumorentität. Schlesinger-Raab et al. (2003) konnten feststellen, dass pT1- Oropharynxkarzinome in 54% der Fälle bereits einen pN+ Status haben, also mindestens eine ipsilaterale Lymphknotenmetastase. Bei einem pT2- Karzinom waren es bereits 64%, bei pT3 77% und bei einem pT4-Karzinom waren es 79% (Schlesinger-Raab et al. 2003). Desweiteren haben bis zu 20% der Patienten mit einem T1- oder T2- Zungengrundkarzinom bereits eine bilaterale Lymphknotenmetastasierung (Cohan et al. 2009).

Die meisten Patienten in unserem Kollektiv erhielten eine kombinierte Therapie. So wurden 42,5% der Patienten operiert und adjuvant radiochemotherapiert. 32,6% der Patienten wurden operiert und adjuvant radiiert. Einer alleinigen Operation wurden lediglich 17,2% der Patienten zugeführt. 7,7% der Patienten wurden bestrahlt mit oder ohne eine zusätzliche Chemotherapie. Diese Zusammensetzung deckt sich mit der Verteilung der Tumorstadien in unserem Patientenkollektiv. 22,2% der Patienten hatten ein Oropharynxkarzinom im UICC- Stadium I oder II und knapp 25% der Patienten im vorliegenden Kollektiv wurden entweder operiert oder strahlentherapiert. Dies entspricht den anerkannten Therapieempfehlungen für das Oropharynxkarzinom. Chirurgie oder Strahlentherapie als Monotherapie werden in der Literatur als Therapie für frühe Krankheitsstadien empfohlen (O'Hara und MacKenzie 2011). Für die Behandlung fortgeschrittener Stadien ist ein kombinierter Therapieansatz erforderlich (Gil und Fliss 2009, Lybak et al. 2011). Der signifikante Vorteil der Kombination einer Platin- basierten Chemotherapie mit Strahlentherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie wurde mehrfach herausgestellt (Pignon et al. 2009).

Andere Studien mit einer ähnlichen Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Tumorklassifikation zeigen ähnliche Therapieansätze (Rösli et al. 2009).

5.2. Allgemeine krebsspezifische Lebensqualität anhand des QLQ-C30

Beim Vergleich der einzelnen Dimensionen der Lebensqualität im EORTC QLQ-C30 zeigt sich, dass die Lebensqualität in unserem Patientenkollektiv eingeschränkt ist.

Therapieübergreifend wird die globale Lebensqualität mit einem Mittelwert von 55 angegeben. Wie in Kapitel 3.4.1. beschrieben ergeben die Mittelwerte aller Skalen im EORTC QLQ-C30 einen Wertebereich von 0-100. Hierbei gibt ein hoher Wert in den Funktionsskalen und in der globalen Lebensqualität ein hohes Maß an Funktion bzw. Lebensqualität an. Der ermittelte Wert von 55 ist unabhängig von der durchgeführten Therapie, da er sich zwischen den vier Therapiegruppen nur um maximal 4 Punkte unterscheidet. Im Vergleich zur Literatur sind die Werte unseres Patientenkollektivs eher niedrig.

Ähnliche Werte beschreiben Kim et al. (2010) in einer Gruppe von Patienten mit T3-/T4-Karzinomen. Die Patienten bewerteten nach strahlentherapeutischer Behandlung die globale Lebensqualität durchschnittlich mit 50 Punkten und nach chirurgischer Behandlung mit 63 Punkten (Kim et al. 2010). In der oben bereits genannten Studie aus Taiwan zur Bewertung der Lebensqualität von insgesamt 640 Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor wurde die globale Lebensqualität von den Patienten mit Mittelwerten von 53 - 56 ähnlich niedrig bewertet (Leung et al. 2011). In den anderen Studien, die isoliert die Lebensqualität beim Oropharynxkarzinom untersuchten, war der Mittelwert durchweg höher und lag bei mindestens 60 Punkten (Boscolo-Rizzo et al. 2009, Allal et al. 2003).

Boscolo-Rizzo et al. (2009) untersuchten die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 57 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom im Stadium III und IV, die entweder radiochemotherapiert wurden oder eine Operation mit einer adjuvanten Radiochemotherapie erhielten. Das durchschnittliche Therapieende lag 56 Monate zurück. Hier wurde ein Mittelwert von 68,8 in der operativen Gruppe und 79,8 in der Radiochemotherapie- Gruppe angegeben (Boscolo-Rizzo et al. 2009).

Ähnliche Werte konnten von Allal et al. (2003) erzielt werden. In dieser Studie wurden 60 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom befragt, die zwischen

1981 und 1998 entweder primär radio(chemo)therapiert oder operiert und adjuvant strahlentherapiert wurden. Eingeschlossen waren alle Tumorstadien. Auch hier zeigte sich in der Gruppe der primären Strahlentherapie eine höhere globale Lebensqualität mit 74 Mittelwertpunkten gegenüber 69 Punkten in der Gruppe der Patienten, die operiert und adjuvant strahlentherapiert wurden (Allal et al. 2003).

Die Ursache, weshalb die globale Lebensqualität in unserer Studie niedriger ist als in vielen anderen Studien, ist am ehesten mit länderspezifischen Besonderheiten zu erklären. Es gibt zwei wichtige Studien, in denen die gesundheitsspezifische Lebensqualität mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens an einer Auswahl eines gesunden Bevölkerungsdurchschnitts in Deutschland und in Norwegen untersucht wurde (Schwarz und Hinz 2001, Hjerstad et al. 1998). Obwohl die soziodemographischen Parameter in beiden Studien vergleichbar waren, gaben die Norweger einen höheren Mittelwert für die globale Lebensqualität an, und zwar 75,3 (Hjerstad et al. 1998). Die Studie aus Deutschland ermittelte einen Wert von 70,8 (Schwarz und Hinz 2001). Auch beim Vergleich dieser Studien fällt es schwer, eine Erklärung für diese Unterschiede zu finden.

