

Aus der Klinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Tumorpatienten
im Rahmen der kombinierten Behandlung mit Chemotherapie und
Teilkörperhyperthermie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Tina Jahn-Hartung
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. P. Wust
 2. Prof. Dr. med. H. J. Feldmann
 3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Wessalowski

Datum der Promotion: 07.09.2012

Diese Arbeit ist meinen Freundinnen gewidmet, die so unterschiedlich voneinander und von mir sind, dass jede auf ihre Weise mich immer wieder neu inspiriert zu lernen und zu wachsen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung und Zielsetzung.....	7
1.1 Hyperthermie	9
1.1.1 Geschichte der Hyperthermie	9
1.1.2 Prinzip, Wirkungsweise und Anwendung.....	10
1.1.3 Therapieformen.....	12
1.1.4 Nebenwirkungen der regionalen/Teilkörperhyperthermie.....	13
1.1.5 Thermometrie.....	14
1.2 Lebensqualität.....	15
2 Patienten und Methoden.....	17
2.1 Patienten	17
2.2 Methoden.....	18
2.2.1 Hyperthermie	18
2.2.2 Der Fragebogen EORTC QLQ-C30	20
2.2.3 Statistik	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Lebensqualität des Patientenkollektivs.....	23
3.2 Verlauf der Lebensqualität	30
3.3 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	33
3.4 Lebensqualität in Abhängigkeit von der Tumordiagnose.....	35
Lebensqualität der Patienten mit Sarkomen	37
Lebensqualität der Patienten mit kolorektalen Karzinomen.....	37
4 Diskussion	39
4.1 Lebensqualität des Patientenkollektivs.....	40
4.2 Verlauf der Lebensqualität	44
4.3 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	45

4.4 Lebensqualität in Abhängigkeit von der Tumordiagnose.....	47
5 Zusammenfassung	50
6 Anhang	52
Literaturverzeichnis	52
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	58
Der Fragebogen EORTC QLQ-C30	61
Danksagung	66
Erklärung	68

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ca	Karzinome
CF	Cognitive Function, kognitive Leistung
CRC	Kolorektales Karzinom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EF	Emotional Function, emotionale Verfassung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FA	Fatigue
FI	Financial Item, finanzieller Aspekt
GH	Global Health, Gesundheitszustand insgesamt
GKHT	Ganzkörperhyperthermie
Gz	Gesundheitszustand
HT	Hyperthermie
Lq	Lebensqualität
Max	Maximum
MHz	Megahertz
Min	Minimum
n.s.	nicht signifikant
NV	Nausea, Vomiting, Übelkeit und Erbrechen
OB	Obstipation
p	Signifikanz
PF	Physical Function, körperliche Belastbarkeit
RF	Role Function, Erfüllung der Rollenfunktion
SF	Social Function, Sozialleben
SI	Single Items, Einzelfragen
s	Standardabweichung
TKHT	Teilkörperhyperthermie
\tilde{x}	Median
\bar{x}	Mittelwert

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Ziele der onkologischen Therapie im Allgemeinen sind im bestmöglichen Fall Tumorfreiheit, Vermeidung der Aussaat und Metastasierung und das Ausbleiben von Rezidiven, bzw. im ungünstigsten Fall zumindest die Begrenzung des lokalen Tumorwachstums und das Herauszögern des Krankheitsfortschritts. Nach aktuellem Forschungsstand können die Ergebnisse der etablierten Chemo- und Strahlentherapien durch die Kombination mit einer Teilkörper-Hyperthermie verbessert werden. Bei allen therapeutischen Herangehensweisen besteht jedoch das Risiko, im gesunden Gewebe erhebliche Schäden und beim Patienten unangenehme Nebenwirkungen physischer, aber auch psychischer und sozialer Art zu erzeugen, die gegen den Nutzen der Therapie abgewogen werden müssen. Diese Arbeit untersucht qualitativ die subjektive Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen im Rahmen dieser kombinierten Therapie.

Die Hyperthermiebehandlung mit einer kontrollierten Temperaturerhöhung im Zielgebiet wird seit ca. 30 Jahren in interdisziplinären onkologischen Konzepten mit Strahlen- und/oder Chemotherapie kombiniert. Im Rahmen zahlreicher Studien zeigten sich durch die Kombinationstherapie signifikante Verbesserungen des Ansprechens des Tumors, der lokalen Kontrolle bzw. des Überlebens der Patienten (1-3).

Die Lebensqualität unter der kombinierten Therapie zu untersuchen und in ihren Teilaspekten darzustellen ist ein wesentlicher Faktor zur Beurteilung der Therapieerfolgs. Viele Beschwerden, unter denen Tumorpatienten leiden, sind nicht primär tumorbedingt, sondern Begleiterscheinungen der Therapie. Patienten und Therapeuten müssen diese zum Erreichen vorgenannter Ziele in Kauf nehmen. Diese Tatsache verpflichtet dazu, sich eingehend mit dem zu erwartenden Befinden der Patienten zu beschäftigen. Gerade für die Menschen, denen die onkologische Therapie nur geringe Hoffnung auf vollständige Genesung schenken kann, ist die Abwägung zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen der Therapie und der möglichen Lebenszeitverlängerung enorm wichtig. Gleiches gilt für Patienten in höherem Lebensalter. Eine Therapie, die das Ziel der Erhaltung des stabilen Zustands, d.h. des Herauszögerns einer weiteren Progression für einen möglichst langen Zeitraum, verfolgt, sollte mit dem berechtigten Anspruch verknüpft sein, die Lebensqualität ebenfalls stabil zu halten.

Seit den 90er-Jahren wird bei der Planung, Durchführung und gegebenenfalls auch Abänderung eines onkologischen Therapieregimes verstärkt das aktuelle Befinden des Patienten und die

subjektive Verträglichkeit der Therapie berücksichtigt. Zusätzlich wird von einem positiven Zusammenhang zwischen bestimmten Lebensqualitätsparametern und der Prognose des Patienten ausgegangen (4). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, auf der Grundlage von Lebensqualitäts-Fragebögen das physische, psychische und soziale Befinden bei fortgeschritten erkrankten Tumorpatienten im Verlauf der Therapie zu beschreiben. Das Wissen darüber kann Einfluss nehmen auf die Therapiegestaltung selbst, ist aber auch Voraussetzung für eine ernstzunehmende Aufklärung des Patienten vor dessen Zustimmung zum Therapiebeginn.

Für die vorliegende Arbeit wurden die subjektiven Patientenangaben zu den Fragen eines international bewährten und standardisierten Tests (EORTC QLQ-C30) ausgewertet. Dabei wurden retrospektiv die Antworten in 331 Fragebögen von 68 Patienten mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden Tumorerkrankungen unter kombinierter Teilkörper-Hyperthermiebehandlung und Chemotherapie (in Einzelfällen zusätzlich Radiatio) zur Lebensqualität ausgewertet. Diese Patienten, die bereits Lebermetastasen und/oder eine peritoneale Karzinose aufwiesen, erhielten zur Verstärkung ihrer Therapie Hyperthermiebehandlungen solange, wie ein Steady state der Erkrankung aufrecht erhalten werden konnte bzw. bis ein Progress auftrat. Fragebögen zur Lebensqualität sollten zu Beginn und bei jedem folgenden kombinierten Behandlungstermin mit Chemotherapie und Teilkörper-Hyperthermie von den Patienten ausgefüllt werden.

Neben der Betrachtung der gesamten Patientengruppe vergleicht diese Arbeit das subjektive Empfinden der behandelten Männer mit dem der Frauen und analysiert die Lebensqualität der Patienten unterschiedlicher Diagnosegruppen.

Dabei wurde von folgenden Hypothesen ausgegangen:

Unter Berücksichtigung einer möglichen Progression des Krankheitsgeschehens einerseits sowie der zusätzlichen Belastung durch die Behandlung andererseits empfinden Patienten im Verlauf der Zeit eine zunehmende Einschränkung ihrer Lebensqualität. Unter der Vorstellung, dass sich Hyperthermie-Effekte auf die Lebensqualität am deutlichsten bei einer andauernden Therapie abzeichnen, sollen zusätzlich die Patienten evaluiert werden, die zehn oder mehr Hyperthermieanwendungen (9 Patienten) erhielten bzw. über ein halbes Jahr oder länger (mind. 183 Tage) behandelt wurden (ebenfalls 9 Patienten). Es wird auch davon ausgegangen, dass Männer und Frauen keinen Unterschied in ihren Reaktionen auf die Hyperthermie zeigen und sich die Lebensqualität somit nicht abhängig vom Geschlecht zeigt. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass die meisten Patienten aufgrund ihres schweren Krankheitsbildes in ihrer Lebensqualität allgemein gravierend beeinträchtigt sind, wobei spezielle Abhängigkeiten von der

Diagnose bestehen. Zur Prüfung dieses Sachverhaltes sollen beispielhaft die Patienten mit Sarkomen (13 Patienten) und mit kolorektalen Karzinomen (9 Patienten) gesondert verglichen werden.

1.1 Hyperthermie

1.1.1 Geschichte der Hyperthermie

Seit Urzeiten haben Kranke Linderung und Heilung in heißen Quellen gesucht. Bereits die altägyptische Hochkultur setzte Wärme gezielt therapeutisch ein. Der Ansatz, durch von außen zugeführte Wärme oder durch induziertes Fieber chronische Erkrankungen und auch Krebs zu therapieren, zieht sich durch die Geschichte der Medizin. Die um das Jahr 1900 von Coley bei Sarkompatienten durch Injektion von bakteriellen Aufbereitungen hervorgerufenen Erysipele führten zu fieberhaften Erkrankungen - nicht ohne Erfolg: Amputationen konnten verzögert, Leben verlängert werden (5).

In Ermangelung von Antibiotika therapierte Julius Wagner-Jauregg die Progressive Paralyse mit malariaerregenden Plasmodien und erhielt für diese Form der Fiebertherapie 1927 den Nobelpreis. Das 1933 in den USA konstruierte „Kettering-Hypertherm-Gerät“ bestand aus einer Liegekabine, in die auf 70°C erhitzte Luft mit einer Wasserdampfsättigung bis zu 90% am Fußende einströmte und am Kopfende wieder austrat. Der Kopf des Patienten lag außerhalb der Kabine und wurde mit einem Ventilator gekühlt. Eine Körperkerntemperatur von 40°C wurde über mehrere Stunden aufrechterhalten. Todesfälle waren dabei jedoch nicht selten. Behandelt wurden vorwiegend Lues und Gonorrhö (6).

Seit Mitte der 1980er-Jahre wurden Studien zur Evaluation wärmerzeugender elektromagnetischer Wellen und hyperthermer Ultraschalltechnik in unterschiedlichen Behandlungsschemata initiiert. Nach anfänglichen physikalischen Applikationsbeschränkungen konnten durch technische Fortschritte mit Beginn der 90er-Jahre auch Patienten mit Tumoren im Bereich des Abdomens und Beckens sowie tiefliegenden Stamm- oder Extremitätentumoren behandelt werden (7-11).

1.1.2 Prinzip, Wirkungsweise und Anwendung

Praktisch beschreibt der Begriff „Klinische Hyperthermie“ die technische Energieankopplung durch physikalische Energieträger an den Körper des Patienten mit dem Ziel der Überwärmung des gesamten Körpers oder eines definierten Areals. Die zu behandelnden Tumoren sowie ihre Umgebung werden für eine bestimmte Zeit auf eine definierte Temperatur erwärmt.

Auf klinisch-onkologischer Ebene definiert sich die Hyperthermie als Erzeugung von Temperaturen oberhalb der normalen Körpertemperatur entweder lokal begrenzt oder systemisch zum Zweck der Tumorbehandlung. Eingesetzt wird diese kontrollierte Temperaturerhöhung in multimodalen onkologischen Behandlungskonzepten in Kombination mit der Radio- bzw. Chemotherapie. Ziel ist die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und die Verlängerung des rezidiv- bzw. metastasenfremden Überlebens. Das Verfahren verstärkt die Wirksamkeit von Chemotherapie und Radiotherapie und hat neben einer direkten zytotoxischen Wirkung physiologische, immunstimulierende und molekularbiologische Effekte, die aus Studien an Zellkulturen und Experimentaltumoren bekannt sind (12-15).

a) Zytotoxischer Effekt:

In-vitro-Ergebnisse der Grundlagenforschung zeigen, dass eine Temperaturerhöhung ab 42,5°C einen direkten zytotoxischen Effekt hat. Die Überwärmung führt zur Proteindenaturierung und Zellnekrose. Der Effekt folgt einem Dosis-Wirkungs-Prinzip in Abhängigkeit von der jeweiligen Temperatur und der Einwirkdauer. Dabei wird ausgenutzt, dass gesundes Gewebe durch die im Vergleich zu Tumoren bessere Perfusion weniger Wärmeenergie akkumuliert. In Tumorgeweben, die eine unorthodoxe Gefäßarchitektur aufweisen, bricht die Perfusion bei Temperaturen über 42°C abhängig von der Einwirkzeit zusammen. Tumorcharakteristische Milieufaktoren, wie z.B. ein erniedrigter pH-Wert und die jeweilige Sauerstoff- und Nährstoffversorgung, beeinflussen in hohem Maße ebenfalls die Thermosensibilität der Zellen. Im Gegensatz zur Thermoablation mit Temperaturen ab 45°, die z.B. bei Lebermetastasen eingesetzt wird, werden bei der Hyperthermie jedoch keine irreversiblen Gewebeschädigungen erzeugt (12).

b) Sensibilisierender Effekt:

Neben der Zytotoxizität oberhalb von 42,5°C werden temperaturabhängige zelluläre, molekulare und physiologische Effekte ausgenutzt, die die Körperzellen für die begleitenden Therapien sensibilisieren. Wärme führt zu einer erhöhten Perfusion (14) und somit zu einer besseren Sauerstoffversorgung und zu einem vermehrten Anfluten der Chemotherapeutika zum Tumor.

Des Weiteren kommt es durch einen beschleunigten Transport durch die Zellmembran zu einer erhöhten intrazellulären Wirkstoffaufnahme und einer gesteigerten DNA-Schädigung. Dosis-Wirkungs-Untersuchungen in Zellkulturen oder in Tiermodellen beschreiben die Art der Interaktion der Hyperthermie mit verschiedenen Zytostatika als unabhängig, additiv oder synergistisch. Abhängig von der Temperatur treten je nach Zytostatikum Wirkungsverstärkungen bis zu einer exponentiellen Effektivitätszunahme (Cisplatin) auf, teilweise (Gemcitabin) auch in Abhängigkeit von der sequenziellen Gabe der Hyperthermie (15). Die synergistische Wirkung von Hyperthermie und Zytostatika stellt die Basis für entsprechende kombinierte onkologische Therapiestrategien dar.

Andererseits sind aufgrund ihrer Hypoxie und verminderten Perfusion die chemo- und radioresistenten Tumoreale besonders thermoempfindlich (16). Speziell in diesen Regionen werden durch die verminderte Durchblutung auch höhere Temperaturen erzielt. Umgekehrt führt jedoch die bei Überwärmung auftretende regionale Perfusionssteigerung wiederum zu einer vermehrten Gewebeoxygenierung und somit zu einer Wirkungsverstärkung der Strahlentherapie (17;18).

c) Weitere temperaturabhängige Effekte:

Hyperthermie inhibiert DNA-Kaskaden, die in der Lage wären, direkte Schäden durch die Strahlenwirkung (z.B. DNA-Strangbrüche) zu reparieren (17), Sauerstoffradikale werden gesteigert generiert, antioxidative Schutzfaktoren sind dagegen vermindert. Für den hyperthermiebedingten Zelluntergang ist neben der direkten zytotoxischen Wirkung auch die Apoptose-Induktion (programmierter Zelltod) verantwortlich.

Hyperthermie kann zudem immunmodulierende Effekte haben. Durch Hyperthermie können Veränderungen der antigenen Eigenschaften von Tumorzellen induziert und reaktive Immunantworten ausgelöst werden. Hitzeschockproteine, die Tumorzellen unter Hyperthermiestress bilden, lösen spezifische T-Zell- und NK-Zell-Antworten aus (19;20). Während der Ganzkörperhyperthermie sank in einer Studie die Anzahl der T4-Helferzellen, während die Anzahl der NK-Zellen stieg. Die Plasmaspiegel von Zytokinen veränderten sich signifikant (21).

Ein spezielles Anwendungsgebiet der Hyperthermie ist das „Drug-Targeting“: Thermosensitive, Zytostatika-beladene Liposome setzen ihre toxischen Wirkstoffe, z.B. Doxorubicin, verstärkt im Tumoreal unter erhöhter Temperatur frei, der Gesamtorganismus wird somit geschont (22).

Die Hyperthermie wird zurzeit vor allem bei den neoplastischen Erkrankungen eingesetzt, die sich zuvor behandlungsresistent zeigten, primär inoperabel sind oder bei Rezidiven nach bereits

erfolgreicher Bestrahlung, also besonders bei fortgeschrittenen Tumoren. Dabei wurden hohe Remissionsraten beobachtet (7;23;24). Beispielsweise konnte beim Zervixkarzinom im Stadium IIB-IVA eine höhere Rate an kompletten Remissionen und auch ein Vorteil im Gesamtüberleben nach 3 Jahren im Thermoradiotherapiearm nachgewiesen werden mit 51% im Vergleich zu 27% bei alleiniger Radiotherapie (11).

Hyperthermie kann durch ihre wirkungsverstärkenden Eigenschaften ein Down-Staging und auf diese Weise funktions- bzw. organerhaltende Operationen ermöglichen (25). Die Prognose der erfolgreich vorbehandelten Patienten ähnelt der von Patienten, die initial ein entsprechend niedriges Tumorstadium hatten.