Wenn Unterschiede zwischen den einzelnen Therapien in der Bewertung der Lebensqualität herausgefunden werden sollen, müssen Varianzanalysen durchgeführt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich der einzelnen Therapien zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung lediglich beim Item „finanzielle Schwierigkeiten“. Patienten mit alleiniger Operation hatten einen Mittelwert von 25. Dieser war deutlich niedriger als bei Patienten mit einer Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie (45) sowie Patienten mit einer Operation und anschließender Radiochemotherapie (47). Der Mittelwert bei Patienten mit Operation und anschließender Strahlentherapie war mit 37 immer noch deutlich höher als bei der alleinigen Operation. Bei den multiplen Vergleichstests konnte zwar nur zwischen der Operation und der Operation mit anschließender Radiochemotherapie eine statistische Signifikanz gefunden werden. Jedoch kann beim Vergleich der anderen

Therapien mit einem Unterschied von 12 bzw. 20 Mittelwertpunkten ebenfalls von einer klinischen Relevanz ausgegangen werden (Osoba et al. 1998).

Eine Ursache dafür, dass Patienten, die nur mit einer Operation behandelt werden, weniger finanzielle Schwierigkeiten haben als Patienten mit einer kombinierten Therapie, liegt wahrscheinlich in der kürzeren Dauer der Behandlung bei einer alleinigen Operation als bei einer kombinierten Therapie. Die Dauer einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich liegt selbst bei einer akzelerierten Strahlentherapie bei mindestens 5 Wochen (Wenz und Pütz 2012). Bei einer normalen Fraktionierung von 2 Gy pro Tag sind 7 Wochen Therapiedauer notwendig. Somit sind die Patienten nach alleiniger Operation schneller wieder in ihrer sozialen Umgebung und in ihren Beruf integriert als Patienten nach einer Strahlentherapie.

Ein ähnliches Ergebnis findet sich in der Studie von Kim et al. (2010). Bei 133 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom Stadium I-IV wurde die Lebensqualität postoperativ untersucht. Auch hier zeigte sich im Chirurgie-Arm signifikant niedrigere Werte beim Thema „finanziellen Schwierigkeiten“ als im Strahlentherapie-Arm (Kim et al. 2010).

Andere signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiearmen finden sich in der Auswertung des EORTC QLQ-C30 nicht. Diese Ergebnisse korrelieren mit denen der Literatur.

Tschudi et al. (1993) verglich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 99 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom, welche zwischen 1990 und 1998 operiert, strahlentherapiert oder operiert und adjuvant strahlentherapiert wurden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien im allgemeinen krebsspezifischen Fragebogen der EORTC (Tschudi et al. 2003).

Pourel et al. (2002) untersuchte 113 Patienten mit einem T1 – T3-Oropharynxkarzinom, welche mindestens 2 Jahre nach Therapie tumorfrei waren. Therapeutisch wurden eine Strahlentherapie, eine Operation mit einer postoperativen Strahlentherapie und eine Brachytherapie mit

Strahlentherapie durchgeführt. Auch hier konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Therapien in der Bewertung der Lebensqualität gefunden werden (Pourel et al. 2002).

Ein Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass der EORTC QLQ-C30 ein krankheitsübergreifender Fragebogen ist. Er wurde konzipiert, um die verschiedenen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten abzubilden, unabhängig von der jeweiligen Tumorentität. Er kann daher nicht die speziellen Aspekte erfassen, die für die Lebensqualität einer bestimmten Tumorentität wichtig sind. Er ist daher auch weniger geeignet, Unterschiede zwischen einzelnen Therapien einer Tumorentität herauszufiltern. Hierfür wurden von der EORTC die einzelnen krankheitsspezifischen Fragebögen erarbeitet.

5.3. Kopf- Hals- krebsspezifische Lebensqualität anhand des QLQ-H&N35

Der QLQ-H&N35 Fragebogen ist das Zusatzmodul zum Basisfragebogen QLQ-C30. Er ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen und wurde von der EORTC ausgearbeitet, um speziell die Aspekte der Lebensqualität zu erfassen, die für Patienten mit einem Kopf- Hals- Malignom einerseits durch die Erkrankung, andererseits durch die Therapie entstehen.

In unserem Patientenkollektiv stellen die Items „trockener Mund“ sowie „klebriger Speichel“ die höchsten Mittelwerte und bedeuten somit die größten Probleme für die Patienten. Diese beiden Items erfassen das Problem der Xerostomie, welches eine der häufigsten Nebenwirkungen einer Strahlentherapie im Kopf- Hals- Bereich darstellt (Dirix et al. 2006). Die Xerostomie wird verursacht durch die Schädigung der Speicheldrüsen durch die Strahlentherapie. Ab 25 – 30 Gy tritt eine reversible, ab 30 – 40 Gy eine irreversible Schädigung der Speicheldrüsen ein (Blanco et al. 2005). Diese Strahlendosen werden bei einer Radiatio eines Oropharynxkarzinoms bei der Primärtherapie immer überschritten.

Der negative Einfluß einer Xerostomie auf die Lebensqualität wurde schon vielfach untersucht und belegt (Fang et al. 2005, Epstein et al. 2001, Bjordal et al. 1994). 82,8% der Patienten in unserem Patientenkollektiv erhielten eine Strahlentherapie, die entweder primär oder adjuvant erfolgte. Somit ist es einleuchtend, dass auch das Patientenkollektiv unserer Untersuchung unter einer Xerostomie leiden, welche im Fragebogen mit den Items „trockener Mund“ und „klebriger Speichel“ abgebildet wird.

Auch in der Studie von Boscolo- Rizzo et al. (2009), die die Lebensqualität von 57 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom untersuchten, die entweder operiert und anschließend strahlentherapiert oder primär radiochemotherapiert wurden, hatten die Themen „trockener Mund“ und „klebriger Speichel“ die höchsten Mittelwerte in beiden Gruppen (Boscolo-Rizzo et al. 2009). Das gleiche Ergebnis liefert auch die bereits erwähnte Untersuchung von Tschudi et al. (Tschudi et al. 2003).

Bei der Varianzanalyse zwischen den einzelnen Therapien zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung bei sieben Items ein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den Items „Schluckbeschwerden“, „Sinne beeinträchtigt“, „Probleme beim Essen“, „Probleme beim Mundöffnen“, „trockener Mund“ und „klebriger Speichel“ hat jeweils die Gruppe der alleinigen Operation die niedrigsten Mittelwerte und somit die geringste Symptombelastung. Dagegen unterscheiden sich die anderen drei, allesamt kombinierten Therapien in den genannten Items jeweils um maximal 10 Bewertungspunkte untereinander. Beim Item „Ernährungssonde“ haben Patienten, die mit einer primären Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie behandelt wurden, die meisten Probleme. Auch hier ist es so, dass sich die Mittelwerte der anderen drei Therapieoptionen nur marginal voneinander unterscheiden.

Um herauszufinden, welche Therapien sich auch statistisch signifikant voneinander unterscheiden, wurden nach der Varianzanalyse multiple Vergleichstests oder Post-Hoc-Tests durchgeführt. Hierbei zeigt sich, dass beim Thema „Sinne beeinträchtigt“ und „Probleme beim Essen“ ein signifikant niedrigerer Wert in der Gruppe der alleinigen Operation gegenüber allen drei

anderen Therapien vorliegt. Dies bedeutet, dass Patienten nach alleiniger Operation am wenigsten beeinflusst sind.

Bei den Items „Schluckbeschwerden“ und „klebriger Speichel“ ist der Mittelwert bei der alleinigen Operation nur gegenüber der Gruppe Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie auch signifikant niedriger.

Bezüglich der Items „Probleme beim Mundöffnen“ und „trockener Mund“ zeigt sich eine signifikant geringere Symptombelastung in der Gruppe der alleinigen Operation gegenüber den Behandlungsverfahren der Operation + Strahlentherapie und Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie.

Bei keinem der oben genannten Themen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei kombinierten Therapieoptionen. Schaut man sich nicht nur die statistische Signifikanz, sondern die einzelnen Mittelwerte der verschiedenen Therapien bei den einzelnen Punkten an, so stellt man fest, dass sich die Mittelwerte zwischen den drei kombinierten Therapieverfahren bei den oben genannten sechs Items nur um maximal 10 Punkte unterscheiden. Bei der Bewertung von Daten zur Lebensqualität ist deshalb zu beachten, dass eine statistische Signifikanz und eine klinische Relevanz nicht immer synonym sind. Dass sich in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich der kombinierten Therapien gegenüber der alleinigen Operation nicht immer eine statistische Signifikanz ableiten lässt, lässt sich einerseits mit der Standardabweichung der einzelnen Mittelwerte und andererseits mit einer kleinen Fallzahl innerhalb einer Gruppe erklären.

Dennoch lässt sich festhalten, dass diejenigen Patienten, die mit einer alleinigen Operation behandelt wurden, weniger Probleme haben mit den Symptomen „Schluckbeschwerden“, „Sinne beeinträchtigt“, „Probleme beim Essen“, Probleme beim Mundöffnen“, trockener Mund“ und „klebriger Speichel“ als Patienten, die mit einer der drei kombinierten Therapien behandelt wurden.

Weiterhin zeigt die vorliegende Untersuchung, dass es in der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keinen signifikanten Unterschied darstellt, ob der Patient als Therapie eine primäre Radiotherapie mit oder ohne Chemotherapie erhält, eine Operation mit einer adjuvanten

Strahlentherapie oder eine Operation mit einer adjuvanten Radiochemotherapie.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse kommt man nicht umhin, die sechs Aspekte zusammen zu betrachten. Denn Schluckbeschwerden, eine Beeinträchtigung beim Geruch und beim Geschmack, Probleme beim Essen und bei der Mundöffnung, ein trockener Mund mit klebrigem Speichel sind typische Nebenwirkungen, die während und nach einer Strahlentherapie auftreten.

Es wird grundsätzlich zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen einer Strahlentherapie unterschieden. Laut Definition treten akute Nebenwirkungen bis zum 90. Tag nach der Therapie auf. Danach gelten sie als chronische Therapiefolgen (Seegenschmiedt 2006). Die wichtigen chronischen Nebenwirkungen entstehen zum Großteil einerseits aus der Schädigung der Speicheldrüsen und andererseits aus der Schädigung der Schleimhaut während der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich. Zu den wichtigen Therapiefolgen zählen eine Fibrose und Atrophie der Schleimhaut, Xerostomie, Schluckstörungen, Karies, Osteoradionekrosen, Geschmacksstörungen sowie Fibrosen der Muskulatur und Haut (Seegenschmiedt 2006). Dass diese Nebenwirkungen konsekutiv auch zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wurde schon in vielen Studien beschrieben (Hammerlid und Taft 2001, Maurer et al. 2011, Braam et al. 2007).