1.1.3 Therapieformen

Regionale Tiefenhyperthermie und Teilkörperhyperthermie:

Die regionale Tiefenhyperthermie wird eingesetzt zur Therapie tiefer gelegener, aber regional begrenzter Tumorherde des Beckens und Abdomens sowie für tiefliegende Stamm- und Extremitätentumoren. Da die in der Tumorregion erreichte Temperatur ausschlaggebend für die Wirksamkeit der Behandlung ist, ist es von Vorteil, dass regional (im Gegensatz zur Ganzkörperhyperthermie) Temperaturen über 43°C toleriert werden können.

Die Teilkörperhyperthermie ist eine neu entwickelte Anwendungsform einer MR-überwachten Hyperthermie zur selektiven Überwärmung definierter Teilkörperbereiche und eignet sich auch für größere und disseminierte Tumoren. Die tumortragende Körperregion, z.B. das Abdomen einschließlich der Leber, wird hierbei erwärmt. Mögliche Indikationen sind z.B. Lebermetastasen und die Peritonealkarzinose. Im Vergleich zur Ganzkörperhyperthermie kann eine effektive Temperaturerhöhung auf > 42°C erfolgen, ohne dass die systemische Temperatur riskant steigt.

Die praktische Durchführung der regionalen Tiefen- und Teilkörperhyperthermie erfolgt im angloamerikanischen Raum zumeist mittels elektromagnetischer Wärmeinduktion. Hierfür strahlt ein Ringapplikator, in dem der Patient gelagert ist, elektromagnetische Wellen im Radiowellenbereich (ca. 60-110 MHz) ab. Die abstrahlenden sechs Antennenpaare sind kreisförmig um den Körper des Patienten angeordnet. Das vorhandene „Annular-phased-array“-Prinzip, also die ringförmige Gruppierung der Antennen, bewirkt dabei eine gute Steuerbarkeit des elektrischen Feldes. Über wassergefüllte Kissen („Wasserbolus“) wird die physikalische

Ankopplung des Applikators an den Patienten erreicht. Sie dienen der Vermeidung von Grenzflächen und der Kühlung der Hautoberfläche (siehe Abb. 1, Seite 19). Um Temperaturen von 41°C bis 44°C in der Behandlungsregion zu erzielen, dabei jedoch das umliegende Gewebe zu schonen, verfügt der Applikator über entsprechende Steuerungs- und Kontrollsysteme.

Ganzkörperhyperthermie:

Eine systemische Hyperthermie mit maximal möglichen Körperkerntemperaturen um 42°C birgt gefährliche Risiken durch eine hohe Kreislaufbelastung und die Notwendigkeit einer Vollnarkose oder Analgosedierung (26). Seit einigen Jahren wurden Systeme entwickelt, die eine relativ komplikationsarme Ganzkörperhyperthermie bei systemischen Temperaturen ab 39-40°C ermöglichen. Studien zur palliativen Behandlung metastasierter kolorektaler Karzinome zeigten eine Wirkungsverstärkung der Chemotherapie bei einer hohen Belastung für die Patienten und ohne bedeutsame Verlängerung der Überlebenszeit (27). Es gibt in der Kombination mit Chemotherapie noch keine gesicherte Indikation.

1.1.4 Nebenwirkungen der regionalen/Teilkörperhyperthermie

Vor allem an den elektrischen Grenzflächen zwischen Knochen und Muskeln speziell im Becken können Missempfindungen die zuführbare Energie und somit die erreichbare Temperatur begrenzen. Schmerzen durch Energie- bzw. Hitzeakkumulation können abhängig von der zugeführten Wärmeenergie während der Behandlung reversibel auftreten (Grad 1), persistierend auch bei Energiereduktion (Grad 2) oder als manifeste Gewebeläsion (Verbrennung, Grad 3). Dabei ist die zugeführte Gesamtleistung oder die Spitztemperatur der Tumorregion für das Auftreten dieser sogenannten „Hot spots“ nicht ausschlaggebend. Das Risiko ist abhängig von der Art des behandelten Tumors und steht in inversem Verhältnis zur Tumorperfusion (10). Vorbestrahlte Patienten zeigen ein erhöhtes Risiko, Schmerzen zu entwickeln. Insgesamt ist die Entstehung von Hot spots aber selten (28).

Hyperthermie kann die Radiotherapiewirkung verstärken, ohne die unerwünschten Wirkungen hervorzurufen, die eine Intensivierung der Bestrahlung nicht zulassen. Es wird im Gegensatz ein Palliationseffekt beschrieben im Sinne der lokalen Schmerzlinderung und funktionellen Verbesserung, der die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst (29). Sowohl die Hyperthermie als auch die Radiatio können unangenehme Hauterscheinungen hervorrufen, wenn es aber möglich ist, ohne durch Hyperthermie verursachte Hot spots die Strahlendosis zu verringern, würde das die Lebensqualität der Patienten günstig beeinflussen.

Einige Patienten empfinden während der Durchführung der Hyperthermie die beengte Lagerung im ringförmigen Applikator oder den Druck des Wasserbolus als sehr unangenehm und wünschen aus diesem Grund keine Fortsetzung der Hyperthermiebehandlung. Die Gabe von Anxiolytika kann manchen dieser Patienten helfen. Andere Patienten wünschen keine Fortsetzung der Hyperthermie nach dem Auftreten von Hautverbrennungen.

Kontraindikationen für eine Hyperthermiebehandlung sind unter anderem schwere Herzerkrankungen, Herzschrittmacher, Endoprothesen im Hyperthermieareal und Schwangerschaft.

Temperaturabhängige negative Effekte sind nicht auszuschließen. So könnten bei zu geringen thermischen Dosen nachteilige onkologische Wirkungen oder auch die Induktion von Resistenzgenen angenommen werden, klinische Tests bestätigten dies jedoch nicht (30). Hyperthermie kann eine passagere Thermotoleranz induzieren, dabei bleibt der Effekt der Zytostatika aber erhalten. Bei hohen Temperaturen besteht die Gefahr der Gefäßschädigung. Eine resultierende Hypoxie würde die Bestrahlungswirkung beeinträchtigen. Für eine adäquate Durchführung sind daher die korrekte Planung in Abhängigkeit von Lage und Ausdehnung des Tumors, die sequenzielle Gabe und die Überwachung der erreichten Temperaturverteilung erforderlich. Eine Temperaturdokumentation ist unerlässlich.

1.1.5 Thermometrie

Um eine effektive Feldeinstellung überprüfen zu können, ist die Messung der Temperaturverteilung im Tumor und im umliegenden Normalgewebe erforderlich. Für die invasive Temperaturmessung werden 1-2 Kunststoffkatheter in den Tumor implantiert. Die darüber eingeführten Temperaturfühler ermöglichen die Erstellung eines Temperaturprofils entlang des Katheterverlaufs. Außer dieser direkten Messmethode wird je nach anatomischer Möglichkeit auch die indirekte Thermometrie endoluminal durchgeführt, z.B. in Blase, Rektum oder Vagina. Die im paratumoralen Hohlraum gemessene Temperatur dient als indirekte Referenz und korreliert für pelvine Tumoren mit dem Ansprechen auf die Therapie (31).

Durch die Integration des Hyperthermiegeräts in ein MRT (Hybridsystem) ergibt sich für die Therapie in tief liegenden Geweben die Möglichkeit der simultanen Bildgebung und somit der nicht-invasiven dreidimensionalen Thermografie und bildgebenden Therapieüberwachung während der Hyperthermie. Dabei werden zusätzlich Informationen über die Perfusion und Tumorbiologie gewonnen. Ziel ist eine dreidimensionale MR-Thermografie mit Temperaturdifferenzierungen von weniger als $0,5^{\circ}\text{C}$ sowie die Entwicklung von

Qualitätsparametern zur optimalen Steuerung (32). Durch das unmittelbare Feedback einer simultanen Überwachung sind gezielte Verbesserungen der Energieverteilungsmuster und relevante Temperaturerhebungen im Tumor während der regionalen Hyperthermie möglich. Die Möglichkeit, auf interstitielle Thermometrikatheter zu verzichten, senkt das Nebenwirkungsrisiko durch die Vermeidung der dabei nicht selten auftretenden Probleme ernsthafter Infektionen oder Blutungen.

1.2 Lebensqualität

Zahlreiche onkologische Studien befassen sich aus guten Gründen mit Zielkriterien wie der Tumorgröße oder den Überlebenszeiten der Patienten. Dennoch wird die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zunehmend häufiger bei chronischen und manchmal unheilbaren Erkrankungen als Ziel- und Evaluationskriterium in der Medizin eingesetzt (33). Es geht dabei zunächst um die Erfassung der klinischen Beschwerden und die Nebenwirkungen einer medizinischen Behandlung aus der Sicht des Patienten.

Die WHO-QOL-Group hat 1995 Lebensqualität definiert als „subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt.“

Die Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein psychologisches Konstrukt aus der Perspektive des Individuums: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst das körperliche, psychische und soziale Befinden und die Funktionsfähigkeit als ein mehrdimensionales Konstrukt, das auf subjektiven Einschätzungen basiert, die durch komplexe individuelle Bewertungsvorgänge zustande kommen“ (34).

Entsprechend hat eine Befragung von Patienten zur Einschätzung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht rein physische Parameter zu erfassen (physikalisch und chemisch messbare

Größen, die im Rahmen der medizinischen Behandlung selbstverständlich kontrolliert werden), sondern bezieht sich auf

- die physische Gesundheit: die Intensität somatischer Symptome und den Umfang von Leistungseinschränkungen,
- das psychische Wohlbefinden: Angst, Zuversicht und Stimmung sowie
- das soziale Wohlergehen in der Familie, am Arbeitsplatz und in Kontakten zu anderen Menschen.

Keiner dieser Aspekte lässt sich losgelöst betrachten, da Beeinträchtigungen in einem Teilbereich oft auch negative Konsequenzen für die anderen Bereiche beinhalten.

Zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen sowohl krankheitsübergreifende (generische) als auch krankheitsspezifische Instrumente vor. Letztere erfassen fokussiert die Kriterien der Lebensqualität, die bei der spezifischen Erkrankung relevant sind und zum Teil zusätzlich Aspekte der spezifischen Behandlungsmaßnahmen.

Die Lebensqualitätsforschung unterscheidet außerdem profil- und indexbildende Instrumente. Erstere stellen über ein Profil verschiedener Scores differenzierte Dimensionen dar. Die indexbildenden Tests dagegen führen zu einem Gesamt-Lebensqualitäts-Wert.

Weit verbreitete generische Selbsteinschätzungsinventare sind z.B. der „European Quality of Life Questionnaire“ (Euro-QOL) oder der „Short Form 36 Health Survey“ (SF-36). Für die vorliegende Arbeit wurde der krebspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Von August 2007 bis März 2010 wurden an der Charité Klinik für Strahlenheilkunde am Campus Berlin Buch, 68 Patienten im Alter von 22 bis 77 ($\bar{x} = 54,8 \pm 13,3$) Jahren mit einer Teilkörperhyperthermie in Begleitung ihrer Standardtherapie (Chemotherapie, kombinierte Strahlenchemotherapie) behandelt und erhielten vor jedem Behandlungstermin einen Fragebogen. Die Patienten wurden gebeten, ihre Lebensqualität unter Verwendung des Quality of Life Questionnaires (EORTC QLQ-C30) einzuschätzen. Insgesamt wurden 331 Fragebögen ausgefüllt. Behandelt wurden 38 Frauen und 30 Männer. Außer den Sarkompatienten litten alle an bereits fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidierten Tumorerkrankungen. Es wurde untersucht, wie die Lebensqualität während des Zeitraums der Hyperthermieanwendungen empfunden wurde.

Tabelle 1: Beschreibung des Patientenkollektivs aufgegliedert nach Tumorerkrankungen, Ca = Karzinome.

Tumorerkrankung	Anzahl Patienten	davon männlich	davon weiblich	Alter (Jahre) Mittelwert	min. Alter	max. Alter
Sarkom	13	9	4	50	22	67
Kolorektale Ca	9	5	4	56	35	68
Mamma-Ca	8	0	8	50	30	66
Ovarial-Ca	7	0	7	50	25	60
Zervix-/ Endometrium-Ca	6	0	6	49	33	61
Pankreas-Ca	6	4	2	60	52	68
Magen-Ca	6	5	1	59	50	66
Cholangiozelluläres/ Gallenblasen-Ca	3	1	2	62	48	70
Blasen-/Urothel-Ca	2	1	1	53	42	64
Prostata-Ca	3	3	0	67	63	74
CUP/Peritoneale Karzinose	2	0	1	58	50	66
sonstige	3	2	1	56	37	72

Tabelle 2: Verteilung der Fragebögen aufgliedert nach Tumorerkrankungen, Ca = Karzinome.

Tumorerkrankung	Anzahl ausgefüllter Fragebögen	davon von männlichen Patienten	davon von weiblichen Patientinnen	Alter (Jahre) Mittelwert
Sarkom	38	31	7	52
Kolorektale Ca	36	19	17	53
Mamma-Ca	43	0	43	52
Ovarial-Ca	50	0	50	45
Zervix-/ Endometrium-Ca	21	0	21	51
Pankreas-Ca	40	37	3	63
Magen-Ca	15	14	1	61
Cholangiozelluläres/ Gallenblasen-Ca	25	6	19	65
Blasen-/Urothel-Ca	10	3	7	59
Prostata-Ca	12	12	0	69
CUP/Peritoneale Karzinose	22	0	22	51
sonstige	19	16	3	60

2.2 Methoden

2.2.1 Hyperthermie

Die Teilkörperhyperthermiebehandlungen wurden mit den Standardintervallen der gewählten Chemotherapie kombiniert. Durchgeführt wurde eine MR-kontrollierte Hyperthermie mit dem Hybridhyperthermiesystem BSD 2000.3D/MRT (MRT-System Siemens Magnetom Symphony) und dem SIGMA-Eye-Applikator. Die Thermometrie erfolgte über sogenannte Thermistoren an der Hautoberfläche und mit endoluminalen Kathetern in Blase, Vagina und/oder Rektum. Durchführungs-Ziel war eine rektale Temperatur von mindestens 41°C für einen Zeitraum von einer Stunde nach einer etwa halbstündigen Aufwärmphase, gefolgt von einer weiterhin kreislaufüberwachten Abkühlphase.

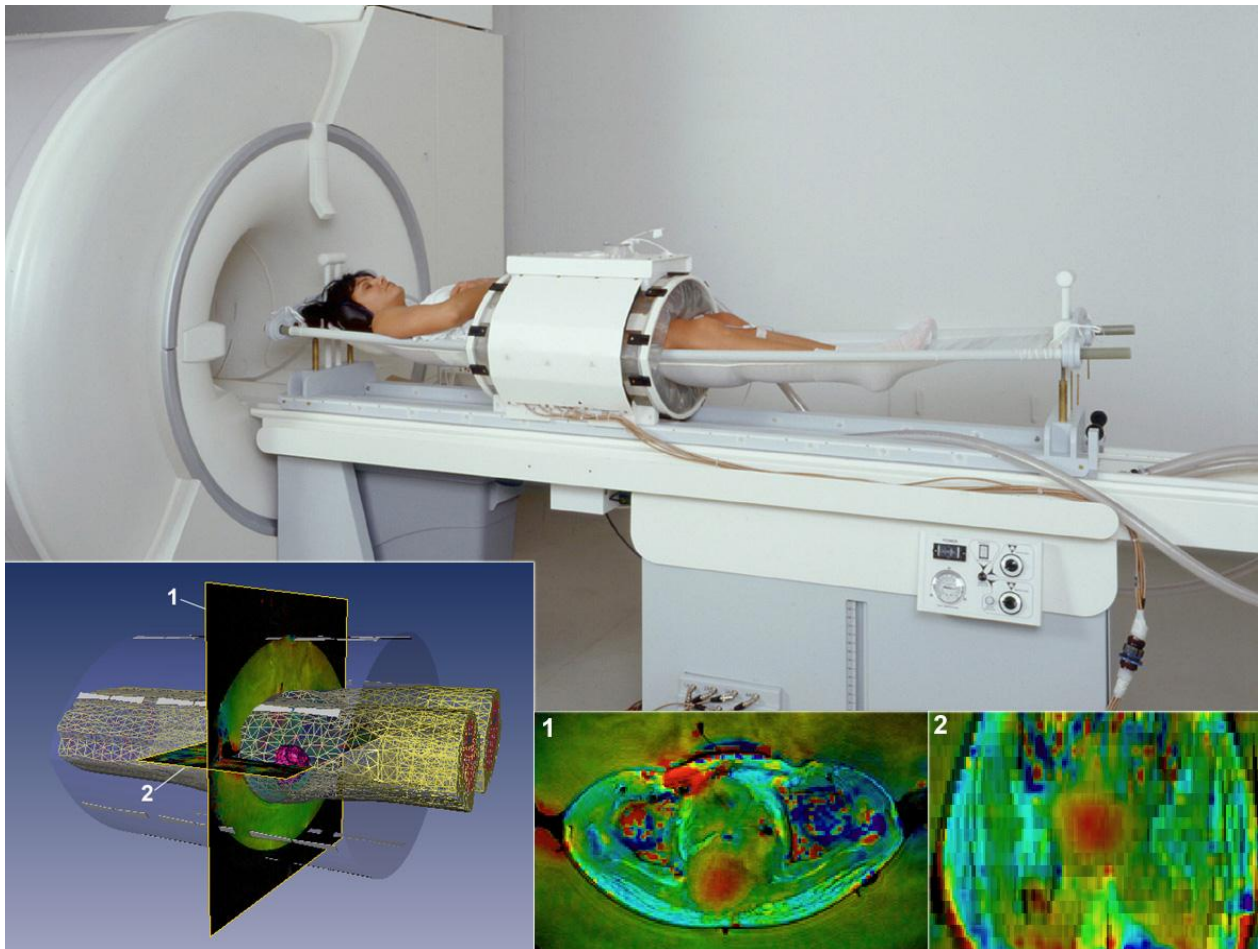


Abb. 1: Bild des Hybridhyperthermiesystems BSD 2000.3D/MRT (MRT-System Siemens Magnetom Symphony) und des SIGMA-Eye-Applikators, 1 und 2 = thermografische Schnittbildansichten.

Vor der Durchführung einer Teilkörperhyperthermie wurde analog zur Vorgehensweise in der Strahlentherapie die optimale Positionierung des Patienten und die technische Einstellung in einer Planungsrechnung bestimmt. Zur Hyperthermie-Behandlungsplanung und MR-Thermometrie wurde die Software SigmaHyperPlan® SigmaVision verwendet. Diese berechnet die Verteilung der elektromagnetischen Felder und die Temperaturverteilung auf der Grundlage der CT- oder MRT-Daten der Patienten unter Annahme standardisierter Perfusionen in den Geweben.

Die Teilkörperhyperthermie in Kombination mit der Radio-/Chemotherapie wurde solange durchgeführt, wie kein radiologischer (nach RECIST 1.1(35)) oder biochemischer Progress (Tumormarkeranstieg) dokumentiert wurde. Bei Progress wurde die Chemotherapie in Absprache mit dem behandelnden Onkologen umgestellt oder ggf. die Teilkörperhyperthermiebehandlung eingestellt, falls die veränderte Therapie nicht sinnvoll mit Hyperthermie kombinierbar war.

2.2.2 Der Fragebogen EORTC QLQ-C30

Zweck des in dieser Arbeit verwendeten Fragebogens ist es, möglichst nahe am Krankheitsbild die therapiebedingten Veränderungen des Befindens der Patienten zu erfassen.

1986 begann die European Organisation for Research and Treatment of Cancer mit der Entwicklung eines krebsspezifischen Tests als Instrument zur Evaluation der Lebensqualität von Tumorpatienten. Entsprechend der Komplexität des Begriffs Lebensqualität musste der Test die unterschiedlichen relevanten Dimensionen erfassen. Es resultierte nach mehreren Revisionen der EORTC QLQ-C30-Fragebogen. Verwendet wurde die aktuellste Version (EORTC QLQ-C30 version 3.0). Dieser reflektiert die Multidimensionalität des Konstrukts „Lebensqualität“ (36;37). Reliabilität (Zuverlässigkeit) und Validität (Gültigkeit) des Tests sind gesichert (36;38). Der Test reagiert sensitiv auf Veränderungen des Gesundheitsstatus, und Patienten empfinden die ihnen gestellten Fragen als relevant. Bei geprüfter Objektivität, Feasibility (Durchführbarkeit), Ökonomie und Nützlichkeit ist der standardisierte Fragebogen weltweit in der jeweilig angepassten Übersetzung erprobt und bewährt (39).

Es werden etwa zehn bis fünfzehn Minuten benötigt, den Fragebogen auszufüllen, in der Regel benötigen die Patienten dabei keine Hilfe. Die Wortwahl ist patientengerecht und verzichtet auf medizinische Fachbegriffe.

Der Test umfasst insgesamt 30 Fragen, die verschiedenen (überwiegend englisch betitelten) Unterkategorien zuzuordnen sind: fünf Funktionsskalen hinsichtlich der Möglichkeit, das Leben in gewohnter Weise uneingeschränkt fortzuführen, und zwar in körperlicher Hinsicht („Physical Function“, PF), in Bezug auf die Rollenfunktion bei der Arbeit und bei Freizeitbeschäftigungen („Role Function“, RF) und bezüglich kognitiver („Cognitive Function“, CF), emotionaler („Emotional Function“, EF) und sozialer Belange („Social Function“, SF). Drei weitere Fragengruppen prüfen die krebstypische chronische Müdigkeit (Fatigue, FA), die Beeinträchtigung durch Schmerzen („Pain“) sowie Übelkeit und Erbrechen (Nausea/Vomiting, NV). Fünf Einzelfragen („Single Items“, SI) ermitteln weitere häufig bei Krebspatienten auftretende körperliche Symptome (Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö). Es folgt eine Frage nach finanziellen Schwierigkeiten („Financial Item“, FI). Abschließend werden die Patienten gebeten, ihren Gesundheitszustand insgesamt (Gz) sowie ihre Lebensqualität insgesamt (Lq), jeweils in Bezug auf die letzte Woche, in zwei globalen Fragen einzuschätzen. Der genaue Wortlaut der einzelnen Fragen wird im Anhang aufgeführt.

28 Fragen können beantwortet werden mit den Bewertungen:

1 = überhaupt nicht

2 = wenig

3 = mäßig oder

4 = sehr

Die beiden letzten globalen Fragen sind im Gegensatz zu den vorherigen mit maximal sieben Punkten zu bewerten, und die Punktwertbedeutung ist invers: „1 Punkt“ bedeutet „sehr schlecht“, „7 Punkte“ stehen für „ausgezeichnet“. Ein hoher Punktwert bedeutet somit Wohlbefinden und wenig Symptome.

In der üblichen Auswertung des Fragebogens für sehr große Patientenkohorten werden bei den oben genannten Komplexen Funktionsskalen („Physical Function“, „Role Function“, „Emotional Function“, „Cognitive Function“, „Social Function“ und „Global quality of life“) von Symptomskalen (Fatigue, Nausea/Vomiting, „Pain“, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitmangel, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) unterschieden und alle Werte in Prozent angegeben.

Dabei muss beachtet werden, dass sich möglicherweise gegenläufig entwickelnde Dimensionen (beispielsweise Übelkeit und Schmerz durch eine veränderte analgetische Therapie) einander in der Punktzahl ausgleichen und somit Veränderungen kaschieren könnten. Eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Komplexe und Single items zu einem Gesamt-Lebensqualitätswert sieht der Bogen daher nicht vor.

Für die Beantwortung der Fragestellungen und evtl. daraus ableitbaren therapeutischen Konsequenzen war – entsprechend der Empfehlungen der EORTC zur Verwendung des Fragebogens - nicht die Gesamteinschätzung der Lebensqualität von Interesse, sondern die empfundene Beeinträchtigung in den jeweiligen Funktions- und Symptomskalen. Diese Arbeit untersucht und vergleicht die einzelnen Fragenkomplexe in Bezug auf die Dauer der Hyperthermiebehandlung, Geschlecht und Diagnose. Zur Verlaufsbetrachtung wurden die zu jedem Termin abzugebenden Fragebögen herangezogen, unabhängig davon, wie die tatsächliche Therapieanzahl des jeweiligen Patienten war. Der erste vom Patienten ausgefüllte Fragebogen stellte somit den initialen Zustand dar.

2.2.3 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Excel 2007 und SPSS 19 durchgeführt. Die statistische Analyse beinhaltete als deskriptive Statistiken die Evaluation von Medianen, Häufigkeitsunterschiede wurden mit dem Chi²-Homogenitätstest analysiert. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant betrachtet.

Zur klareren Darstellung erfolgte neben der Betrachtung der reinen Punktwertverteilung zusätzlich eine dichotomische Auswertung zur Berechnung des Patientenanteils mit zumindest mäßigen Beschwerden. Die Antwortoptionen 1 = „überhaupt nicht“ und 2 = „wenig“ einerseits sowie 3 = „mäßig“ und 4 = „sehr“ andererseits wurden zusammengefasst in die Wertekomplexe „0“ = beschwerdefrei bzw. „1“ = nicht beschwerdefrei. Mit der Umrechnung der Einzelpunktwerte in die Kategorien „0“ bzw. „1“ werden Lebensqualitätseinbußen, die mehr als „wenig“ empfunden werden, deutlicher dargestellt.

Zur Dichotomisierung der beiden jeweils sieben Punkte umfassenden Fragen 29 und 30 wurden deren Punktwerte addiert. Wurde in beiden Fragen von den somit maximal möglichen 14 Punkten ein Wert bis einschließlich neun Punkte erreicht, so galt der Wert als „0“ = niedrige globale Lebensqualität, zehn oder mehr Punkte entsprachen „1“ = hohe Lebensqualität. Diese Trennung ab zehn Punkten wurde gewählt, obwohl sie nicht einem mathematischen Mittel der theoretisch möglichen Antworten entsprach, da der Median für die einzelnen Fragen nach dem globalen Zustand sowohl in dieser Untersuchung in den initial ausgefüllten Fragebögen als auch in anderen Untersuchungen zum Baselinezeitpunkt vor Behandlungsbeginn (40) bei jeweils fünf Punkten, für beide Fragen addiert bei jeweils zehn Punkten lag. Somit trennt sie das untersuchte Patientenkollektiv in die tatsächliche obere und untere Hälfte von niedriger und hoher globaler Lebensqualität. Die in wenigen Fällen (siehe Tabelle 3, Seite 24) fehlenden Antworten auf einzelne Fragen wurden statistisch berücksichtigt und bei prozentualen Angaben stets von der tatsächlich vorliegenden Anzahl von Antworten auf die Frage ausgegangen.

3 Ergebnisse

Getestet wurden anhand des EORTC-Fragebogens QLQ-C30 die Fragenkomplexe:

Physical Function (PF):	körperliche Belastbarkeit	(5 Fragen)
Fatigue (FA):	Müdigkeit und Erschöpfung	(3 Fragen)
Pain (PA):	Schmerzen	(2 Fragen)
Nausea and Vomiting (NV):	Übelkeit und Erbrechen	(2 Fragen)
Emotional Function (EF):	emotionale Situation	(4 Fragen)
Cognitive Function (CF):	kognitive Leistung	(2 Fragen)
Role Function (RF):	Erfüllung der eigenen Rollenfunktion	(2 Fragen)
Social Function (SF):	Sozialleben	(2 Fragen)
Financial Item (FI):	finanzieller Aspekt	(1 Frage)
Single Items (SI):	keinem Komplex zugeordnete Einzelfragen zu Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, Appetitmangel, Obstipation und Diarrhö	(5 Fragen)
Global Health and Quality of Life (Global):	umfassende Fragen zum Gesundheitszustand (Gz) und zur Lebensqualität (Lq)	(2 Fragen)

Insgesamt umfasst der Fragebogen 30 Fragen, deren genauer Wortlaut im Anhang aufgeführt wird. Ebenso ist der Originalfragebogen im Anhang ersichtlich. Bei den Fragen 1 – 28 entsprechen niedrige Punktwerte einer geringen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Funktionseinschränkungen oder Krankheitssymptome. Dagegen entspricht bei den Fragen 29 und 30 „1 Punkt“ der Einschätzung „sehr schlecht“, „7 Punkte“ entspricht der Bewertung „ausgezeichnet“.

3.1 Lebensqualität des Patientenkollektivs

Die Tabellen 3 und 4 auf den folgenden Seiten stellen die Rohwerte aus allen Fragebögen dar. Bei keiner Einzelfrage zeigten sich für die gesamte Patientengruppe gravierende Probleme. Fragen, in denen im Median immerhin „wenig“ Schwierigkeiten (2 Punkte) genannt wurden, traten auf in den Fragekategorien zur körperlichen Belastbarkeit, Erfüllung der Rollenfunktion, zu Schmerzen, Fatigue, Schlafstörungen, der emotionalen Verfassung und zum Sozialleben. Die Mediane der Bewertungen des Gesundheitszustands und der Lebensqualität insgesamt lagen bei jeweils 5 Punkten.

Tabelle 3: Häufigkeit der Antworten 1 – 4 auf die Fragen 1 bis 28 in allen 331 Fragebögen. Der ausführliche Wortlaut der Fragen ist dem Anhang zu entnehmen. Nr. = Nummer der Frage; Antwortmöglichkeit 1 = überhaupt keine Schwierigkeiten/Symptome, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr; Total = Anzahl der gegebenen Antworten auf die jeweilige Frage. PF = Physical Function, RF = Role Function, SI = Single Item, PA = Pain, FA = Fatigue, NV = Nausea/Vomiting, CF = Cognitive Function, EF = Emotional Function, SF = Social Function, FI = Financial Item.

Nr.	Gegenstand der Frage	Komplex	Median	1	2	3	4	Total
1.	körperliche Anstrengung	PF	2	103	114	75	39	331
2.	langer Spaziergang	PF	2	138	84	66	43	331
3.	kurzer Spaziergang	PF	1	228	63	33	7	331
4.	Bett oder Sessel	PF	2	158	104	58	11	331
5.	Körperpflege	PF	1	301	19	8	1	329
6.	Einschränkung Arbeit	RF	2	102	119	84	23	328
7.	Einschränkung Freizeit	RF	2	95	123	66	40	324
8.	Kurzatmigkeit	SI	1	182	106	33	7	328
9.	Schmerzen	PA	2	111	122	75	18	326
10.	ruhen müssen	FA	2	65	153	87	19	324
11.	Schlafstörungen	SI	2	131	124	58	15	328
12.	Schwächegefühl	FA	2	94	125	93	16	328
13.	Appetitmangel	SI	1	169	84	49	24	326
14.	Übelkeit	NV	1	194	91	33	8	326
15.	Erbrechen	NV	1	276	38	7	5	326
16.	Verstopfung	SI	1	246	40	15	3	328
17.	Durchfall	SI	1	184	69	39	35	327
18.	Müdigkeit	FA	2	90	159	54	25	328
19.	Beeinträchtigung durch Schmerzen	PA	2	139	122	46	20	327
20.	Konzentrationsschwäche	CF	1	186	104	34	4	328
21.	Anspannung	EF	2	114	140	61	11	326
22.	Sorgen	EF	2	64	142	92	30	328
23.	Reizbarkeit	EF	2	164	124	36	3	327
24.	Niedergeschlagenheit	EF	2	122	142	49	12	325
25.	Schwierigkeiten Erinnerungsvermögen	CF	1	193	116	13	5	327
26.	Familienleben	SF	2	107	130	59	30	326
27.	Unternehmungen mit Anderen	SF	2	104	117	57	47	325
28.	finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	181	91	42	13	327

Tabelle 4: Häufigkeit der Antworten 1 – 7 auf die Fragen 29 und 30 in allen 331 Fragebögen. Der ausführliche Wortlaut der Fragen ist dem Anhang zu entnehmen; Nr. = Nummer der Frage; Punktwert 1 = sehr schlecht, 7 = ausgezeichnet; Total = Anzahl der gegebenen Antworten auf die jeweilige Frage.

Nr.	Frage	Median	1	2	3	4	5	6	7	Total
29.	Gesundheitszustand	5	3	19	38	84	119	53	10	326
30.	Lebensqualität	5	3	22	35	85	112	59	10	326

Fasst man die einzelnen Fragen in die Themenkomplex zusammen, ergibt sich aufgrund der verschiedenen Anzahl an Fragen in den jeweiligen Komplexen eine unterschiedliche mögliche Anzahl an Punkten (Range). Die Mediane der Bewertungen in allen Fragebögen für die jeweiligen Beschwerdekompexe zusammengefasst zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Mediane nach Zusammenfassung der Antworten in die einzelnen Fragenkomplexe, Range der schlechtesten bis besten tatsächlichen Ergebnisse in allen Fragebögen sowie die im jeweiligen Komplex bei minimalen bzw. maximalen Lebensqualitätseinschränkungen aufgrund der unterschiedlichen Fragenanzahl erreichbare Punktzahl; PF = Physical Function, FA = Fatigue, PA = Pain, NV = Nausea/Vomiting, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF = Role Function, SF = Social Function, SI = Single Item, FI = Financial Item, GH = Global Health/Fragen nach dem Gesundheitszustand und der Lebensqualität insgesamt, \tilde{x} = Median.

	PF	FA	PA	NV	EF	CF	RF	SF	SI	FI	GH
\tilde{x}	8	6	4	2	7	3	4	4	8	1	10
Range tatsächlicher Werte	5-20	3-12	2-8	2-8	4-16	2-7	2-8	2-8	5-16	1-4	14-2
Range möglicher Werte	5-20	3-12	2-8	2-8	4-16	2-8	2-8	2-8	5-20	1-4	14-2

Die in Tabelle 5 gezeigten Punktwertmediane aller Fragebögen nach Zusammenfassung in die Fragenkomplexe zeigen, dass die Beschwerden der Patienten vor allem in den Bereichen Fatigue, Sozialleben und Erfüllung der Rollenfunktion liegen.

Nach Dichotomisierung der Punktwerte in die Kategorien „0“ = keine Beschwerden und „1“ = Beschwerden ergibt sich für die Gesamtheit aller Fragebögen das in Abbildung 2 und Tabelle 6 dargestellte Beschwerdeprofil.