Beim Thema „Ernährungssonde“ zeigt sich, dass Patienten in der Gruppe der primären Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie einen Mittelwert von 40 angeben und somit eine deutliche höhere subjektive Belastung haben als die Patienten in den anderen drei Gruppen. Diese unterscheiden sich in ihren Mittelwerten nur um maximal 3,8 Mittelwertpunkte und liegen alle zwischen 10,6 und 14,4. Da es sich beim Item „Ernährungssonde“ um eine der 5 zusätzlichen Einzelfragen im EORTC QLQ-H&N35 handelt, die nur mit ja oder nein zu beantworten sind, bedeutet ein hoher Mittelwert in dieser

Gruppe, dass Patienten in dieser Gruppe häufiger mit einer Ernährungssonde versorgt sind als Gruppen mit einem niedrigeren Wert.

Einerseits ist dieses Ergebnis gut zu erklären. Alle Teilbereiche des Oropharynx haben innerhalb des Schluckvorganges eine herausragende Stellung. Speisen oder Flüssigkeiten am Zungengrund lösen den Schluckreflex aus. Durch Anheben des weichen Gaumens an die Rachenhinterwand wird der Nasenrachen verschlossen. Durch Höherentreten des Larynx drückt der Zungengrund auf die Epiglottis, die das Kehlkopflumen daraufhin verschließt. Durch Kontraktion des M. constrictor pharyngis gelangt der Bolus über die Sinus piriformes in den Ösophagus.

Patienten mit einer primären Strahlentherapie aufgrund eines Oropharynxkarzinoms erhalten eine Gesamtdosis von ca. 70 Gy (Ang et al. 2002, Setton et al. 2012). Die Gesamtstrahlendosis einer adjuvanten Strahlentherapie ist niedriger und beträgt in der Regel 55 – 60 Gy (Cooper et al. 2004, Boscolo-Rizzo et al. 2009). Die für den Nahrungstransport wichtigen Strukturen werden bei der primären Strahlentherapie dementsprechend mehr geschädigt, das Risiko einer strahleninduzierten Dysphagie steigt und Patienten sind auf eine Ernährungssonde angewiesen.

Am Ende einer primären Strahlentherapie eines Kopf-Hals-Tumors ist die Mehrheit der Patienten auf eine Ernährungssonde angewiesen, ein Jahr danach noch etwa die Hälfte der Patienten (Maurer et al. 2011).

Andererseits muss aber auch konstatiert werden, dass in der Bewertung der anderen Items im Fragebogen, die die Spätfolgen einer Strahlentherapie abbilden, wie oben ausgeführt, in Abhängigkeit davon, ob eine primäre oder adjuvante Strahlentherapie durchgeführt wurde, kein signifikanter Unterschied besteht.

Ein ähnliches Ergebnis hinsichtlich einer Ernährungssonde zeigt sich in der schon oben zitierten Studie von Tschudi et al. (2003). Der angegebene Mittelwert in der Gruppe der Strahlentherapie liegt in dieser Studie bei 26,3 und ist über 20 Punkte höher als in der Gruppe der Operation sowie der Operation mit Strahlentherapie (3,2 bzw. 4,1). Auch beim Item „Schluckbeschwerden“ haben in dieser Studie die Patienten mit einer

primären Strahlentherapie die höchste Symptombelastung, die 12 bzw. 22 Mittelwertpunkte höher war als in den beiden anderen Therapiegruppen (Tschudi et al. 2003).

Es ist unstrittig, dass eine Chemotherapie in Kombination mit einer Strahlentherapie eine erhöhte Inzidenz an schweren akuten Nebenwirkungen hat als eine alleinige Strahlentherapie. Bei Bernier et al. (2004) lag die Rate der akuten Nebenwirkungen Grad 3 und höher bei 41% in der Radiochemotherapie-Gruppe und bei 21% in der Strahlentherapie-Gruppe. Die Inzidenz der Spättoxizitäten ergab keinen signifikanten Unterschied (Bernier et al. 2004).

Der Einfluss einer Chemotherapie auf die Lebensqualität erscheint noch unklar. In unserem Patientenkollektiv gab es keine Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den Gruppen mit Chemotherapie und den Gruppen ohne Chemotherapie. Einschränkend muss angegeben werden, dass anhand der Datenlage in unserer Studie nichts über die Substanzen und Dosierungen der Chemotherapie bekannt ist.

Ähnliches berichten Nguyen et al. (2007). In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität festgestellt werden zwischen Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten und denen, die postoperativ alleinig bestrahlt wurden (Nguyen et al. 2007). Hier muss einschränkend gesagt werden, dass das Follow-Up in der Chemotherapie-Gruppe kürzer war als in der Vergleichsgruppe.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in unserem Patientenkollektiv die allgemeine krebsspezifische Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, niedrig ist. Jedoch gibt es, abgesehen vom Thema finanzielle Schwierigkeiten, keine Unterschiede in der Bewertung zwischen den einzelnen Therapiegruppen.