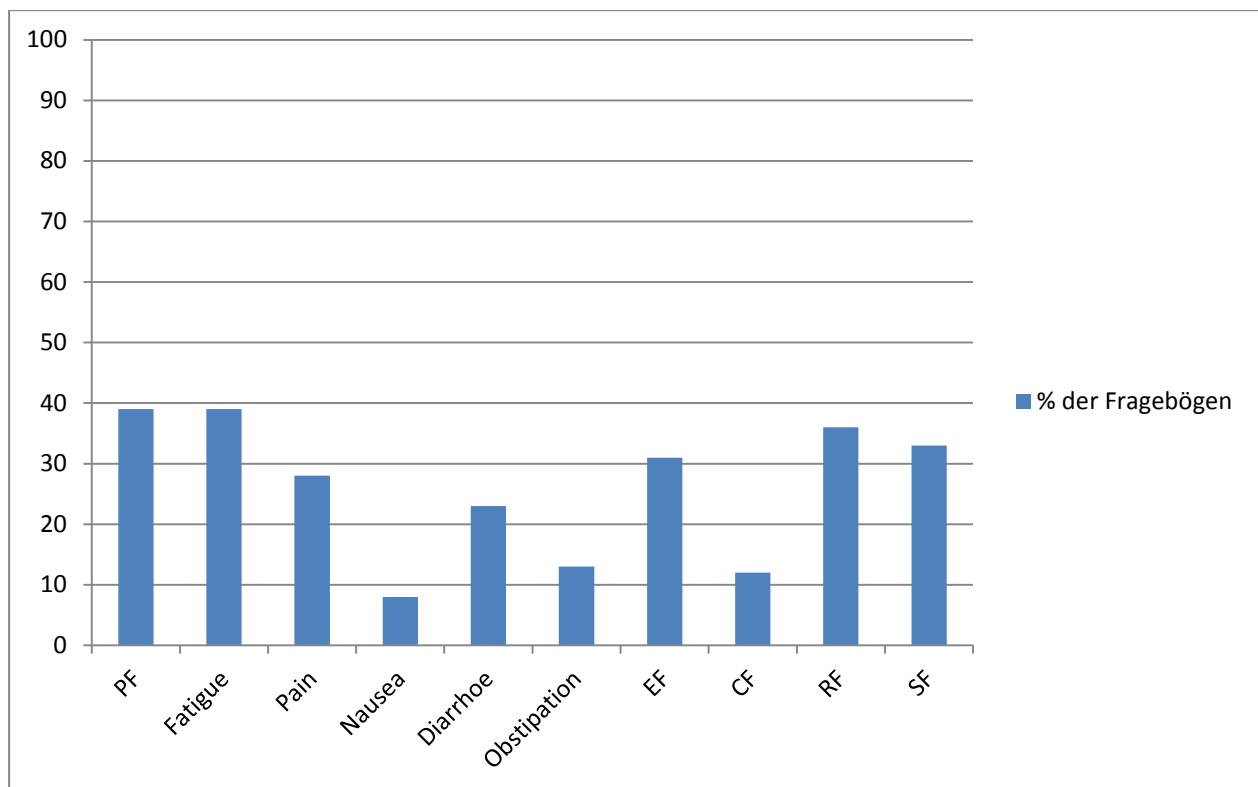


Abb. 2: Prozentsatz aller Fragebögen, in denen Beschwerden der Kategorie 1 „mäßig bis sehr“ (3 - 4 Punkte) genannt wurden. PF = Physical Function, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF = Role Function, SF = Social Function.

Tabelle 6: Häufigkeit der Beschwerdeangaben in allen Fragebögen in %; „0“ = keine Beschwerdeangabe, „1“ = Beschwerden vorhanden, PF = Physical Function, FA = Fatigue, OB = Obstipation, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF = Role Function, SF = Social Function.

in %	PF	FA	Pain	Nausea	Diarrhö	OB	EF	CF	RF	SF
0	61	61	72	92	77	87	69	88	64	67
1	39	39	28	8	23	13	31	12	36	33

Die wenigsten Probleme gaben die Patienten somit im Bereich Übelkeit und Erbrechen an, die häufigsten in den Bereichen der körperlichen Belastbarkeit und Fatigue gefolgt von der Erfüllung der Rollenfunktion und dem Sozialleben.

Für den fünf Fragen umfassenden Komplex zur körperlichen Belastbarkeit wurden in 39% Beschwerden genannt, dabei erbrachte Frage 1 „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?“ in 34% die Angabe von Schwierigkeiten, Frage 5 „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ zeigte, dass bei 3% Hilfe in diesem Aspekt nötig war. In acht Fragebögen wurde dieser Pflegebedarf als „mäßig“ bezeichnet,

nur einmal erfolgte bei dieser Frage die Angabe „sehr“. Im Ganzen konnten die Patienten sich relativ gut belasten.

Diejenigen Patienten, die bei der Frage nach der Pflegebedürftigkeit „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“ angaben (2 – 4 Punkte), waren stärker durch Schmerzen geplagt und fühlten sich schwächer. Auch das Sozialleben wurde von diesen Patienten als entsprechend stark beeinträchtigt empfunden. Alle Patienten, die eine geringe bis starke Pflegebedürftigkeit angaben, waren über 60 Jahre alt, Diagnosen und Geschlechtszugehörigkeit waren gemischt.

In 39% aller Fragebögen wurden Fatigue–Symptome genannt. Bei gleichen Prozentwerten wie für die körperliche Belastbarkeit besteht hier jedoch keine deutliche Korrelation. Patienten, die ihre körperliche Belastbarkeit reduziert sahen, hatten nicht auffällig oft auch Fatigue-Symptome genannt, die reduzierte körperliche Leistungskraft folgt nicht allein aus Fatigue-Symptomen. Für die Erfüllung der Rollenfunktion als drittes Problemfeld nach der körperlichen Belastbarkeit und Fatigue wurden in 36% Einschränkungen empfunden.

In 28% traten Schmerzen auf. Diese Fragebögen, in denen Schmerzen, allerdings jedweder Art, geäußert wurden, stammten von 41 unterschiedlichen Patienten (60%) und wurden bei verschiedenen Diagnosen gefunden, häufig aber beim Sarkom (7 von 13 Patienten), Pankreaskarzinom (alle 6 Patienten) und Ovarialkarzinom (5 von 7 Patientinnen).

Übelkeit und Erbrechen wurden in 8% als problematisch eingestuft. Zumindest mäßiger Appetitmangel wurde jedoch von 25% der Patienten angegeben. Bei den Einzelfragen waren die häufigsten Beschwerdeangaben Diarrhö in 23%, Schlafstörungen und Appetitmangel in jeweils 22%.

Tabelle 7 zeigt vergleichsweise die Ergebnisse der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) für alle dort gesammelten Patienten (40) im Vergleich zu den Werten der hier untersuchten Hyperthermiepatienten.

Tabelle 7: dichotomisierte Ergebnisse der EORTC für alle Patienten im Vergleich zu den Werten der untersuchten Hyperthermiepatienten, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %. Es wird eine Spanne angegeben, da die Einzelfragenergebnisse nicht zu einem Gesamtwert für den Komplex zusammengezogen wurden. TKHT = Teilkörperhyperthermie, FA = Fatigue, RF = Role Function, PF 1 = körperliche Anstrengung, PF 2 = langer Spaziergang, PF 3 = kurzer Spaziergang, PF 4 = Bett/Sessel, PF 5 = Körperpflege.

%	FA	RF	PF 1	PF 2	PF 3	PF 4	PF 5	Pain
EORTC	26 - 32	25 - 28	36	33	11	18	3	21-25
TKHT	39	36	34	33	12	21	3	28

Vergleicht man die Angaben der Hyperthermiepatienten mit den EORTC-Daten, die nur von Patienten mit ebenfalls rezidierten oder metastasierten Neoplasien stammen, zeigt sich ein Verhältnis gemäß Tabelle 8.

Tabelle 8: dichotomisierte Ergebnisse der EORTC für Patienten mit rezidierten/metastasierten Neoplasien im Vergleich zu den Werten der untersuchten Hyperthermiepatienten, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %. Es wird eine Spanne angegeben, da die Einzelfragenergebnisse der EORTC nicht zu einem Gesamtwert für den Komplex zusammengezogen wurden. TKHT = Teilkörperhyperthermie, FA = Fatigue, RF = Role Function, PF = Physical Function, 1 – 5 = Einzelfragen des Komplex Physical Function.

%	FA	RF	PF 1	PF 2	PF 3	PF 4	PF 5	Pain
EORTC	34 - 41	36 - 38	35	29	11	19	4	27-33
TKHT	39	36	34	33	12	21	3	28

Die Daten der EORTC von Patienten mit rezidierten oder metastasierten Erkrankungen zeigen Schmerzangaben mit einer Häufigkeit von 27 bzw. 33%. Die Teilkörperhyperthermie-Patienten mit dem potentiellen Risiko der Entstehung von schmerzhaften Verbrennungen oder Hot spots waren mit 28% nicht häufiger beeinträchtigt.

Die Beschwerdebhäufigkeit bei den Einzelfragen in der EORTC-Datensammlung von Patienten mit rezidierten oder metastasierten Erkrankungen im Vergleich zu den Teilkörper-Hyperthermiepatienten zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Beschwerdebhäufigkeit Single items, dichotomisierte Ergebnisse der EORTC für Patienten mit rezidierten/metastasierten Neoplasien im Vergleich zu den Werten der untersuchten Hyperthermiepatienten, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %. TKHT = Teilkörperhyperthermie.

%	Kurzatmigkeit	Schlafstörung	Appetitmangel	Obstipation	Diarrhö
EORTC	18	29	25	20	7
TKHT	12	22	22	13	23

Hier fällt bei einem insgesamt niedrigeren Beschwerdeniveau die Häufigkeit von Diarrhö bei den Teilkörperhyperthermie-Patienten auf. Bei den Patienten der Teilkörperhyperthermie trat vor allem bei Blasen-/Urothelkarzinomen mäßige oder starke Diarrhö (in 70% der Fragebögen) auf. Die Vergleichbarkeit von subjektiven Angaben zur Diarrhö ist allerdings problematisch, da der

Fragebögen keine Definition, z.B. anhand der Stuhlfrequenz, vorgibt. Einen Vergleich mit den Referenzwerten der EORTC für die Normalbevölkerung (40) zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Auswahl der dichotomisierten Ergebnisse der EORTC für die Normalbevölkerung im Vergleich zu Werten der untersuchten Hyperthermiepatienten, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %, bei Gesundheitszustand und Lebensqualität Angabe des medianen Punktwerts. Es wird eine Spanne angegeben, da die Einzelfragenergebnisse der EORTC nicht zu einem Gesamtwert für den Komplex zusammengezogen wurden. TKHT = Teilkörperhyperthermie, FA = Fatigue, RF = Role Function, PF = Physical Function, EF = Emotional Function, Gz = Gesundheitszustand insgesamt, Lq = Lebensqualität insgesamt.

%	FA	RF	PF	EF	Pain	Schlaf- störung	Gz (Median)	Lq (Median)
EORTC	13-21	12-13	1-21	14-22	16-20	17	6	6
TKHT	39	36	3-34	31	28	22	5	5

Im Bereich der körperlichen Belastbarkeit gab auch 1% der Normalbevölkerung an, Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette zu benötigen, und sogar 21% hatten mäßige bis starke Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen.

Bei der Beantwortung der globalen Fragen 29 („Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“) und 30 („Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“) ordneten sich die Patienten auf der Skala von 1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „ausgezeichnet“ am häufigsten mit 5 Punkten ein.

3.2 Verlauf der Lebensqualität

Im vorherigen Abschnitt wurde gezeigt, in welchen Bereichen die Tumorpatienten Schwierigkeiten empfanden. Der schweren Erkrankung der Patienten entsprechend wurde erwartet, dass Patienten im Krankheitsverlauf eine zunehmende Einschränkung ihrer Lebensqualität verspüren. In diesem Abschnitt wird dargelegt, wie sich die Lebensqualität im Verlauf der Teilkörperhyperthermiebehandlung veränderte. Dazu wurden die Mediane der Lebensqualitätseinschätzungen jeweils für die einzelnen Termine innerhalb der Behandlungsserien berechnet (Tabelle 11, Abb. 3).

Tabelle 11: Mediane (\tilde{x}) der angegebenen Punktwerte aller Patienten für die einzelnen Fragenkomplexe im Verlauf der jeweils ersten bis sechsten Fragebögen. PF = Physical Function, FA = Fatigue, PA = Pain, NV = Nausea/Vomiting, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF = Role Function, SF = Social Function, SI = Single Item, FI = Financial Item, GH = Global Health/Fragen nach dem Gesundheitszustand und der Lebensqualität insgesamt.

	PF	FA	PA	NV	EF	CF	RF	SF	SI	FI	GH
1	7	7	4	2	7	3	4	4	8,5	1	9
2	8	6	3	2	7	3	4	4	9	1	9
3	8	6	4	3	7	3	4	4	8	1	8
4	8	6	4	3	8	3	4	4	8	1	9
5	9	6	3	2	8	3	4	4	8	1	9
6	8	6	4	2	7	3	4	4	8	1	9

Tabelle 11 zeigt, dass die Lebensqualität sich im Mittel aller Patienten im Verlauf der ersten sechs Behandlungstermine nicht bedeutsam änderte. Für den Komplex Physical Function lag der Median zu Beginn mit 7 Punkten im Bereich geringer körperlicher Funktionseinschränkungen und blieb stabil bei Werten, die keinen bis wenigen körperlichen Einschränkungen entsprechen. Der Wert für den Komplex Fatigue bewegte sich im Verlauf der Behandlungstermine ebenfalls im Bereich von wenig Fatiguesymptomen.

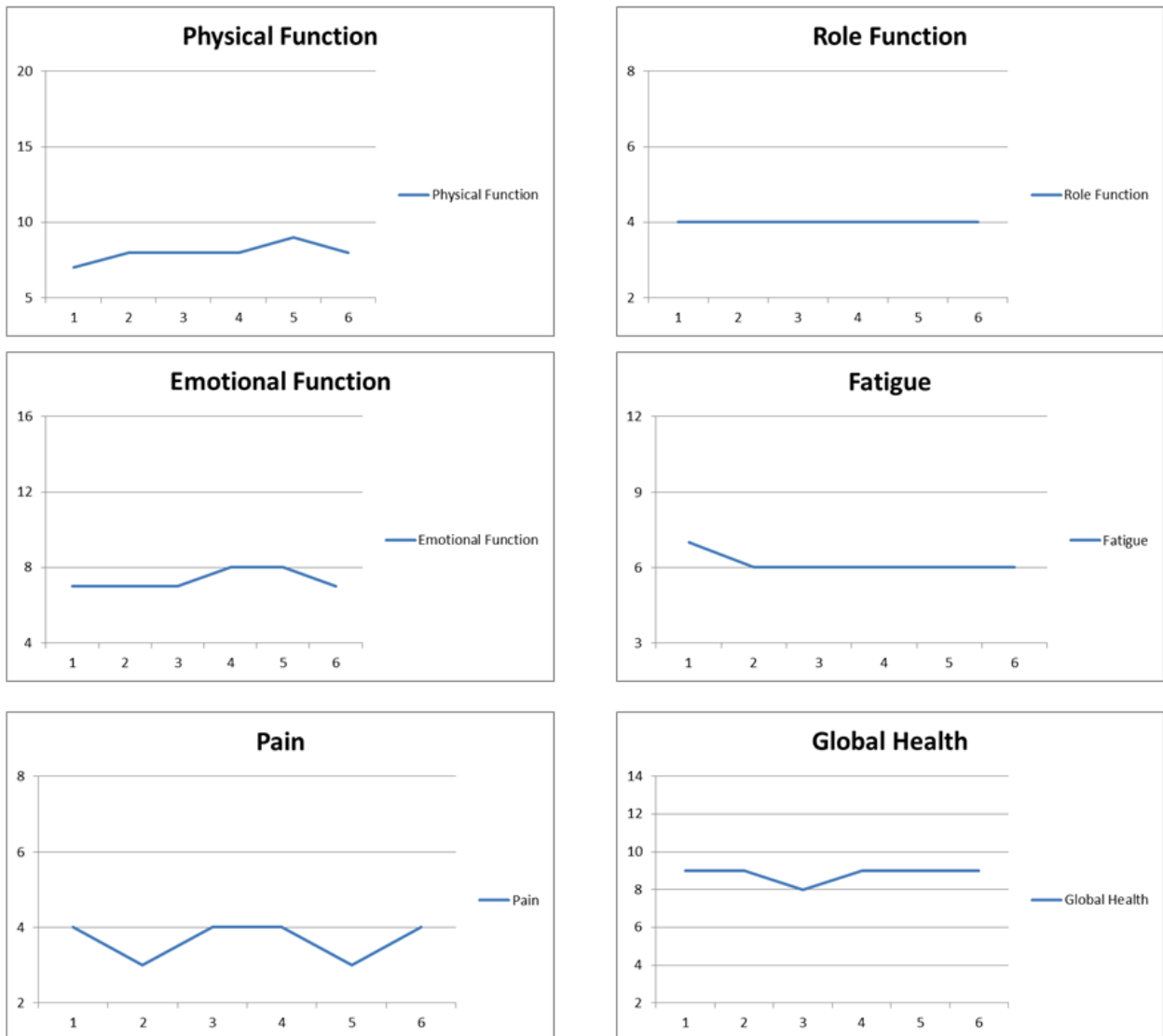


Abb. 3: Mediane der angegebenen Punktwerte aller Patienten in den Fragenkomplexen Physical Function, Role Function, Emotional Function, Fatigue, Pain und Global Health zu den jeweils für den Patienten ersten bis sechsten Behandlungsterminen, Zeitpunkt 1 = der beim ersten Termin des Patienten ausgefüllte Fragebogen usw., x-Achse: Fragebögen in aufsteigender Reihenfolge, y-Achse: mediane Punktzahl im Komplex.

Zu Beginn der Teilkörperhyperthermiebehandlung gaben die Patienten im zwei Fragen umfassenden Schmerzkomplex (Pain) einen medianen Wert von 4 Punkten an (Abbildung 3). Im Verlauf der folgenden Termine blieb der Wert konstant bei Werten, die wenig Schmerzen entsprechen. Die Werte im vier Fragen umfassenden Komplex zur emotionalen Verfassung („Emotional Function“) blieben stabil im Bereich wenig emotionaler Beeinträchtigung. Die Werte im Bereich der Erfüllung der Rollenfunktion („Role Function“) blieben konstant im Bereich einer geringen Beeinträchtigung.

Primär bewertete die gesamte Patientengruppe ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität insgesamt auf einer möglichen Skala von 2 (= sehr schlecht) bis 14 (= ausgezeichnet) mit einem Medianwert von 9 Punkten (Abbildung 3). Im Verlauf der weiteren Fragebögen blieb die subjektive Einschätzung der eigenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität stabil.