In der Kopf- Hals- krebsspezifischen Lebensqualität haben Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, bei „Schluckbeschwerden“, „Sinne beeinträchtigt“, „Probleme beim Essen“, „Probleme beim Mundöffnen“, „trockener Mund“ und „klebriger Speichel“ eine höhere Symptombelastung und damit niedrigere

Lebensqualität als Patienten mit einer alleinigen Operation. In der klinischen Praxis sollte dieses Ergebnis jedoch vorsichtig gewertet werden, da eine alleinige Operation nur im Anfangsstadium eines Oropharynxkarzinoms die Therapie der Wahl ist. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien muss ein kombinierter Therapieansatz unter Einschluß einer Strahlentherapie gewählt werden.

Wichtiger ist die Erkenntnis, dass hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Unterschied besteht, ob die Strahlentherapie primär oder adjuvant, oder ob sie mit oder ohne Chemotherapie durchgeführt wurde.

Bei der Einzelfrage der Ernährungssonde sind Patienten, die mit einer primären Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie behandelt wurden, signifikant häufiger auf diese angewiesen als Patienten der anderen drei Therapiegruppen. Am ehesten ist hierfür die erhöhte Strahlendosis im Oropharynx verantwortlich im Vergleich zur adjuvanten Strahlentherapie.

Zukünftige Studien sollten prospektiv bereits prätherapeutisch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom als Ausgangs- oder Basiswert messen. In regelmäßigen Abständen sollte dann posttherapeutisch weiter die Lebensqualität erfragt werden, um im zeitlichen Verlauf sowohl innerhalb einer Therapiegruppe als auch zwischen den einzelnen Gruppen die gesundheitsbezogene Lebensqualität besser vergleichen zu können.

6. Zusammenfassung

Trotz neuer Therapiekonzepte hat sich die Prognose von Patienten mit Oropharynxkarzinomen in den letzten Jahrzehnten nicht zufriedenstellend gebessert. Vor allem bei Patienten mit Malignomen wird in den letzten Jahren bei der Therapieplanung zunehmend auch auf die Lebensqualität der Patienten nach erfolgter Therapie geachtet. Gerade beim Oropharynxkarzinom wird die Lebensqualität einerseits durch die Erkrankung selbst, andererseits auch durch die Therapie stark beeinflusst. Ziel dieser Arbeit war daher, die Lebensqualität von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom zu bestimmen und Unterschiede zwischen der operativen Therapie und der Strahlentherapie mit oder ohne eine Chemotherapie zu vergleichen.

Das Patientenkollektiv bildeten 1394 Patienten, die in den Jahren 2000-2009 im Land Brandenburg aufgrund eines Oropharynxkarzinoms behandelt wurden. Grundlage war eine postalische Befragung mit den Fragebögen zur Lebensqualität der EORTC, der QLQ-C30 und QLQ-H&N35.

954 Patienten wurden angeschrieben, 440 waren nach Aktenlage verstorben. 261 Patienten schickten die Fragebögen korrekt beantwortet zurück.

Die häufigsten Tumorlokalisationen waren die Tonsilla palatina und der Zungengrund, die häufigsten Tumorstadien repräsentierten die fortgeschrittenen Stadien III und IV mit zusammen 62,1%. Etwa Dreiviertel der Patienten erhielten eine kombinierte Therapie mit einer Operation und einer anschließenden Strahlentherapie, einer anschließenden Radiochemotherapie oder einer primären Radiochemotherapie.

In der allgemeinen krebsspezifischen Lebensqualität zeigen sich, von einem Thema abgesehen, keine Unterschiede in der Bewertung der Lebensqualität zwischen den vier verschiedenen Therapien. Bei Item „finanzielle Schwierigkeiten“ haben Patienten, die mit einer alleinigen Operation behandelt wurden, weniger Probleme als Patienten mit einem kombinierten Therapieansatz. Dies ist am ehesten mit der deutlich längeren Therapiedauer zu erklären, deretwegen die Patienten länger aus dem Berufsleben ausfallen.

Insgesamt gesehen eignet sich der allgemeine krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 nicht so gut, um Unterschiede verschiedener Therapien beim Oropharynxkarzinom herauszuarbeiten.

Hinsichtlich der Kopf- Hals- krebsspezifischen Lebensqualität zeigt sich, dass Patienten, bei denen eine Strahlentherapie durchgeführt wurde, eine signifikant höhere Symptombelastung in den Items „Schluckbeschwerden“, „Sinne beeinträchtigt“, „Probleme beim Essen“, „Probleme beim Mundöffnen“, „trockener Mund“ und „klebriger Speichel“ haben. Dies sind die typischen Symptome, die nach einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich auftreten. Somit haben Patienten, die eine alleinige Operation erhalten haben, eine bessere Lebensqualität als Patienten, bei denen eine primäre oder adjuvante Strahlentherapie erfolgte. Dabei macht es in der Bewertung der Lebensqualität keinen Unterschied, ob die Bestrahlung primär oder adjuvant erfolgt ist. Dieses Ergebnis muss jedoch mit Vorsicht gewertet werden, da eine alleinige Operation nur bei niedrigen Tumorstadien indiziert ist, die Mehrzahl der Oropharynxkarzinome jedoch im fortgeschrittenen Stadium therapiert werden muss und dann kombinierte Therapieansätze verfolgt werden müssen.

Beim Thema „Ernährungssonde“ haben Patienten mit einer Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie einen signifikant höheren Mittelwert als die Patienten in den anderen drei Gruppen. Ein höherer Mittelwert bei diesem Item bedeutet, dass diese Patientengruppe häufiger mit einer Ernährungssonde versorgt wird als die anderen Gruppen. Dieses ist auf eine höhere Gesamtstrahlendosis und der damit verbundenen größeren Schädigung der für den Schluckakt wichtigen Strukturen zu erklären.