Über den sechsten ausgefüllten Fragebogen hinaus werden die medianen Angaben der verbliebenen Patienten in allen Komplexen außer Übelkeit/Erbrechen und dem finanziellen Aspekt besser. Da aber nur 15 Patienten sieben Fragebögen oder mehr ausgefüllt haben, ist die Aussagekraft dieser scheinbaren Besserung fraglich und möglicherweise der Patientenselektion geschuldet und wird aus diesem Grund hier nicht weiter erörtert. Interessant ist dagegen der Vergleich dieser guten Werte mit den Ausgangswerten eben dieser Patienten:

Unter der Annahme, dass Effekte auf die Lebensqualität, die durch den Fortschritt der Erkrankung oder durch die Therapien hervorgerufen werden, sich am deutlichsten bei denjenigen Patienten zeigen müssten, die häufiger oder über einen längeren Zeitraum mit Hyperthermie behandelt wurden, erfolgte der Vergleich der Patientenangaben zu Beginn der Behandlung mit den Angaben in den Verlaufsfragebögen daher gesondert für die Patienten, die zehn oder mehr Hyperthermieanwendungen erhielten (9 Patienten) und diejenigen, die über ein halbes Jahr oder länger (mind. 183 Tage) behandelt wurden (ebenfalls 9 Patienten).

Patienten mit zehn oder mehr Behandlungen gaben sich initial im Median 7 Punkte im Komplex körperliche Belastbarkeit und lagen damit zu Beginn beim gleichen Wert wie die gesamte Gruppe aller Patienten. In den zu allen folgenden Zeitpunkten ausgefüllten Fragebögen ergab sich für die körperliche Belastbarkeit ein Median von 8 Punkten. Ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität insgesamt (Frage 29 und 30) bewerteten diese Patienten initial mit jeweils 5 Punkten. In den von diesen Patienten vorliegenden 113 Verlaufsfragebögen lag die Einschätzung weiterhin bei 5 Punkten.

Diejenigen, die für eine Zeitdauer von mindestens einem halben Jahr im Therapieregime verblieben (unabhängig von der Anzahl der durchgeführten Behandlungen), bewerteten ihre körperliche Belastbarkeit anfangs mit 11 Punkten schlechter als die gesamte Gruppe. Im Verlauf sank der Wert auf nur noch 8 Punkte. Die Patienten schätzten somit ihre körperliche Leistungsfähigkeit besser ein als zu Beginn. Gesundheitszustand (Gz) und Lebensqualität (Lq) insgesamt schätzten diese Patienten zu Beginn im Median mit 5 bzw. 4 Punkten ein. In den Verlaufsfragebögen lagen die Werte bei jeweils 5 Punkten.

3.3 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Angaben zur Lebensqualität, dichotomisiert in „0“ = keine Beschwerden und „1“ = vorhandene Beschwerden, wurden jeweils für Männer und Frauen gesondert betrachtet, um die Geschlechtsabhängigkeit der physischen und psychischen Reaktionen auf die onkologische Therapie in Kombination mit der Hyperthermiebehandlung zu analysieren.

Es lagen 138 Fragebögen von Männern im Alter zwischen 22 und 77 Jahren vor. Von Frauen lagen 193 Fragebögen vor, das Alter der Patientinnen lag zwischen 25 und 71 Jahren. Das Durchschnittsalter sowohl der Männer als auch der Frauen lag jeweils bei 53 Jahren. Gewichtet nach der Anzahl der Fragebögen lag das Alter der Männer bei $\bar{x} = 58,4 \pm 13,8$ Jahren, das der Frauen bei $\bar{x} = 52,0 \pm 12,2$ Jahren.

Tabelle 12: absolute Häufigkeiten der Angabe von Beschwerden/Funktionseinschränkungen bei Männern und Frauen sowie in Klammern der jeweilige prozentuale Anteil, Ergebnisse der Chi²-Homogenitätstests und Angabe der Signifikanz bei $p \leq 0,05$. n = Anzahl der Fragebögen, PF = Physical Function, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF = Role Function, SF = Social Function.

	Männer (n = 138)	in %	Frauen (n = 193)	in %	Chi² (X²)	Signifikanz- niveau
PF	45	33	84	44	4,03	p < 0,05
Fatigue	39	28	90	47	11,42	p < 0,001
Pain	33	24	59	31	1,78	p = 0,17
Nausea/Vomiting	13	9	12	6	1,18	p = 0,25
Diarrhö	32	23	42	22	0,09	p = 0,47
Obstipation	14	10	28	15	1,38	p = 0,22
Appetitmangel	33	24	40	21	0,48	p = 0,38
EF	33	24	70	36	5,73	p < 0,05
CF	9	7	39	20	12,16	p < 0,001
RF	82	60	81	42	9,8	p < 0,01
SF	38	28	67	35	1,91	p = 0,16
globale Lebensqualität	58	42	77	40	0,15	p = 0,46

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich zeigten Frauen eine signifikant geringere Lebensqualität in den Bereichen körperliche Belastbarkeit, Fatigue, emotionale Verfassung und kognitive Leistung. Männer litten signifikant mehr unter einer beeinträchtigten Rollenfunktion. Die Rollenbildfunktion der Frauen war ebenfalls deutlich reduziert, wenn auch nicht so häufig wie bei den Männern. Nichtsdestotrotz unterschied sich die Einschätzung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität insgesamt nicht bedeutsam, wengleich sich auch hier die Frauen tendenziell schlechter einschätzten. Abbildung 4 stellt dar, welcher prozentuale Anteil der Männer und Frauen Funktionseinbußen oder Beschwerden zumindest mäßiger Art in den jeweiligen Fragenkomplexen angab.

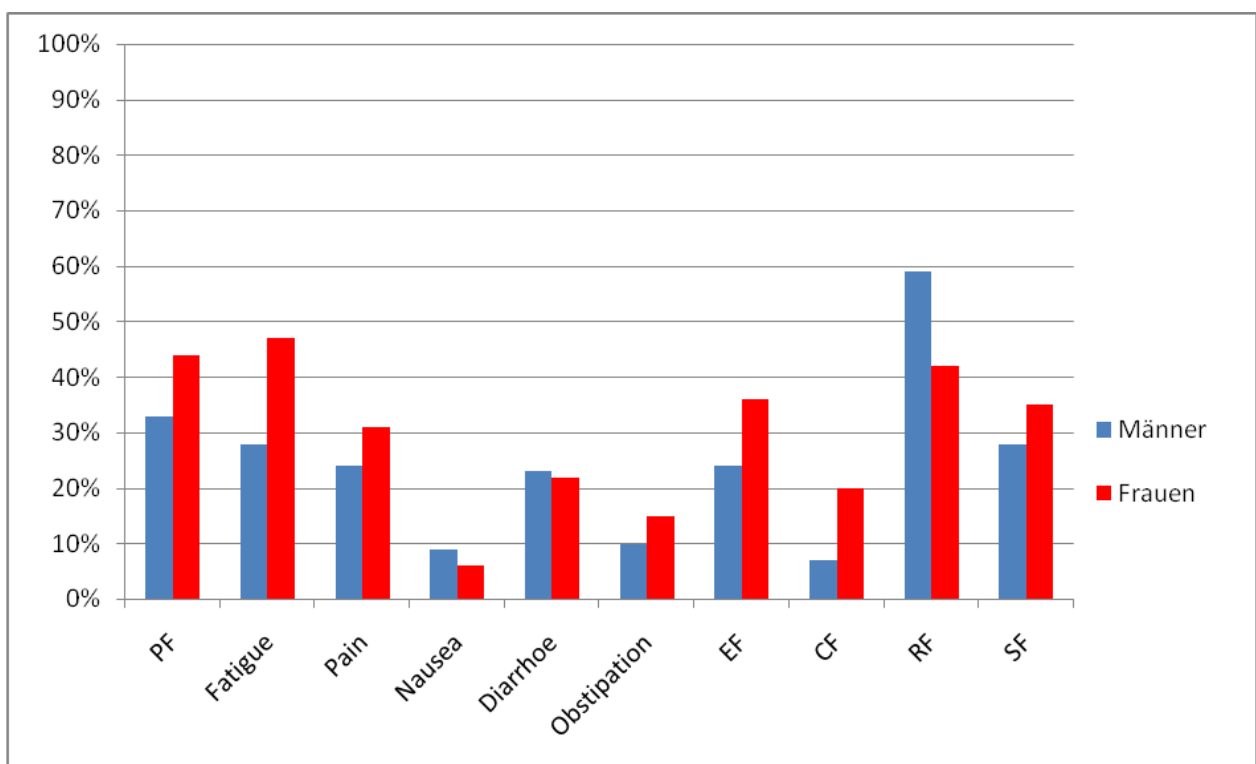


Abb. 4: Angabe der Beschwerdehäufigkeit bei Männern und Frauen in %, y-Achse: Prozentsatz der Fragebögen von Männern bzw. Frauen, in denen zumindest mäßige Beschwerden geäußert wurden. PF = Physical Function, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF= Role Function, SF = Social Function.

In den international gesammelten Daten der EORTC von insgesamt über 23000 Tumorpatienten zeigten sich als größte Schwierigkeiten der männlichen Patienten neben der körperlichen Belastbarkeit ebenfalls Probleme der Erfüllung der Rollenfunktion (wenn auch in geringerem Ausmaß als bei den Hyperthermiepatienten) und Fatigue. Genauso beklagten die weiblichen Patientinnen vornehmlich eine Reduktion der körperlichen Belastbarkeit, Erfüllung der Rollenfunktion und Fatigue. Schmerzen wurden wiederum von Frauen häufiger genannt.

Die beiden Fragen zum globalen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität insgesamt wurden in den Referenzwerten der EORTC von männlichen Patienten und weiblichen Patientinnen gleich bewertet (40).

Tabelle 13: Auswahl der dichotomisierten Ergebnisse der EORTC von Tumorpatienten, Vergleich der Werte von männlichen Patienten und weiblichen Patientinnen. Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %, bei Gesundheitszustand und Lebensqualität Angabe des medianen Punktwerts. Es wird eine Spanne angegeben, da die Einzelfragenergebnisse der EORTC nicht zu einem Gesamtwert für den Komplex zusammengezogen wurden. PF = Physical Function, RF = Role Function, Gz = Gesundheitszustand insgesamt, Lq = Lebensqualität insgesamt.

%	PF	RF	Fatigue	Pain	Gz	Lq
Männer	3 - 32	23 -25	25 - 29	19 - 24	5	5
Frauen	3 - 39	28 - 32	27 - 35	22 - 27	5	5

3.4 Lebensqualität in Abhängigkeit von der Tumordiagnose

Es wurde von der Vermutung ausgegangen, dass alle Patienten aufgrund ihrer tumorbedingt generell limitierten physischen Reserven in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind, wobei spezielle Abhängigkeiten von der Diagnose bestehen. Beispielhaft wurden die Sarkompatienten mit den Patienten mit kolorektalen Karzinomen verglichen.

Insgesamt 13 Patienten mit Sarkomen unterschiedlicher Lokalisationen wurden behandelt und machten Angaben bezüglich ihrer Lebensqualität. Der Altersdurchschnitt dieser Gruppe lag bei 50 Jahren (min. 22, max. 67 Jahre). 38 ausgefüllte Fragebögen lagen vor, das Alter gewichtet nach Anzahl der Fragebögen war $\bar{x} = 51,5 \pm 18,9$ Jahre. Dabei fiel auf, dass die Therapiezahlen der Sarkompatienten niedriger sind im Vergleich zu anderen Patienten, im Schnitt wurden drei Behandlungen pro Patient durchgeführt. Der durchschnittliche Therapiezeitraum mit Hyperthermie betrug 1 Monat, längstens 3 Monate.

Der Altersdurchschnitt der Patienten mit kolorektalen Karzinomen lag bei 56 Jahren (min. 35, max. 68 Jahren). 36 Fragebögen lagen aus dieser Gruppe vor, im Durchschnitt pro Patient vier Fragebögen. Das Durchschnittsalter gewichtet nach Anzahl der Fragebögen war $52,5 \pm 12,8$ Jahre. Der durchschnittliche Behandlungszeitraum betrug 2 Monate, im längsten Fall 5 Monate.

Im Ganzen waren die Angaben der Patienten mit Sarkomen auffallend schlecht, die Patienten mit kolorektalen Karzinomen gaben dagegen eine gute Lebensqualität an. Die Beschwerdebhäufigkeiten bei Patienten mit Sarkomen und mit kolorektalen Karzinomen im Vergleich zeigt die folgende Tabelle 14.

Tabelle 14: absolute Häufigkeiten der Angabe von Beschwerden/Funktionseinschränkungen in allen Fragebögen von Patienten mit Sarkomen bzw. kolorektalen Karzinomen, Ergebnisse der Chi²-Homogenitätstests und Angabe der Signifikanz bei $p \leq 0,05$; n = Anzahl der Fragebögen, PF = Physical Function, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF = Role Function, SF = Social Function.

	Patienten mit Sarkomen (n = 38)	in %	Patienten mit kolorektalen Karzinomen (n = 36)	in %	Chi² (X²)	Signifikanzniveau
PF	23	61	4	11	19,48	p < 0,001
Fatigue	20	53	3	8	16,94	p < 0,001
Pain	14	37	7	19	2,75	p = 0,1
Nausea/Vomiting	5	13	0	0	5,08	p < 0,05
Diarrhö	4	11	2	6	0,61	p = 0,35
Obstipation	10	26	0	0	10,95	p < 0,001
Appetitmangel	14	37	1	3	13,27	p < 0,001
EF	13	34	0	0	14,94	p < 0,001
CF	9	24	1	3	6,91	p < 0,01
RF	18	47	2	6	16,39	p < 0,001
SF	20	53	4	11	14,54	p < 0,001
globale Lebensqualität	30	79	9	25	22,58	p < 0,001

Lebensqualität der Patienten mit Sarkomen

Im Vergleich zu den Patienten mit kolorektalen Karzinomen zeigten Sarkompatienten in allen Dimensionen außer in den Fragen zu Schmerzen und Diarrhö eine signifikant schlechtere Lebensqualität. Die häufigsten Probleme der Sarkompatienten bestanden im Bereich der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltag, im Bereich Fatigue und in der sozialen Funktion. Auch die Erfüllung der Rollenfunktion der Sarkompatienten war stark beeinträchtigt. Entsprechend gaben die Sarkompatienten beim Gesundheitszustand und der Lebensqualität insgesamt deutliche Einbußen an. Abbildung 5 zeigt die Beschwerdehäufigkeit bei Sarkompatienten und Patienten mit kolorektalen Karzinomen in Prozent.

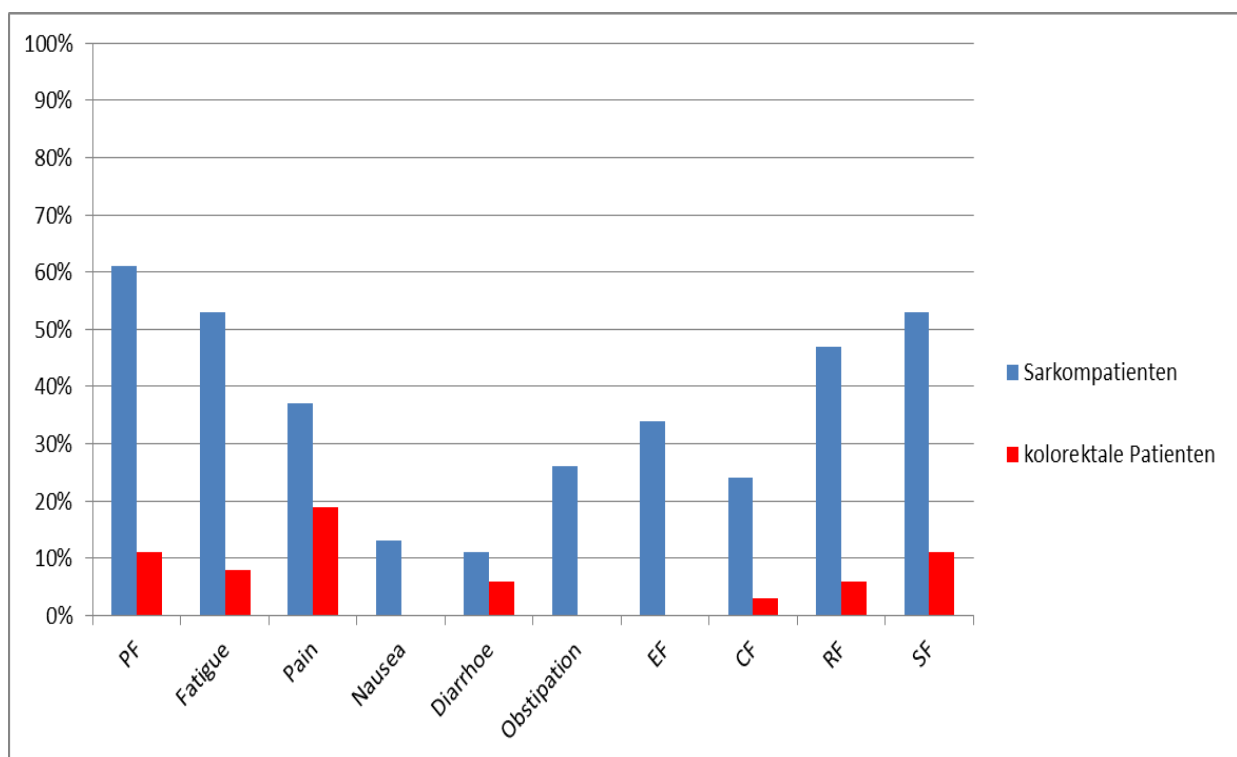


Abb. 5: Angabe der Beschwerdehäufigkeit bei Sarkompatienten und Patienten mit kolorektalen Karzinomen in %; y-Achse: Prozentsatz der Fragebögen, in denen zumindest mäßige Beschwerden geäußert wurden. PF = Physical Function, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF = Role Function, SF = Social Function.

Lebensqualität der Patienten mit kolorektalen Karzinomen

Die Patienten mit kolorektalen Karzinomen zeigten eine gute körperliche Belastbarkeit, nur in vier Fragebögen wurde über Einschränkungen berichtet. Sie litten auch weniger unter Fatigue als Patienten mit anderen Diagnosen. Die Patienten mit kolorektalen Karzinomen fühlten sich von allen erfragten Beschwerden am meisten durch Schmerzen beeinträchtigt, dennoch war der

Anteil an Patienten mit Schmerzen geringer als bei Sarkompatienten. Gastrointestinale Beschwerden und emotionale oder kognitive Schwierigkeiten hatten für die Patienten mit kolorektalen Karzinomen keine große Bedeutung.

Die Referenzdaten der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zeigen für Patienten mit rezidierten oder metastasierten kolorektalen Karzinomen häufigere Funktionseinschränkungen und stärkere Beschwerden als bei den untersuchten Patienten der Teilkörperhyperthermie (40). Entsprechende Referenzdaten der EORTC zu Sarkompatienten wurden nicht gesondert veröffentlicht.

Tabelle 15: Beschwerdehäufigkeiten bei Patienten mit rezidierten/metastasierten kolorektalen Karzinomen, EORTC-Daten und Teilkörperhyperthermiepatienten (TKHT) im Vergleich, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %. Es wird eine Spanne angegeben, da die Einzelfragenergebnisse der EORTC nicht zu einem Gesamtwert für den Komplex zusammengezogen wurden. PF = Physical Function, FA = Fatigue, OB = Obstipation, EF = Emotional Function, CF = Cognitive Function, RF = Role Function, SF = Social Function

%	PF	FA	Pain	Nausea	Diarrhö	OB	EF	CF	RF	SF
EORTC	0-47	29-35	18-20	4-11	11	12	13-29	10-12	32	17-26
TKHT	11	8	19	0	6	0	0	3	6	11

4 Diskussion

In der Literatur existieren neben Daten zum Verlauf von neoplastischen Erkrankungen unter verschiedenen onkologischen Therapien auch Untersuchungen zur Lebensqualität von Krebspatienten. In diesem Rahmen ergänzt die vorliegende Arbeit das existierende Schriftgut um Erkenntnisse über die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten in der Teilkörperhyperthermiebehandlung.

Der verwendete Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein spezielles Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten jedweder Art. Er wurde allerdings nicht spezifisch zum Einsatz auch in der Palliativsituation entwickelt und die Angemessenheit seiner Verwendung wurde daher in der Vergangenheit in Frage gestellt (41;42). Überdies ignorieren Fragebögen zur Evaluation der Lebensqualität häufig die speziellen Bedürfnisse älterer Patienten über 65 Jahre (43). Es konnten mit dem verwendeten Fragebogen nur subjektive Daten, aber keine Informationen von betreuenden Personen oder zur sozialen Einbettung der Patienten erhoben werden.

Sollten mögliche negative Entwicklungen der Lebensqualität in den Testergebnissen nicht zum Ausdruck kommen, so könnte dies theoretisch an einer schlechten Sensitivität des EORTC-Fragebogens liegen. Die Beobachtung und Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustands durch die Patienten könnte sich zudem im Verlauf der Erkrankung und Therapie verändert („response shift“) und somit falsch positiven Einfluss auf die Antworten genommen haben (39). Gleichwohl ist der Fragebogen sorgfältig entwickelt, vielfach geprüft und seine Validität, Reliabilität und Sensitivität gegenüber auftretenden Veränderungen bei Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien etabliert (44).

Eine Bias bezüglich der Patientenselektion ist ebenfalls nicht auszuschließen, obwohl alle Patienten, die eine Teilkörperhyperthermie erhielten und Fragebögen ausfüllten, berücksichtigt wurden. Denn zunächst verschaffte sich ein Großteil der behandelten Patienten selbst Zugang zur Hyperthermiebehandlung, indem sie beispielsweise erst über selbständige Internetrecherchen auf die Therapiemöglichkeit aufmerksam wurden. Darüber hinaus konnten Fragebögen nur von Patienten akquiriert werden, die eine entsprechende Compliance aufwiesen. Ob sich diese engagierte Grundhaltung über die Therapie hinaus auch auf andere lebensqualitätsrelevante Aspekte erstreckt, lässt sich nur schwer prüfen.

Kritisch anzumerken ist, dass alle ausgefüllten Fragebögen nur den Zeitraum erfassen konnten, in dem die Patienten die Therapie durchführten. Nicht in jedem Fall wurde ein für Patienten und

Therapeuten zufriedenstellender Verlauf erzielt und aufgrund eines dann möglichen Abbruchs der Therapie war auch keine Datensammlung in diesem Rahmen mehr möglich. Es lagen jedoch ausreichend Fragebögen auch über längere Verläufe (max. 26 Monate) vor, die eine stabile Lebensqualität aufzeigten. Hier wäre eine weiterführende Untersuchung interessant, die herausarbeitet, welche Gründe vordringlich zur Beendigung der Therapie führten, wenn dies auf Wunsch des Patienten erfolgte.

4.1 Lebensqualität des Patientenkollektivs

Die Durchführung der Hyperthermiebehandlung zur kurativen oder palliativen Tumorbehandlung bedeutet für die betroffenen Patienten in ihrer Durchführung eine zusätzliche organisatorische Belastung und birgt wie jede medizinische Maßnahme ein Risiko unerwünschter Wirkungen.

Die Ergebnisse zeigen eine gute Lebensqualität der Patienten im Rahmen der Hyperthermiebehandlung. Die Patienten fühlten sich weder durch den Ablauf der Therapie selbst noch durch spezielle Nebenwirkungen stark beeinträchtigt. Beschwerden wurden in den Fragekomplexen bezüglich der körperlichen Belastbarkeit, Fatigue, Erfüllung der Rollenfunktion und zum Sozialleben geäußert (Abb. 2, Tabelle 6, S. 26). Dennoch zeigten sich gute Ergebnisse für die körperliche Belastbarkeit (Fragen 1 – 5), berücksichtigt man, dass das untersuchte Patientenkollektiv charakterisiert ist durch zumindest Rezidivtumoren bzw. eine bereits erfolgte Metastasierung oder Peritonealkarzinose. Ähnlich zeigt eine aktuelle Studie von Johnson bei fortgeschrittenen Tumorpatienten jedweder Therapie die gravierendsten Probleme in den Bereichen Fatigue, Erfüllung der Rollenfunktion und Schmerzen (45).

Referenzdaten der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zeigen bei Patienten mit rezidivierten oder metastasierten malignen Erkrankungen eine besonders starke negative Korrelation zwischen einer Fatiguesymptomatik und einer guten Rollenfunktion. Selbstverständlich lässt sich nicht sicherstellen, dass die von der EORTC gesammelten Daten von einem Patientenkollektiv stammen, das strukturell in allen Aspekten den analysierten Hyperthermiepatienten gleicht. Grundsätzlich ist aber zu beachten, dass es sich bei den EORTC-Daten ausschließlich um Baselinewerte vor Therapiebeginn handelt (40).

Alle Patienten, die Unterstützung bei den Mahlzeiten und der Körperhygiene benötigten, waren älter als 60 Jahre. Dabei kann aus den erhobenen Daten nicht abgeleitet werden, ob diese

Einschränkung in den täglichen Verrichtungen durch die Tumorerkrankung selbst, als Therapiebegleiterscheinung oder eine in dieser Altersgruppe mit höherer Wahrscheinlichkeit auftretende Komorbidität hervorgerufen wurde. Allgemeine körperliche Schwäche, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krankheiten des Bewegungsapparates treten altersbedingt vermehrt auf und könnten theoretisch ebenfalls zu einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit geführt haben. Andererseits ergab eine Untersuchung bei Patienten, die bei kolorektalen Karzinomen mit kurativem Ansatz operiert wurden, sechs Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus gerade bei den jüngeren Patienten unter 65 Jahren eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität (46). Andere erfragte Symptome wie z.B. Appetitmangel, Verstopfung oder eine verminderte Gedächtnisleistung treten ebenfalls häufig auf, ohne auf eine Tumorerkrankung zurückführbar zu sein.

Die Patienten empfinden außerdem auch bei weniger gravierenden körperlichen Funktionseinschränkungen („Physical Function“, Fatigue, „Pain“) eine relevante Beeinträchtigung im Bereich ihrer sozialen Beziehungen und Freizeitbeschäftigungen („Role Function“, „Social Function“). Dies legt nahe, dass - bei gegebener medizinischer Möglichkeit – die ambulante Behandlung mit erhaltener Integration in das gewohnte soziale Umfeld eine bedeutsame Rolle spielt, um dem Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu gestatten.

Unerwünschte Wirkungen der Hyperthermiebehandlung können selten in der Verbrennung der Haut oder in der Entstehung von tiefergelegenen „Hot spots“ bestehen. Diese möglichen Nebenwirkungen würden den Patienten Schmerzen verursachen. In 28% der Fragebögen wurde über Schmerzen berichtet, dabei ist aber zu berücksichtigen, dass nicht nach der Art oder Lokalisation der Schmerzen gefragt wurde, also die genannten Schmerzen sowohl Hyperthermie- oder Tumorerkrankung-assoziiert, aber auch Chemotherapie-induziert oder gänzlich anderer Genese sein könnten. Ebenso zeigte die Untersuchung von Butler 2004 bei Ovarialkarzinompatientinnen je nach eingesetzter Chemotherapie gastrointestinale Schmerzen in 10 – 15% und Cephalgien in 15 – 21% (47). Die Prüfung der Therapiedokumentationen ergab bei keinem Patienten „Hot spots“.

Die Angabe von Schmerzen wurde bei den unterschiedlichsten Diagnosen gefunden, häufig aber beim Sarkom, Pankreaskarzinom und Ovarialkarzinom. Unweigerlich stellt die Analgesie einen wesentlichen Aspekt der onkologischen Behandlung dar. Der Fragebogen erfasst nicht den Einsatz von Analgetika. Die Ergebnisse deuten aber auf eine zumindest bei gut zwei Drittel der Patienten erfolgreiche analgetische Therapie hin und auf ein nur geringes Risiko der möglichen Entstehung von schmerzhaften Verbrennungen und „Hot Spots“. Dennoch wäre grundsätzlich

eine, so möglich, optimierte analgetische Therapie wünschenswert zur Steigerung der Lebensqualität. Vergleichsweise zeigte eine schwedische Untersuchung, dass über 50% der untersuchten Krebspatienten in den letzten drei Monaten vor dem Versterben unter starken Schmerzen litten (48).

Juffermans untersuchte Patienten mit vorbestrahlten Rektumkarzinomrezidiven. Alle Patienten hatten anfänglich Schmerzen, teilweise durch Nervenkompressionen verursachte starke Schmerzen trotz Morphinmedikation. Bei 73% der Patienten konnte durch Hyperthermie in Kombination mit Bestrahlung vollständige Schmerzfreiheit oder eine anhaltende gute Schmerzreduktion erzielt werden (49).

Laut Montazeri stellt der Appetitverlust bei Tumorpatienten einen wichtigen prognostischen Indikator dar (4). In 22% der Fragebögen wurde über Appetitverlust berichtet. Die EORTC-Daten von Patienten mit rezidivierten oder metastasierten Karzinomen zeigen ebenfalls Appetitmangel bei 25% (40).

Bemerkenswert ist, dass in einem Anteil von 17% der Fragebögen finanzielle Probleme im Rahmen der Erkrankung auftreten. Der Fragebogen fragt differenziert nach finanziellen Schwierigkeiten, deren Ursache im körperlichen Zustand oder der medizinischen Behandlung zu suchen ist. Gerade deswegen könnte dieser Aspekt durch eine angemessene soziale Absicherung weniger problematisch sein. 14% der von der EORTC gesammelten Antworten zeigten ebenfalls finanzielle Schwierigkeiten an, dabei stammten die international befragten Patienten zu einem großen Anteil (48%) aus den Niederlanden, Deutschland, Norwegen und Großbritannien.

Es überrascht nicht, dass in allen Bereichen die Tumorpatienten schlechter als die internationale Normalbevölkerung abschneiden. Dennoch treten die erfragten Beschwerden und Funktionsbeeinträchtigungen zu einem Anteil von ca. einem Fünftel auch in der Normalbevölkerung auf. Die globalen Fragen wurden auch von der Normalbevölkerung nicht mit 7 Punkten = „ausgezeichnet“ bewertet, sondern mit 6 Punkten im Vergleich zu 5 Punkten bei Hyperthermiepatienten.

Bei den insgesamt positiven Angaben der Patienten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt sich aufgrund der subjektiv erhobenen Daten die generelle Frage nach der Objektivität der Antworten. Herrschbach beschrieb das sogenannte Zufriedenheitsparadox als den Tatbestand, dass erkrankte Personen ihre Lebenszufriedenheit und –qualität unerwartet gut bewerten (50).

Andererseits sind einige Fragen des EORTC-Fragebogens so spezifisch gestellt, beispielsweise die Differenzierung im Komplex „Physical Function“ von Schwierigkeiten bei einem längeren Spaziergang und einer kürzeren Strecke, dass davon ausgegangen werden kann, dass das beschriebene Phänomen die Ergebnisse nicht übermäßig verfälscht. Die subjektive Wahrnehmung der eigenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität scheint gefärbt durch die Erwartungshaltung des Patienten an sich selbst einerseits genauso wie andererseits durch die Ansprüche, die der Patient den Therapeuten und dem erwarteten Therapieerfolg entgegenbringt. Dies könnte erklären, weshalb Männer in Bezug auf ihre Rollenfunktion, jüngere Menschen oder auch Sarkompatienten mit kurativem Therapieansatz ihre Lebensqualität – über objektiv bestehende Einschränkungen hinaus – tendenziell negativ bewerten.

Besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem Gesundheitszustand des Patienten und seiner Vorstellung eines erfolgreichen Therapieergebnisses, so könnte die erlebte Lebensqualität gerade durch dieses Auseinanderklaffen seiner Erwartung vom tatsächlichen Zustand zusätzlich negativ gefärbt sein. Dies wiederum unterstreicht den großen Stellenwert der Untersuchung der Lebensqualität besonders für die Palliativsituation, denn die dabei gewonnenen Erkenntnisse helfen sowohl dem Patienten als auch dem aufklärenden Therapeuten bei einer realistischen Einschätzung der zu erwartenden Therapieergebnisse, was wiederum den Patienten in seiner Krankheitsakzeptanz und Lebensqualitätswahrnehmung wirkungsvoll unterstützt. Weitergehend von Interesse wäre eine Untersuchung der Lebensqualität bei zuvor festgelegten Responseparametern, mit dem Ziel zu ermitteln, ob Patienten, die auf die Therapie ansprechen, ihre Lebensqualität losgelöst von objektiven Parametern positiver einschätzen als Patienten, bei denen die Therapie versagt. Retrospektiv war in dieser Untersuchung bei vorwiegend palliativ behandelten Patienten ein solcher Zusammenhang nicht sinnvoll zu prüfen, da die Responsekriterien wie beispielsweise Überlebenszeitverlängerung oder Schmerzreduktion weder präzise genug noch einheitlich zu ermitteln waren.

4.2 Verlauf der Lebensqualität

Eine Verschlechterung der Lebensqualität im Therapieverlauf wäre aufgrund der fortgeschrittenen Tumorstadien und auch verursacht durch die begleitende Chemotherapie/Radiatio plausibel. Unter Berücksichtigung dessen sind die auf dem Niveau geringer Beeinträchtigungen stabilen Ergebnisse durchaus positiv.

Die Werte der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität im Verlauf der chemotherapiebegleitenden Teilkörperhyperthermie verschlechterten sich weder im Bereich der globalen Fragen noch in den einzelnen Fragenkomplexen zu den physischen Befähigungen und zu psychischen und sozialen Auswirkungen der Erkrankung und Therapie. Die Verlaufskurven (Abb. 3, S. 31) zeigen eine im Mittel konstant empfundene Lebensqualität. Tabelle 11 (Seite 30) zeigt, dass die Patienten im Verlauf der Zeit keine zunehmende Einschränkung ihrer Lebensqualität empfanden. Hierfür gibt es drei denkbare Erklärungen:

Die Hyperthermie beeinflusst durch den wirkungsverstärkenden Synergismus mit der Chemotherapie/Radiatio den Krankheitsverlauf günstig, somit werden tumorbedingte Lebensqualitätseinschränkungen aufgehalten. Hierzu sind im Folgenden einige Ergebnisse aus Phase-II- und -III-Studien aufgeführt. Die Hyperthermiebehandlung belastet die Patienten trotz potentieller Nebenwirkungen und organisatorischem Aufwand gering, und die Anwendung der Hyperthermie führt zu einem eigenständigen palliativen Effekt, der Beschwerden der Tumorerkrankung reduziert. Allerdings könnte die Hyperthermie auch einen Selektionsfaktor darstellen. Nicht zuletzt muss ein möglicher Placebo-Effekt in Rechnung gestellt werden.