Zukünftige prospektive Studien sollten bereits prätherapeutisch die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmen bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom und posttherapeutisch zu verschiedenen Zeitpunkten messen, um noch genauer Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen herausarbeiten zu können.

7. Summary

Despite new strategies in therapy the prognosis of patients with oropharyngeal cancer did not sufficiently improve. In recent years quality of life became more important especially for patients with cancer in treatment planning.

In oropharyngeal carcinoma, quality of life is strongly affected by the disease itself on the one hand and by the therapy on the other hand. The aim of this study was to evaluate quality of life of patients with oropharyngeal carcinoma and to compare differences between surgical therapy and radiation with or without chemotherapy.

From 2000 to 2009, 1394 patients were treated for oropharyngeal carcinoma in Brandenburg. The basis of this study was a postal interview with two questionnaires concerning health-related quality of life from the EORTC, QLQ-C30 and QLQ-H&N35.

954 patients were mailed, 440 were deceased. 261 questionnaires were returned correctly completed.

The most frequent tumor localisations were the tonsilla palatina and the base of tongue. 62,1 % of the patients had stage III or IV oropharyngeal carcinoma. About 75% of the patients received a combined therapy, which means surgery with adjuvant radiotherapy, adjuvant chemoradiation or chemoradiation.

Except for one item, there were no differences in the assessment of quality of life between the four groups in the generic questionnaire QLQ-C30. In "financial difficulties", patients with an operation had less problems than patients with a combined therapy. One reason for this phenomenon may be the longer duration of therapy in a combined approach.

In general, the generic questionnaire QLQ-C30 is not as qualified as a disease-specific questionnaire to point out differences between several therapies in oropharyngeal carcinoma.

In the disease-specific questionnaire QLQ-H&N35 patients treated with radiotherapy have statistically more trouble with swallowing, senses

problems, social eating, mouth opening, dry mouth and sticky saliva. These are some of the typical side effects of radiotherapy in head and neck cancer.

Patients with radiotherapy with or without chemotherapy are more often dependent on feeding tubes than patients in the other three groups. This effect is caused by the higher dose of radiation which consecutively damages the tissue in oropharynx.

In all, patients who underwent surgery have a better health- related quality of life than patients with radiotherapy. These results have to be interpreted carefully because these patients, who were treated with surgery alone, present lower tumor stages than patients with a combined approach. It is more important to notice, that there is no difference in quality of life if radiotherapy is performed adjuvant or as primary therapy and if chemotherapy is added or not.

8. Literaturverzeichnis

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

Allal AS, Nicoucar K, Mach N, Dulguerov P (2003) Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck* 25: 833-839

Ang KK, Garden AS (2002) Radiotherapy for Head and Neck Cancers, Indications and techniques. 2nd ed. New Yorck, NY: Lippincott Williams & Wilkins, 2002

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24-35

Baek CH, Lee SW, Jeong HS (2006) New modification of the mandibulotomy approach without lip splitting. *Head Neck* 28: 580-586

Baumann I, Seiboldt M, Zalaman I, Dietz K, Maassen M, Plinkert P (2006) Quality of life in patients with oropharyngeal carcinoma after primary surgery and postoperative irradiation. *J Otolaryngol* 35: 332-337

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a

comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27: 843–850

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; EORTC Trial 22931 (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350: 1945–1952

Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF (1999) Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – H&N35. *J Clin Oncol* 17: 1008–1019

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

Bjordal K, Kaasa S, Matekaasa A (1994) Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1055-1069

Blanco AI, Chao KSC, El Naqa I, Franklin GE, Zakarian K, Vicic M, Deasy JO (2005) Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck-cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1055 - 1069

Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr.

(1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48: 3282-3287

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous- cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567-578

Bootz F, Howaldt HP (2006) Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes. In: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie. Zuckerschwendt Verlag München, Wien, New York.

Boscolo-Rizzo P, Stellin M, Fuson R, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC (2009) Long-term quality of life after treatment for locally advanced oropharyngeal carcinoma: surgery and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiation. *Oral Oncol* 45: 953-957

Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E, Casanova C, Laout C, Vallicioni J, Demard F, Peyrade F, Follana P, Bensadoun RJ, Benezery K, Thariat J, Marcy PY, Sudaka A, Weber P, Dassonville O (2009) Quality of life after oral and oropharyngeal reconstruction with a radial forearm free flap: Prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 38: 401-408

Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CP, Busschers WB, Terhaard CH (2007) Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. *Radiat Oncol* 2:3

Buddeberg C (2003) Psychosoziale Medizin, 3. Auflage, Springer Verlag

Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, Rigual N, Loree T, Hicks WL (2009) Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17: 88–94

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao JS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK, RTOG 9501/ Intergroup (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350: 1937–1944

de Souza DL, Bernal MM, Jerez Roig J, Curado MP (2012) Oropharyngeal Cancer Survival: A Population-Based Study of Patients Diagnosed between 1978 and 2002. *ISRN Oncol*, Article ID 207263, Epub 2012 Aug 8

Dietz A, Maier H (1999) Syncarcinogenesis. Occupation and cancer of the head- neck area. *HNO* 47: 684-687

Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W (2006) Radiation- induced xerostomia in patients with head and neck cancer- a literature review. *Cancer* 107: 2525–2534

D´Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML (2007) Case- control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356: 1944-1956

Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P (2001) Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 23: 389-398

Fang FM, Tsai WL, Chien CY, Chiu HC, Wang CJ, Chen HC, Hsiung CY (2005) Changing quality of life in patients with advanced head and neck cancer after primary radiotherapy or chemoradiation. *Oncology* 68: 405-413

Fayers PM (2001) Interpreting quality of life data: population- based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 37: 1331-1334

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001) On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.

Fischer CA, Zlobec I, Green E, Probst S, Storck C, Lugli A, Tornillo L, Wolfensberger M, Terracciano LM (2010) Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? *Int J Cancer* 126: 1256-1262

Fletcher GH, Evers WT (1970) Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology* 95: 185–188

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

Gil Z, Fliss DM (2009) Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J* 11: 296-300

Glatzer W, Zapf W (1994) Lebensqualität in der Bundesrepublik Deutschland 1994, Campus Verlag Frankfurt 1994.

Goldenberg, D, Golz A, Joachims HZ (2003) The beverage mate: a risk factor for cancer of the head and neck. *Head Neck* 25: 595-601

Hafkamp HC, Speel EJ, Haesevoets A, Bot FJ, Dinjens WN, Ramaekers FC, Hopman AH, Manni JJ (2003) A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of

p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J Cancer* 107: 394–400

Hammerlid E, Taft C (2001) Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer* 84: 149-156

Hilgert E, Siedek V, Matthias C, Issing WJ (2006) Klinisch epidemiologische Analyse von 809 Patienten mit Oropharynxkarzinomen. German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf.

Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S (1998) Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core. *J Clin Oncol* 17: 706–718

Ho PS, Ko YC, Yang YH (2002) The incidence of oropharyngeal cancer in Taiwan: an endemic betel quid chewing area. *J Oral Pathol Med* 31:213-219

Hofheinz RD, Hochhaus H (2006) Kombination von Zytostatika mit Strahlentherapie: Radio- Chemotherapie (Kapitel 11) In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin; 1. Auflage: 197 – 214.

Hong AM, Dobbins TA, Lee CS, Jones D, Harnett GB, Armstrong BK, Clark JR, Milross CG, Kim J, O'Brien CJ, Rose BR (2010) Human papillomavirus predicts outcome in oropharyngeal cancer in patients treated primarily with surgery or radiation therapy. *Br J Cancer* 103: 1510-1517

<http://www.eortc.org>

<http://groups.eortc.be/qol/>

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2004) Tobacco smoking and involuntary smoking. IARC Monographs Eval Carcinog Risks Hum 83: 1-1438

Katz S (1987) The science of quality of life. J Chronic Dis 6: 459-463

Kim TW, Youm H-Y, Byun H, Son Y-I, Baek C-H (2010) Treatment outcomes and quality of life in oropharyngeal cancer after surgery- based versus radiation- based treatment. Clin Exp Otorhinolaryngol 3: 153-160

King MT (1996) The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-30. Qual Life Res 5: 555–567

Klug C, Neuburg J, Gaser C, Schwarz B, Kermer C, Millesi W (2002) Quality of life 2 - 10 years after combined treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. Int J Oral Maxillofac Surg 31: 664 – 669

Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Kolligs J, Jungehuelsing M, Eckel HE, Dienes HP, Pfister HJ, Fuchs PG (2001) Prevalence, distribution and virus load of human papilloma 16 DNA in tonsillar carcinomas. Cancer 92: 2875-2884

Küchler T, Berend M (2011) Lebensqualität in der Onkologie- Grundlagen und Anwendungsbereiche. Onkologie 17: 1155-1160.

Laccourreye O, Seccia V, Ménard M, Garcia D, Vacher C, Holsinger FC (2009) Extended lateral pharyngotomy for selected squamous cell carcinomas of the lateral tongue base. Ann Otol Rhinol Laryngol 118: 428-434

Le Tourneau C, Velten M, Jung GM, Bronner G, Flesch H, Borel C (2005) Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. Head Neck 27: 801-808

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

Lybak S, Liavaag PG, Monge OR, Olofsson J (2011) Surgery and postoperative radiotherapy a valid treatment for advanced oropharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268: 449-456

Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H (1992) Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig* 70: 320-327

Maier, Sennewald E (1994) Plattenepithelkarzinome. Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Halsbereich- Ergebnisse der Heidelberger Fallkontrollstudie. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Sankt Augustin 1994.

Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere A (2010) HPV- associated head and neck cancer: a virus- related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 11: 781-789

Maurer J, Hipp M, Schäfer C, Kölbl O (2011) Dysphagia: impact on quality of life after radio(chemo)therapy of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 187: 744-749

Nordgren M, Jannert M, Boysen M, Ahlner-Elmqvist M, Silander E, Bjordal K, Hammerlid E (2006) Health-related quality of life in patients with pharyngeal carcinoma: A five-year follow-up. *Head Neck* 28: 339-349

Nguyen NP, Vos P, Karlsson U (2007) Quality of life following chemoradiation and postoperative radiation for locally advanced head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Ralet Spec* 69: 271-276

O'Hara J, Mackenzie K (2011) Surgical versus non-surgical management of early stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268: 437-442

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998) Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life-scores. *J Clin Oncol* 16: 139–144

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108

Patrick DL, Deyo RA (1989) Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 27: 217-232

Pignon JP, Baujat B, Bourhis J (2005) Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt? *Cancer Radiother* 9: 31–36

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

Porzsolt F (1995) Ist die Messung der Lebensqualität möglich und notwendig? *Forum DKG* 10: 1-12

Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group (2007). Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer *N Engl J Med* 357: 1705-1715

Pourel N, Peiffert D, Lartigau E, Desandes E, Luporsi E, Conroy T (2002) Quality of life in long-term survivors of oropharynx carcinoma. *Int J Rad Onc Biol Phys* 54: 742-751

Ragin CC, Taioli E (2007) Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 121: 1813-1820

Renneberg B, Hammelstein P (2006) *Gesundheitspsychologie*, Springer Verlag.

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

Rogers SN, Hannah L, Lowe D, Magennis P (1999) Quality of life 5-10 years after primary surgery for oral and oro-pharyngeal cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 27: 187-191

Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt E-B, Bladström A, Hansson BG, Andersson G (2005) Use of swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 125: 991-998

Rudert H, Neumann FW, Gremmel H (1986) Die Behandlungsergebnisse von 197 Plattenepithel-Carcinomen des Oropharynx (Behandlungszeitraum 1964- 1982). *HNO* 34: 357-364

Röösli C, Tschudi DC, Studer G, Braun J, Stoeckli SJ (2009) Outcome of patients after treatment for a squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 119: 534–540

Sanchez MJ, Martinez C, Nieto A (2003) Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur J Cancer Prev* 12: 49-56

Schipper H, Levitt M (1985) Measuring quality of life: risks and benefits. *Cancer Treat Rep* 10: 1115-1125

Schlesinger-Raab A, Lang S, Steuer-Vogt MK, Hölzel D (2003) Zur Epidemiologie der Kopf-Hals-Malignome. *Manual Kopf-Hals-Malignome 2003*, Tumorzentrum München und W. Zuckerschwedt Verlag München; Seite 2-14

Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E (2003) Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe.

Schwarz R, Hinz A (2001) Reference data for the quality of life questionnaire EORTC-QLQ-C-30 in general German population. *Eur J Cancer* 37: 1345–1351

Seegenschmiedt MH (2006) Nebenwirkungen (Kapitel 13). In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin. 1. Auflage: 229-283

Setton J, Caria N, Romanyshyn J, Koutcher L, Wolden S, Zelefsky MJ, Rowan N, Sherman EJ, Fury MG, Pfister DG, Wong RJ, Shah JP, Kraus DH, Shi W, Zhang Z, Schupak KD, Gelblum DY, Rao SD, Lee NY (2012) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the memorial sloan-kettering cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 291–298

Spilker B (1996) Chapter III: Specific Scales, Tests and Measures. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd Edition. Lippincott-Raven, Philadelphia. Seite 161-355

Spiro RH, Gerold FP, Shah JP, Sessions RB, Strong EW (1985) Mandibulotomy approach to oropharyngeal tumors. *Am J Surg* 150: 466–469

Tannock IF (1987) Treating the patient, not just the cancer. N Engl J Med 24: 1534-1535

Tschudi D, Stoeckli S, Schmid S (2003) Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. Laryngoscope 113: 1949-1954

WHO (1995) QoL. The World Health Organization Quality of Life Assessment: Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med 41: 1403-1409

UICC: Wittekind Ch, Meyer H-J (2010) TNM- Klassifikation maligner Tumore. 7. Auflage . Weinheim: Wiley

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R (2008) Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 359: 1116-1127

Wenz F, Pütz M (2012) Aktuelle Fortschritte in der Strahlentherapie von Kopf- Hals- Tumoren. Laryngo-Rhino-Otol 91: 144–150

Windfuhr JP, Remmert S (2006) Infrahyoid myofascial flap for tongue reconstruction. Eur Arch Otorhinolaryngol 263: 1013-1022

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Herren und Damen:

Bauknecht, Bergmann, Blume, Bohlmann, Brodde, Buhr, Christ, Clemens, Dürkop, Ertel, Fischer, Fittkau, Gädicke, Galitelli, Günzel, Härting, Hahn, Helmchen, Hennig, Höhne, Hopf, Isenberg, Jahreis, Jenderka, Jungehülsing, Kölsch, Lasch, Lange, Leege, Markwart, Marzotko, Mir-Salim, Mitznegg, Mohr, Müller, Neumann, Opitz, Orfanos, Otto, Pannewitz, D. Peschke, E. Peschke, Peters, Radke, Reichert, Rothschild, Rüden, Scherer, Scheufler, Schilling, Schmidt, Schneider, Schultheiß, Schultka, Seifert, Seligmann, Sorger, Stein, Studt, Szymanski, Tung, Weber, Wetzig, Willhart, Wolf, Zierz

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Werner, Direktor der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, für die Überlassung des Themas sowie für die Möglichkeit, diese Promotion in seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Günzel, Chefarzt der HNO- Klinik im Klinikum Frankfurt (Oder), für seine Betreuung während allen Phasen, sein persönliches Engagement und die stetige Motivation, welche sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich Frau Prof. Dr. Singer, Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universität Mainz für ihre geduldige Beratung und freundliche Unterstützung bei den statistischen Berechnungen herzlich danken.

Dem Tumorzentrum Brandenburg und insbesondere Frau Dr. Tillack vom onkologischen Schwerpunkt Frankfurt (Oder) danke ich für die Bereitstellung der Tumordokumentation von 1394 Patientendaten.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie es mir ermöglichten, Medizin zu studieren, für ihre jahrelange Unterstützung während des Studiums sowie ihre stets interessierte Teilnahme an meinem beruflichen Werdegang.

Meiner Ehefrau Melanie danke ich von Herzen für ihre unendliche Geduld mit mir, für ihre liebevolle motivierende Unterstützung zu jeder Zeit und für ihr Verständnis für die vielen Stunden, die ich in diese Arbeit investiert habe.