So zeigte beispielsweise eine japanische Phase-II-Studie schon 1990 bei fortgeschrittenen Magen- und Pankreaskarzinomen bei Kombination von Chemotherapie mit Hyperthermie nicht nur eine Remissionsrate von 39% bzw. 36%, sondern auch eine deutliche Besserung der tumorbedingten Symptomatik wie z.B. Übelkeit und Erbrechen bei zwei Drittel der Patienten (51). Dagegen wurde beispielsweise bei griechischen Krebspatienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen ein signifikanter Anstieg der Fatiguesymptomatik und eine ernsthafte emotionale Beeinträchtigung zu Beginn und zum Ende der alleinigen Chemotherapie beobachtet (52). Eine weitere Studie mit Patienten, die aufgrund von Rektumkarzinomen operiert wurden, erbrachte einen Anstieg der Fatigue-Symptomatik insbesondere bei den Frauen zum Zeitpunkt der postoperativen Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Patienten über 70 Jahre litten unter der beeinträchtigten körperlichen Leistungsfähigkeit und unter Fatigue auch noch zwölf Monate postoperativ (53;54).

4.3 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei den untersuchten Hyperthermiepatienten wiesen weibliche Patientinnen eine stärkere Beeinträchtigung der körperlichen Belastbarkeit, der emotionalen Verfassung, kognitiven Leistung und vermehrt Fatigue auf als Männer (Tabelle 12, Seite 33, Abb. 4, Seite 34). Frauen berichteten zudem häufiger als Männer über Schmerzen (nicht signifikant). Hier zeigt sich möglicherweise ein erhöhter therapeutischer Interventionsbedarf.

Ein Anteil von 59% der männlichen Patienten fühlte sich in der Ausübung der Rollenfunktion problematisch eingeschränkt. Die Rollenbildfunktion litt dabei deutlich häufiger als die erfragte physische Funktionsfähigkeit (33%). Möglicherweise sehen Männer durch die Erkrankung ihre klassische Rolle als Ernährer in Gefahr oder leiden stärker unter physischen Einschränkungen als Frauen. Da die Fragen zur Rollenbildfunktion sich auf die Arbeit, tagtägliche Beschäftigungen und Hobbys beziehen, ist es denkbar, dass diese Tätigkeiten bei den Männern grundsätzlich eher körperlich anstrengenderer Art sind, so dass Einschränkungen in diesem Bereich sich im Fragenkomplex zur körperlichen Belastbarkeit zwar noch nicht niederschlagen, dennoch aber eine körperlich fordernde Berufsausübung oder sportliche Aktivitäten, die evtl. von den Patientinnen in dieser Form seltener ausgeübt werden, im Rahmen der Erkrankung unmöglich machen. Umgekehrt könnte aber auch die tatsächliche physische Leistungseinschränkung der Männer gravierender sein, als sie es sich selbst und anderen beim Ausfüllen des Fragebogens eingestehen möchten.

Diese Ergebnisse lassen jedoch keineswegs darauf schließen, dass die Frauen schlechter therapiert wären, auch in einer Untersuchung der deutschen Normalbevölkerung wurden von Männern bessere Funktionswerte angegeben als von Frauen, insbesondere für die emotionale Verfassung. Frauen der Normalbevölkerung gaben hier ebenfalls mehr körperliche Symptome einschließlich Schmerzen an. Ebenso wurden der globale Gesundheitszustand und die globale Lebensqualität von den Männern positiver eingeschätzt. Eine geschlechtsabhängige Abweichung im Empfinden der Rollenfunktion fand sich dagegen nicht (55). Ebenso zeigte eine niederländische Studie unter Verwendung des EORTC QLQ-C30 in der Befragung der Normalbevölkerung bei Männern tendenziell eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität als bei Frauen (56). Eine Untersuchung der deutschen Normalbevölkerung unter Verwendung des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) zeigte wiederum höhere Fatigue-Werte für Frauen als für Männer (57).

Die EORTC-Referenzdaten zeigen darüber hinaus eine im Vergleich zu den Männern mit dem Alter zunehmende schlechtere Rollenfunktion und größere Schmerzproblematik, wie auch einen

zunehmenden Appetitverlust der Frauen. Gleichfalls nimmt die Fatiguesymptomatik mit dem Alter besonders bei weiblichen Patientinnen zu (40).

Schmidt fand 2005 bei aufgrund eines Rektumkarzinoms operierten Frauen eine signifikant schlechtere Einschätzung des globalen Gesundheitszustands und ihrer körperlichen Belastbarkeit im Vergleich zu den untersuchten Männern, und auch im Bereich Fatigue zeigten die Frauen mehr Beschwerden (53).

Unsere Untersuchung bestätigt die tendenziell bessere Lebensqualität der Männer, die offenbar nicht mit der Hyperthermie in Zusammenhang steht. Das schlechtere Abschneiden der Patientinnen wurde auch in anderen Lebensqualitätsuntersuchungen nachgewiesen.

4.4 Lebensqualität in Abhängigkeit von der Tumordiagnose

Die Ergebnisse zeigen für die Sarkompatienten eine massiv eingeschränkte Lebensqualität im Gegensatz zu den Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Selbst gastrointestinale Beschwerden traten seltener bei den Patienten der kolorektalen Gruppe auf (siehe Tabelle 14, Seite 36, Abb. 5, Seite 37).

Die Vermutung liegt nahe, dass die guten Ergebnisse der Patienten mit kolorektalen Karzinomen in den Bereichen Rollenfunktion, Sozialleben und emotionale Verfassung nicht durch die Art der Diagnose zu begründen sind, sondern sekundär durch eine relativ gut erhaltene physische Leistungsfähigkeit.

Bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen führten Hyperthermie und neoadjuvante Chemotherapie in einer Phase-II-Studie des Klinikums Grosshadern zu Extremitätenerhalt in 79% der Fälle und einem verbesserten lokal tumorfreien Überleben im Vergleich zur Gruppe ohne Hyperthermie (58). Issels et al. zeigten 2010 in einer ersten Phase-III-Studie einen erhöhten Nutzen der Chemotherapie in der Kombination mit einer regionalen Hyperthermiebehandlung (59).

Eine portugiesische Studie mit Sarkompatienten unter Radiotherapie zeigte aber eine schlechte Lebensqualität bei einem großen Anteil von Patienten, zudem aber bei über 20% der Patienten eine zunehmende Verschlechterung der Lebensqualität im Verlauf (60).

Der Vergleich mit den EORTC-Werten in Tabelle 15 (Seite 38) zeigt für Patienten mit rezidivierten oder metastasierten kolorektalen Karzinomen ein außerordentlich gutes Abschneiden der Teilkörperhyperthermie-Patienten (40). Dabei ist aber wiederum zu bedenken, dass es sich bei den Daten der EORTC ausschließlich um Baselinebefragungen vor Therapiebeginn handelt. Die kleine Stichprobe der Teilkörperhyperthermiepatienten kann zudem nicht als repräsentativ gelten. Nichtsdestotrotz ergänzen die hier vorgelegten guten Lebensqualitätswerte die in internationalen Vergleichsstudien für die Hyperthermiebehandlung gezeigten Vorteile in der Tumorbekämpfung. In der Datensammlung der EORTC liegt keine gesonderte Analyse der Sarkompatienten vor, vermutlich da diese nur zu einem sehr geringen Prozentsatz vertreten waren.

Schulze et al. verglichen 2006 Patienten mit Rektumkarzinomen vor und nach Radiochemotherapie und Operation mit oder ohne Hyperthermie. Es zeigte sich in beiden Gruppen eine Reduktion der Lebensqualität nach der neoadjuvanten Therapie, aber keine Unterschiede der globalen Lebensqualität zwischen Patienten mit bzw. ohne Hyperthermie. Die

Ergänzung der Hyperthermie zur Therapie mit den dabei möglicherweise auftretenden unangenehmen Begleiterscheinungen hatte keinen negativen Effekt auf die Lebensqualität (61). Grumann untersuchte 2001 die Lebensqualität von Rektumkarzinompatienten nach Anlage eines Descendostomas oder einer Descendorectostomie. Im Bereich der Funktionsskalen zeigte sich dabei eine (nicht signifikante) Verschlechterung 12 – 15 Monate postoperativ bei den Patienten mit Descendorectostomie für die körperliche Belastbarkeit, Erfüllung der Rollenfunktion, kognitiven Leistung und der mit einem gesonderten Fragemodul ermittelten Zukunftsperspektiven. Im Bereich der Symptomskalen waren es ebenfalls die Patienten mit Descendorectostomie, die im Verlauf ab 6 Monate postoperativ eine zunehmende Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch Fatigue, Diarrhö und Schlafstörungen empfanden (62).

Beim Vergleich der Diagnosegruppen muss berücksichtigt werden, dass die Sarkompatienten als einzige in dieser Untersuchung mit kurativem Ansatz behandelt wurden. Einerseits bedeutet dies ein tatsächlich aggressiveres Therapieschema. Andererseits sind die psychischen Komponenten, die Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung und Bewertung der Lebensqualität nehmen, verschieden von solchen Patienten, die nach längerem Krankheitsverlauf mit dem Wissen um die schlechte Prognose eine Zeit der Krankheitsakzeptanz und der Entwicklung von Copingstrategien bereits zu bewältigen hatten. Verallgemeinernd darf angenommen werden, dass somit die Sarkompatienten weniger tolerant gegenüber der Therapie sind. Sie haben sich mit der erst jüngst gestellten Diagnose auseinanderzusetzen, es handelt sich um die erste Therapie, und ihr nachvollziehbares Begehren ist die vollständige Heilung. Sie haben sich im Gegensatz zu den palliativ behandelten Patienten noch nicht mit ihrem Leiden auseinandergesetzt, und das beeinflusst möglicherweise das Ergebnis des Lebensqualitätstests. Weiterhin ist für manchen medizinischen Laien die Idee einer neoadjuvanten Therapie höchst befremdlich. Der Patient wünscht schnellstmöglich eine operative Entfernung des Tumors. Den Sinn des Hinauszögerns der Operation bis zu einem Zeitpunkt, zu dem vorangehende Behandlungen eine idealerweise extremitätenerhaltende Sarkomchirurgie erst möglich machen, muss der Arzt daher umfassend verständlich machen.

Ähnlich zeigen die von der EORTC gesammelten Daten bei den jüngeren Tumorpatienten (unter 50 Jahre) vor Therapiebeginn Verschlechterungen der emotionalen Verfassung in 18 – 34%, bei den Patienten ab 70 Jahren aber nur in 12 – 26% der Antworten auf die Fragen nach emotionaler Anspannung, Sorgen, Reizbarkeit und Niedergeschlagenheit (40). Es darf vermutet werden, dass dem ein analoger Mechanismus zugrunde liegt: Ein junger Mensch beansprucht für sich

Gesundheit und Leistungsfähigkeit. Ein älterer Mensch hat durch vorangehende Krankheitserfahrungen seine diesbezügliche Einstellung bereits relativieren müssen und befindet sich in einer Lebensphase, in denen einige Fragestellungen, die jüngeren größte Sorge bereiten, sich weniger gravierend darstellen.

In den Niederlanden wurde die Lebensqualität von Patienten untersucht, die aufgrund kolorektaler Lebermetastasen zur Möglichkeit der Laparotomie evaluiert werden sollten. Die operable Patientengruppe zeigte zunächst perioperativ einen Einbruch der Lebensqualität und eine Erholung drei Monate postoperativ. Die Patienten, die sich in der Laparotomie als inoperabel herausstellten, erlebten einen Abfall der Lebensqualität, aber ohne spätere Verbesserung. Sie hatten die Operation an sich, die Enttäuschung über die Unmöglichkeit der chirurgischen Hilfe und das fortgeschrittene Tumorstadium zu verkraften. Eine dritte Gruppe allerdings, die aufgrund der bekannt inoperablen Ausgangssituation gar keinen Laparotomieversuch erfuhr, empfand keine Verschlechterung der Lebensqualität (63). Vorsichtig lässt sich somit anmerken, dass ein operatives Vorgehen gut gerechtfertigt sein sollte. Bei den beobachteten zum Teil persistierenden Lebensqualitätseinbußen nach Laparotomie ist die Etablierung schonenderer Verfahren zur Behandlung von Lebermetastasen umso interessanter.

Im Vergleich der Thermoradiotherapie gegen die alleinige Strahlentherapie lokal fortgeschrittener Mammakarzinome oder -rezidive zeigte sich eine höhere Rate kompletter Remissionen und ein verlängertes rezidivfreies Überleben, allerdings kein Vorteil im Gesamtüberleben (64). Die veränderte Wahrnehmung der Kombinationstherapie bei einem kurativen Ansatz würde vermutlich auch für eine Primärtherapie beim Zervixkarzinom gelten (hypertherme Radiotherapie bzw. Radio-Chemotherapie). Hier liegen Daten über einen Verstärkungseffekt der Hyperthermie vor (8;11;24;25;65). In unserer Untersuchung waren diese Patientinnen nur in geringer Zahl eingeschlossen.

5 Zusammenfassung

Zur Evaluation der Behandlungsergebnisse durch onkologische Therapien einschließlich der Hyperthermie werden in wissenschaftlichen Studien Endpunkte wie die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben definiert. Für den Patienten ist jedoch außer der statistisch zu erwartenden Lebenszeitverlängerung entscheidend, wie sich sein physisches, psychisches und soziales Wohlbefinden in dieser Zeit gestalten kann. So wäre es ideal, wenn ein onkologischer Patient auch bei einer mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht vollständig zu überwindenden Erkrankung ein in diesen Aspekten möglichst gering beeinträchtigtes Leben führen könnte. Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war daher, auf der Grundlage des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität fortgeschritten erkrankter Tumorpatienten im Verlauf der Kombinationstherapie aus Teilkörperhyperthermie und Chemotherapie zu beschreiben und geschlechts- und diagnoseabhängige Besonderheiten herauszuarbeiten. Die Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist dabei ein relevantes psychologisches Konstrukt aus der Perspektive des Individuums.

Hyperthermie wird im Rahmen der multimodalen Therapie in Kombination mit der Radio- bzw. Chemotherapie angewendet. Das Verfahren verstärkt die Wirksamkeit von Chemotherapie und Radiotherapie und hat neben einer direkten zytotoxischen Wirkung physiologische, immunstimulierende und molekularbiologische Effekte, die aus Studien an Zellkulturen und Experimentaltumoren bekannt sind. Die synergistische Wirkung von Hyperthermie und Zytostatika stellt die Basis für entsprechende kombinierte onkologische Therapiestrategien dar. Die Hyperthermie wird zurzeit vor allem bei neoplastischen Erkrankungen eingesetzt, die sich behandlungsresistent zeigen, primär inoperabel sind oder bei Rezidiven auch nach bereits erfolgter Bestrahlung.

Die Teilkörperhyperthermie ist eine neu entwickelte Anwendungsform einer MR-überwachten Hyperthermie zur selektiven Überwärmung definierter Teilkörperbereiche und eignet sich daher auch für größere und disseminierte Tumoren. Durch die Integration des Hyperthermiegeräts in ein MRT als Hybridsystem ergibt sich für die Therapie in tief liegenden Geweben die Möglichkeit der simultanen Bildgebung, also der nicht-invasiven dreidimensionalen Thermografie und bildgebenden Therapieüberwachung während der Hyperthermie.

Von August 2007 bis März 2010 wurden an der Charité Klinik für Strahlenheilkunde am Campus Berlin Buch 68 Patienten mit einer Teilkörperhyperthermie in Ergänzung zu ihrer

Chemotherapie/Strahlenchemotherapie behandelt und gebeten, ihre Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 einzuschätzen.

Die geringsten Schwierigkeiten gaben Patienten für akute Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation oder Einschränkungen in der kognitiven Funktion an. Die größten Probleme, wenn auch nur mit mäßiger Ausprägung, bereiteten den Patienten das Fatigue-Syndrom sowie die Einschränkungen in der Rollenfunktion und sozialen Funktion. Einschränkungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigten einen vergleichsweise niedrigen Median pro Einzelfrage, aber dennoch gaben 39% der Patienten Beschwerden der Kategorie „mäßig“ oder gar „sehr“ an. Im Ganzen blieb die Lebensqualität auch bei häufig bzw. über einen längeren Zeitraum behandelten Patienten stabil. In der vorliegenden Arbeit wiesen weibliche Patientinnen eine subjektiv stärker empfundene Beeinträchtigung als Männer in den Bereichen der körperlichen Belastbarkeit, Fatigue, der emotionalen Verfassung und der kognitiven Leistung auf. Das häufigste Problem für Männer stellte die reduzierte Rollenbildfunktion dar. Beim Vergleich der Diagnosegruppen fiel auf, dass die Patienten mit Sarkomen, die eine kurativ angelegte aggressive Chemotherapie erhielten, eine besonders schlechte Lebensqualität aufwiesen, die palliativ behandelte Gruppe mit kolorektalen Karzinomen eine vergleichsweise wenig beeinträchtigte.

Um den Nutzen und den sinnvollen Einsatz von belastenden Therapien in der Onkologie zu evaluieren, darf das Augenmerk nicht allein auf Kriterien wie dem Ansprechen des Tumors, der Rezidivrate oder dem Gesamtüberleben liegen. Um zur bestmöglichen Therapieentscheidung für den schwerst Erkrankten zu gelangen, und auch um den aktuell mit der Diagnose konfrontierten Patienten angemessen beraten und aufklären zu können, ist es notwendig, sich mit den krankheits- und therapiebegleitenden physischen, psychologischen und sozialen Umständen zu befassen. In Studien ermittelte Daten über die Lebensqualität müssen in neue Therapieentscheidungen mit einfließen. Hier wären zudem weiterführende Untersuchungen interessant, die herausarbeiten, welche Gründe vordringlich zum Abbruch einer Teilkörperhyperthermiebehandlung führen. Studien mit größeren Patientengruppen wären wünschenswert. Dabei sollten idealerweise weitere Fragebögen tumorspezifische Symptome, Pflegeinformationen und Daten zur sozialen Einbettung der Patienten erheben.

6 Anhang

Literaturverzeichnis

- (1) Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 1990; 6(5):881-890.
- (2) Lindholm CE, Kjellen E, Nilsson P, Hertzman S. Microwave-induced hyperthermia and radiotherapy in human superficial tumours: clinical results with a comparative study of combined treatment versus radiotherapy alone. *Int J Hyperthermia* 1987; 3(5):393-411.
- (3) Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(1):13-24.
- (4) Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7:102.
- (5) McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J* 2006; 26:154-158.
- (6) Heckel M. Angewandte Verfahren der therapeutischen Körpertemperaturerhöhung. In: Heckel M, editor. *Ganzkörper-Hyperthermie und Fiebertherapie*. Stuttgart: Hippokrates, 1990: 31-32.
- (7) Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C, Falk MH, Kurze V, Sauer H et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37(13):1599-1608.
- (8) Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MW, Alvarez-Secord A, Berchuck A, Clarke-Pearson D et al. A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* 2003; 98(2):277-282.
- (9) Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):3079-3085.
- (10) Tilly W, Wust P, Rau B, Harder C, Gellermann J, Schlag P et al. Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumours: predictive factors and correlations. *Int J Hyperthermia* 2001; 17(2):172-188.

- (11) van der ZJ, Gonzalez GD, van Rhooen GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355(9210):1119-1125.
- (12) Bauer KD, Henle KJ. Arrhenius analysis of heat survival curves from normal and thermotolerant CHO cells. *Radiat Res* 1979; 78(2):251-263.
- (13) Kano E, Yamazaki Y, Hayashi S, Zhang SW, Kawahara K, Ohtsubo T. [Biological basis of thermochemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993; 20(5):583-590.
- (14) Roemer RB, Oleson JR, Cetas TC. Oscillatory temperature response to constant power applied to canine muscle. *Am J Physiol* 1985; 249(2 Pt 2):R153-R158.
- (15) Vaden SL, Page RL, Williams PL, Riviere JE. Effect of hyperthermia on cisplatin and carboplatin disposition in the isolated, perfused tumour and skin flap. *Int J Hyperthermia* 1994; 10(4):563-572.
- (16) Vaupel PW, Kelleher DK. Pathophysiological and vascular characteristics of tumours and their importance for hyperthermia: heterogeneity is the key issue. *Int J Hyperthermia* 2010; 26(3):211-223.
- (17) Raaphorst GP, Ng CE, Yang DP. Thermal radiosensitization and repair inhibition in human melanoma cells: a comparison of survival and DNA double strand breaks. *Int J Hyperthermia* 1999; 15(1):17-27.
- (18) Vujaskovic Z, Poulson JM, Gaskin AA, Thrall DE, Page RL, Charles HC et al. Temperature-dependent changes in physiologic parameters of spontaneous canine soft tissue sarcomas after combined radiotherapy and hyperthermia treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(1):179-185.
- (19) Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 2002; 18(6):563-575.
- (20) Multhoff G. Activation of natural killer cells by heat shock protein 70. *Int J Hyperthermia* 2002; 18(6):576-585.
- (21) Ahlers O, Hildebrandt B, Dieing A, Deja M, Bohnke T, Wust P et al. Stress induced changes in lymphocyte subpopulations and associated cytokines during whole body hyperthermia of 41.8-42.2 degrees C. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95(4):298-306.
- (22) Lindner LH, Issels R. [Thermosensitive liposomes for regional hyperthermia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(39):2020-2022.

- (23) Rau B, Friedemann A, Tilly W, Wust P, Riess H, Schlag PM. [Effectiveness of preoperative radio-chemo-thermotherapy with respect to thermometry in locally advanced rectal carcinoma]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115(Suppl I):615-619.
- (24) Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJ, van Dijk JD, Postma AJ, Gonzalez GD et al. Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997; 79(5):935-943.
- (25) Sreenivasa G, Hildebrandt B, Kummel S, Jungnickel K, Cho CH, Tilly W et al. Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer > or =FIGO IIB "bulky". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4):1159-1167.
- (26) Kerner T, Hildebrandt B, Ahlers O, Deja M, Riess H, Draeger J et al. Anaesthesiological experiences with whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003; 19(1):1-12.
- (27) Hildebrandt B, Drager J, Kerner T, Deja M, Loffel J, Stroszczyński C et al. Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a phase I/II study. *Int J Hyperthermia* 2004; 20(3):317-333.
- (28) Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T et al. Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: evaluation of two annular-phased-array applicators. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(5):399-408.
- (29) Serin M, Erkal HS, Cakmak A. Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with recurrent carcinomas of the head and neck with metastatic cervical lymph nodes. *Int J Hyperthermia* 1999; 15(5):371-381.
- (30) Stein U, Rau B, Wust P, Walther W, Schlag PM. Hyperthermia for treatment of rectal cancer: evaluation for induction of multidrug resistance gene (mdr1) expression. *Int J Cancer* 1999; 80(1):5-12.
- (31) Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J. Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(3):255-262.
- (32) Ludemann L, Włodarczyk W, Nadobny J, Weihrauch M, Gellermann J, Wust P. Non-invasive magnetic resonance thermography during regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2010; 26(3):273-282.

- (33) Cella D, Chang CH, Lai JS, Webster K. Advances in quality of life measurements in oncology patients. *Semin Oncol* 2002; 29(3 Suppl 8):60-68.
- (34) Renneberg B, Lippke S. Lebensqualität. In: Moeller A, Renneberg B, Hammelstein P, editors. *Gesundheitspsychologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006: 29-33.
- (35) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228-247.
- (36) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365-376.
- (37) Ware JE, Jr. Conceptualization and measurement of health-related quality of life: comments on an evolving field. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(4 Suppl 2):S43-S51.
- (38) Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(4):441-450.
- (39) Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M et al. Differential item functioning (DIF) in the EORTC QLQ-C30: a comparison of baseline, on-treatment and off-treatment data. *Qual Life Res* 2009; 18(3):381-388.
- (40) Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values. 2008.
- (41) Donnelly S, Walsh D. Quality of life assessment in advanced cancer. *Palliat Med* 1996; 10(4):275-283.
- (42) Hearn J, Higginson IJ. Outcome measures in palliative care for advanced cancer patients: a review. *J Public Health Med* 1997; 19(2):193-199.
- (43) Fitzsimmons D, Gilbert J, Howse F, Young T, Arrarras JI, Bredart A et al. A systematic review of the use and validation of health-related quality of life instruments in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2009; 45(1):19-32.
- (44) Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N, Moum T, Wist E, Hagen S et al. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *Eur J Cancer* 1995; 31A(13-14):2260-2263.
- (45) Johnsen AT, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Symptoms and problems in a nationally representative sample of advanced cancer patients. *Palliat Med* 2009; 23(6):491-501.

- (46) Wilson TR, Alexander DJ, Kind P. Measurement of health-related quality of life in the early follow-up of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(11):1692-1702.
- (47) Butler L, Bacon M, Carey M, Zee B, Tu D, Bezjak A. Determining the relationship between toxicity and quality of life in an ovarian cancer chemotherapy clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2461-2468.
- (48) Elmqvist MA, Jordhoy MS, Bjordal K, Kaasa S, Jannert M. Health-related quality of life during the last three months of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2009; 17(2):191-198.
- (49) Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, van Rhoon GC, van der ZJ. Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect. *Cancer* 2003; 98(8):1759-1766.
- (50) Herschbach P. [The "Well-being paradox" in quality-of-life research]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2002; 52(3-4):141-150.
- (51) Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990; 6(4):719-740.
- (52) Iconomou G, Mega V, Koutras A, Iconomou AV, Kalofonos HP. Prospective assessment of emotional distress, cognitive function, and quality of life in patients with cancer treated with chemotherapy. *Cancer* 2004; 101(2):404-411.
- (53) Schmidt CE, Bestmann B, Kuchler T, Longo WE, Rohde V, Kremer B. Gender differences in quality of life of patients with rectal cancer. A five-year prospective study. *World J Surg* 2005; 29(12):1630-1641.
- (54) Schmidt CE, Bestmann B, Kuchler T, Longo WE, Kremer B. Impact of age on quality of life in patients with rectal cancer. *World J Surg* 2005; 29(2):190-197.
- (55) Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 2001; 37(11):1345-1351.
- (56) van de Poll-Franse LV, Mols F, Gundy CM, Creutzberg CL, Nout RA, Verdonck-de Leeuw IM et al. Normative data for the EORTC QLQ-C30 and EORTC-sexuality items in the general Dutch population. *Eur J Cancer* 2011; 47(5):667-675.
- (57) Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003; 26(2):140-144.

- (58) Schlemmer M, Wendtner CM, Lindner L, Abdel-Rahman S, Hiddemann W, Issels RD. Thermochemotherapy in patients with extremity high-risk soft tissue sarcomas (HR-STS). *Int J Hyperthermia* 2010; 26(2):127-135.
- (59) Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010.
- (60) Paredes T, Pereira M, Moreira H, Simoes MR, Canavarro MC. Quality of life of sarcoma patients from diagnosis to treatments: Predictors and longitudinal trajectories. *Eur J Oncol Nurs* 2011.
- (61) Schulze T, Wust P, Gellermann J, Hildebrandt B, Riess H, Felix R et al. Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(4):301-318.
- (62) Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2001; 233(2):149-156.
- (63) Langenhoff BS, Krabbe PF, Peerenboom L, Wobbes T, Ruers TJ. Quality of life after surgical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93(8):1007-1014.
- (64) Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der ZJ et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(4):731-744.
- (65) Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. 2001. *Int J Hyperthermia* 2009; 25(5):338-343.

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

- Tabelle 1:** Seite 17
Beschreibung des Patientenkollektivs aufgliedert nach Tumorerkrankungen
- Tabelle 2:** Seite 18
Verteilung der Fragebögen aufgliedert nach Tumorerkrankungen
- Tabelle 3:** Seite 24
Häufigkeit der Antworten 1 – 4 auf die Fragen 1 bis 28 in allen 331 Fragebögen
- Tabelle 4:** Seite 25
Häufigkeit der Antworten 1 – 7 auf die Fragen 29 und 30 in allen 331 Fragebögen
- Tabelle 5:** Seite 25
Mediane nach Zusammenfassung der Antworten in die einzelnen Fragenkomplexe, Range der schlechtesten bis besten tatsächlichen Ergebnisse in allen Fragebögen sowie die im jeweiligen Komplex bei minimalen bzw. maximalen Lebensqualitätseinschränkungen aufgrund der unterschiedlichen Fragenanzahl erreichbare Punktzahl
- Tabelle 6:** Seite 26
Häufigkeit der Beschwerdeangaben in allen Fragebögen in %
- Tabelle 7:** Seite 27
dichotomisierte Ergebnisse der EORTC für alle Patienten im Vergleich zu den Werten der untersuchten Hyperthermiepatienten, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %
- Tabelle 8:** Seite 28
dichotomisierte Ergebnisse der EORTC für Patienten mit rezidierten/metastasierten Neoplasien im Vergleich zu den Werten der untersuchten Hyperthermiepatienten, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %
- Tabelle 9:** Seite 28
Beschwerdehäufigkeit Single items, dichotomisierte Ergebnisse der EORTC für Patienten mit rezidierten/metastasierten Neoplasien im Vergleich zu den Werten der untersuchten Hyperthermiepatienten, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %

- Tabelle 10:** Seite 29
Auswahl der dichotomisierten Ergebnisse der EORTC für die Normalbevölkerung im Vergleich zu Werten der untersuchten Hyperthermiepatienten, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %, bei Gesundheitszustand und Lebensqualität Angabe des medianen Punktwerts
- Tabelle 11:** Seite 30
Mediane (\bar{x}) der angegebenen Punktwerte aller Patienten für die einzelnen Fragenkomplexe im Verlauf der jeweils ersten bis sechsten Fragebögen
- Tabelle 12:** Seite 33
absolute Häufigkeiten der Angabe von Beschwerden/Funktionseinschränkungen bei Männern und Frauen sowie in Klammern der jeweilige prozentuale Anteil³, Ergebnisse der Chi²-Homogenitätstests und Angabe der Signifikanz bei $p \leq 0,05$
- Tabelle 13:** Seite 35
Auswahl der dichotomisierten Ergebnisse der EORTC von Tumorpatienten, Vergleich der Werte von männlichen Patienten und weiblichen Patientinnen. Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %, bei Gesundheitszustand und Lebensqualität Angabe des medianen Punktwerts
- Tabelle 14:** Seite 36
absolute Häufigkeiten der Angabe von Beschwerden/Funktionseinschränkungen in allen Fragebögen von Patienten mit Sarkomen bzw. kolorektalen Karzinomen, Ergebnisse der Chi²-Homogenitätstests und Angabe der Signifikanz bei $p \leq 0,05$
- Tabelle 15:** Seite 38
Beschwerdehäufigkeiten bei Patienten mit rezidierten/metastasierten kolorektalen Karzinomen, EORTC-Daten und Teilkörperhyperthermiepatienten im Vergleich, Angabe der Häufigkeit von wenigstens mäßigen Beschwerden in %
- Abb. 1:** Seite 19
Bild des Hybridhyperthermiesystems BSD 2000.3D/MRT (MRT-System Siemens Magnetom Symphony) und des SIGMA-Eye-Applikators, thermografische Schnittbildansichten
- Abb. 2:** Seite 26
Prozentsatz aller Fragebögen, in denen Beschwerden der Kategorie 1 „mäßig bis sehr“ genannt wurden

- Abb. 3:** Seite 31
Mediane der angegebenen Punktwerte aller Patienten in den Fragenkomplexen Physical Function, Role Function, Emotional Function, Fatigue, Pain und Global Health zu den jeweils für den Patienten ersten bis sechsten Behandlungsterminen
- Abb. 4:** Seite 34
Angabe der Beschwerdehäufigkeit bei Männern und Frauen in %
- Abb. 5:** Seite 37
Angabe der Beschwerdehäufigkeit bei Sarkompatienten und Patienten mit kolorektalen Karzinomen in %

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30

Die Fragen, hier anders als im Fragebogen gruppiert in die Themenkomplexe, lauten im Einzelnen (Die Bezifferung der Fragen bezieht sich auf die Reihenfolge im Fragebogen.):

Körperliche Belastbarkeit: „Physical Functioning“ (PF)

Frage 1:

Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?

Frage 2:

Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?

Frage 3:

Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?

Frage 4:

Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?

Frage 5:

Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?

Erfüllung der Rollenfunktion: „Role Functioning“ (RF)

Frage 6:

Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?

Frage 7:

Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?

Emotionale Verfassung: „Emotional Functioning“ (EF)

Frage 21:

Fühlten Sie sich angespannt?

Frage 22:

Haben Sie sich Sorgen gemacht?

Frage 23:

Waren Sie reizbar?

Frage 24:

Fühlten Sie sich niedergeschlagen?

Kognitive Leistung: „Cognitive Functioning“ (CF)

Frage 20:

Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?

Frage 25:

Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?

Sozialleben: “Social Functioning” (SF)

Frage 26:

Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?

Frage 27:

Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?

Fatigue (FA)

Frage 10:

Mussten Sie sich ausruhen?

Frage 12:

Fühlten Sie sich schwach?

Frage 18:

Waren Sie müde?

Übelkeit und Erbrechen: „Nausea and Vomiting“ (NV)

Frage 14:

War Ihnen übel?

Frage 15:

Haben Sie erbrochen?

Schmerzen: „Pain“

Frage 9:

Hatten Sie Schmerzen?

Frage 19:

Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?

Einzelfragen: „Single Items“ (SI)

Frage 8:

Waren Sie kurzatmig?

Frage 11:

Hatten Sie Schlafstörungen?

Frage 13:

Hatten Sie Appetitmangel?

Frage 16:

Hatten Sie Verstopfung?

Frage 17:

Hatten Sie Durchfall?

Finanzieller Aspekt: „Financial Item“ (FI)

Frage 28:

Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?

Umfassende Fragen zur Gesundheit und Lebensqualität:

„Global Health and Quality of Life“ (Gz, Lq)

Frage 29:

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

Frage 30:

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

EORTC QLQ-C30 (version 3)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

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

Bitte wenden

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

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

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

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

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

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Volker Budach für die Betreuung dieser Promotion und die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Wust danke ich von Herzen für die Überlassung des spannenden Themas und die fachliche Betreuung dieser Promotion. Seine Hinweise empfand ich stets als sehr hilfreich. Danke auch für die anregenden Gespräche und die Mitteilung persönlicher Meinungen.

Ich möchte mich höflich bedanken bei Herrn Prof. Dr. Peter Schlattmann für seine Zeit, Beratung sowie telefonische, elektronische und persönliche Erreichbarkeit.

Ich danke Chie Hee Cho für ihre unermüdliche fachliche und moralische Unterstützung und die Geduld, die sie für mich und die Fertigstellung dieser Arbeit investiert hat. Ohne ihre Kritik und vor allem auch ihre initiale Ermutigung gäbe es hier nichts zu lesen. Mitternächtlicher SPSS-Unterricht ist mit Geld nicht zu bezahlen.

Ich danke meinem Mann Frederic für anregende Diskussionen, praktische Hinweise und kritische Stellungnahmen, die psychologische Begleitung der Promotionsphase (stets reichlich Schokolade in greifbarer Nähe) und seine selbstbewusste Gelassenheit bei EDV-Problemen (inkl. Lehrstunden im „Grafikdesign“).

Danke, David (16), für Fragen wie „Hast Du sie denn jetzt endlich fertig?“ oder „Das ist doch dann gar nicht so schwer?!“.

Danke, Simon (4) und Kim (3), dass Ihr auch in Eurem fortgeschrittenen Kleinkindalter (meistens) artig Mittagschlaf gehalten habt.

Ich möchte meinen Eltern dafür danken, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht haben, für's kritische Korrekturlesen und für ihre Unterstützung bei den parallel laufenden Projekten.

Danke!

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Tina Jahn-Hartung, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Tumorpatienten im Rahmen der kombinierten Behandlung mit Chemotherapie und Teilkörperhyperthermie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift