

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. E. Herting

**Perioperative Brachytherapie
im Kindesalter**

Outcome, Langzeittoxizität und Lebensqualität

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von

Anna Lotte Sütterlin

geboren in Flensburg

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Melchior Lauten
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Janssen

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2021

Zum Druck genehmigt Lübeck, den 19.01.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
2	Theoretische Grundlagen.....	8
2.1	Tumoren im Kindesalter.....	8
2.2	Rhabdomyosarkom.....	11
2.3	Strahlentherapie.....	15
2.3.1	Teletherapie.....	16
2.3.2	Brachytherapie.....	17
2.3.3	Boost-Therapie.....	18
2.4	Behandlung pädiatrischer Weichteilsarkome.....	18
2.4.1	Brachytherapie im Kindesalter.....	19
2.4.2	AWMF Leitlinien.....	20
2.5	Spätfolgen nach onkologischer Therapie.....	21
2.5.1	Chemotherapie.....	22
2.5.2	Strahlentherapie.....	23
2.6	Lebensqualität.....	24
2.6.1	Messung der Lebensqualität.....	25
2.6.1.1	EORTC QLQ-C30.....	26
2.6.1.2	EORTC QLQ-HN35.....	27
3	Fragestellung.....	28
4	Material und Methoden.....	29
4.1	Patientenkollektiv.....	29
4.2	Strahlentherapie.....	30
4.3	Datenerhebung.....	30
4.4	Datenauswertung.....	31
4.4.1	Scoring-Verfahren EORTC QLQ-C30.....	31

4.4.2	Scoring- Verfahren EORTC QLQ-HN35	32
5	Deskriptive Statistik-Ergebnisse	33
5.1	Patientenkollektiv	33
5.1.1	Gesamtüberleben	34
5.2	Ergebnisse der Patientenbefragung	37
5.2.1	Ausbildung und Beruf	37
5.2.2	Spätfolgen der onkologischen Therapie	37
I.	Zweitmalignome	38
II.	Hautveränderungen	38
III.	Medikamenteneinnahme	38
IV.	Sehfähigkeit (nur Orbitatumoren (ORB =4, HN-PM n=3))	38
V.	Immunstatus/ Infektanfälligkeit	39
VI.	Depressionen	39
5.3	Lebensqualität	40
5.3.1	EORTC QLQ-C30	40
5.3.2	EORTC QLQ-HN35	46
6	Diskussion	48
7	Zusammenfassung	53
8	Literaturverzeichnis	55
9	Anhänge	71
10	Publikationen	71
11	Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

AIEOP	<i>Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica - Rhabdomyosarkom-Studiengruppe</i>
BED	Biologist effektive Dosis
CLDR	<i>Continuous-low-dose-rate</i>
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CWS	Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe
DDKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EBRT	Externe/perkutane Bestrahlung (<i>external beam radiation therapy</i>)
ED	Erstdiagnose
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
Dmax	Maximale Dosis
Dmin	Minimale Dosis
Dref	Referenzdosis in Gy
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
DKKR	Deutsche Kinderkrebsregister
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	<i>Gray</i>
HDR	<i>High-dose-rate</i>
IMBEI	Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

IGF2	<i>Insulin-like growth factor 2</i>
IRS	<i>Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group</i>
IRT	<i>Interventional radiation therapy, Brachytherapie</i>
LOH	<i>Loss of heterozygosity</i>
M	Mittelwert, <i>mean score</i>
MDC	<i>Major Diagnostic Category (Hauptdiagnosegruppe)</i>
ML-DS	<i>Myeloid leukemia of Down Syndrome</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PDR	<i>Pulsed-dose-rate</i>
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor
PT	Primärtumor
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire (Core Questionnaire 30 Items)</i>
QLQ-HN35	<i>Quality of Life Questionnaire (Head&Neck 35 Items)</i>
QoL	<i>Quality of Life, Lebensqualität</i>
R	<i>Range, Spannweite</i>
R1	Erstes Lokalrezidiv
R2	Zweites Lokalrezidiv
RMA	Alveoläres Rhabdomyosarkom
RME	Embryonales Rhabdomyosarkom
RS	Rohwert (<i>Raw Score</i>)
SD	<i>Standard deviation, Standardabweichung</i>

SIOP	<i>International society of pediatric oncology</i>
SMN	Sekundäre maligne Neoplasie, Zweitmalignom
TOS	Therapieoptimierungsstudien
WTS	Weichteilsarkom

1 Einleitung

In Deutschland wird die Behandlung kindlicher Malignome vorzugsweise in spezialisierten Zentren durchgeführt und erfolgt nahezu ausnahmslos im Rahmen von multizentrisch angelegten, kontrollierten klinischen Therapieoptimierungsstudien (TOS), die maßgeblich zu den wachsenden Überlebensraten beitragen.^{26,27,89} Die 5-Jahres-Überlebensrate onkologisch erkrankter Kinder liegt heute im Vergleich zu 1960 (10-20 %) und 1980 (69 %) bei über 80 %.^{77,78}

Angesichts der hohen Heilungsraten sind Krebserkrankungen im Kindesalter auch gesundheitspolitisch von großer Bedeutung. Therapiebedingte Spätfolgen als Resultat der optimierten Behandlungsmethoden werden zunehmend relevant.⁷⁴ Oberstes Therapieziel ist daher nicht nur, eine möglichst hohe ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit zu erreichen, sondern ebenso die Auftretenswahrscheinlichkeit von Spät-/Langzeitschäden bei gleicher Aussicht auf Heilung zu reduzieren.⁶⁴ Definierte Nachsorgekonzepte sollen Langzeitschäden und Spätfolgen frühzeitig aufdecken, um zeitnah eine adäquate Therapie einleiten und vorhandene Therapiekonzepte evaluieren zu können.^{77,79,89} Epidemiologische Krebsregister nehmen in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle ein.⁶⁴ Dem 1980 gegründeten Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation an der Universitätsmedizin Mainz (IMBEI) werden jährlich rund 2.100 Patienten aus den pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen gemeldet, die in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zusammengeschlossen sind. Die Vollzähligkeit der Erfassung beträgt für die gesamte Bundesrepublik etwa 95 % und entspricht somit den internationalen Anforderungen an epidemiologische Krebsregister.³⁴ 2016 waren dort 30.000 Überlebende nach einer pädiatrisch-onkologischen Erkrankung gemeldet.²⁶

Für die Heilung solider Tumoren ist neben einer systemischen Chemotherapie auch eine wirksame Lokalthherapie im Sinne einer Tumoroperation oder einer Avitalisierung des Tumors durch eine Strahlentherapie von entscheidender prognostischer Bedeutung. Der Standard für die Bestrahlung von Tumoren im Kindesalter ist die externe Bestrahlung (EBRT), die langfristig jedoch zu relevanten Gesundheitsstörungen führen kann.

Vor diesem Hintergrund werden Alternativen zur EBRT gefordert. Im Hinblick auf eine sicher kurative Strahlendosis auf der einen Seite und einer möglichst geringen Strahlenbelastung des gesunden Gewebes auf der anderen Seite⁵³, wurde bereits früh die Kurzdistanz-Strahlentherapie (Brachytherapie) eingesetzt.^{39,53}

Sie konnte sich seither in einigen Bereichen der Onkologie als Standardtherapie durchsetzen, in der Kinderonkologie wird sie bislang jedoch nur sporadisch eingesetzt. Daten zum Langzeitoutcome und zur Lebensqualität nach Einsatz der Brachytherapie im Kindes- und Jugendalter sind selten.

In der hier vorgelegten Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob die Brachytherapie auch in der pädiatrischen Onkologie eine geeignete Alternative zur perkutanen Bestrahlung darstellt. Hierzu werden das Gesamt-/ und rezidivfreie Überleben sowie die Lebensqualität der ehemaligen Patienten analysiert.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Tumoren im Kindesalter

Obwohl Tumorerkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren mit einer Inzidenz von ca. 16/100.000 sehr selten sind, stellen sie in Industrieländern nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache in dieser Population dar.^{46,47} Mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 98 % beim Hodgkin-Lymphom und 97 % beim Retinoblastom haben diese Krebserkrankungen seit vielen Jahren die beste Prognose. Mit einer schlechteren Prognose sind die AML (73 %), Neuroblastome (78 %) sowie Knochen- (69 %) und Weichteilsarkome (71 %) assoziiert.⁶⁴

2015 wurden dem deutschen Kinderkrebsregister 1758 Fälle einer Krebserkrankung in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen gemeldet. Vor dem 15. Lebensjahr erkrankte eines von 410 Neugeborenen an einer onkologischen Erkrankung. Jungen erkrankten etwas häufiger als Mädchen (1,24:1).⁴⁶

In den ersten fünf Lebensjahren ist die Wahrscheinlichkeit an einer bösartigen Neubildung zu erkranken etwa doppelt so hoch wie in der Altersgruppe der 5- bis unter 15-Jährigen. In der Adoleszenz nimmt die Inzidenz wieder leicht zu. Die Diagnosen variieren in den verschiedenen Altersklassen dabei erheblich (Abbildung 1).⁶⁴

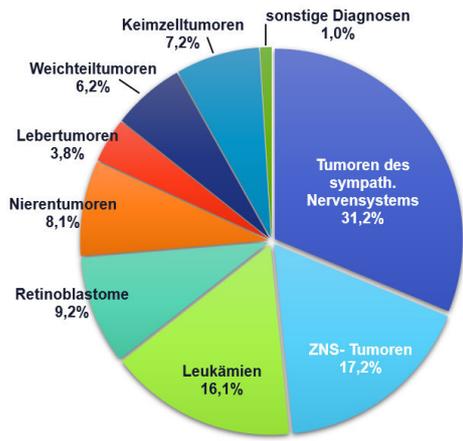


Abbildung 1a: Relative Häufigkeiten der Diagnosegruppen für unter Einjährige

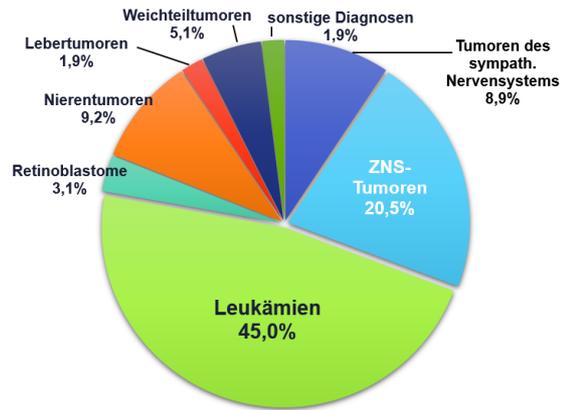


Abbildung 1b: Relative Häufigkeiten der Diagnosegruppen: 1- 4 Jahre

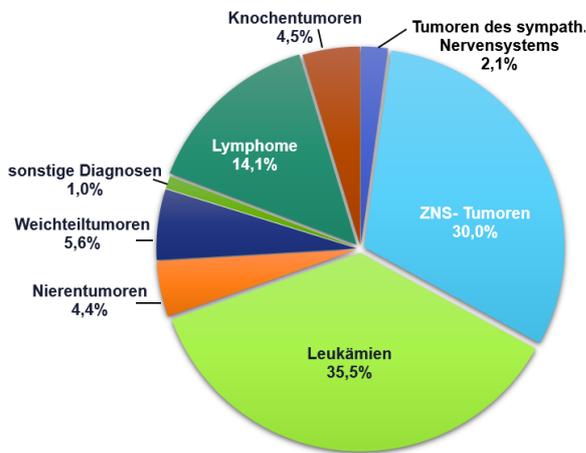


Abbildung 1c: Relative Häufigkeiten der Diagnosegruppen: 5-9 Jahre

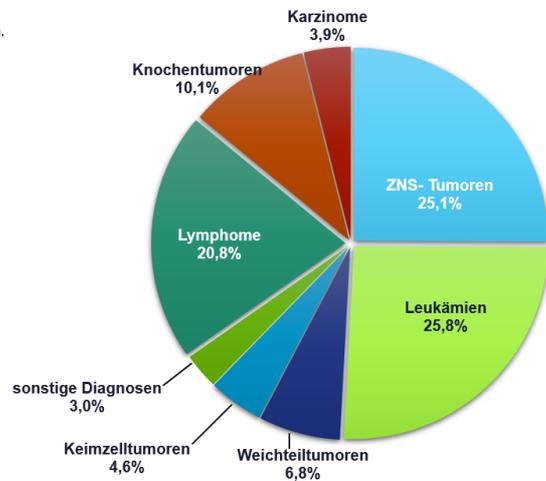


Abbildung 1d: Relative Häufigkeiten der Diagnosegruppen: 10-14 Jahre

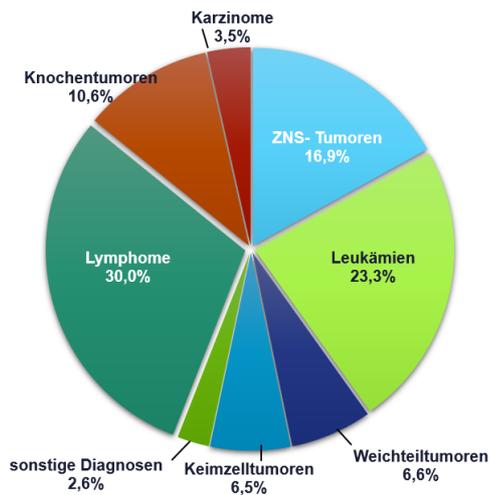


Abbildung 1e: Relative Häufigkeiten der Diagnosegruppen: 15-17 Jahre

Abbildung 1: Relative Häufigkeiten der einzelnen Diagnosegruppen (2006-2015), modifiziert nach dem Jahresbericht des Deutschen Kinderkrebsregisters 2016.⁴⁶

Trotz zahlreicher Studien sind die Entstehungsfaktoren der meisten pädiatrisch-onkologischen Erkrankungen nach wie vor weitgehend ungeklärt. Die Seltenheit der Erkrankungen und das Zusammenspiel zahlreicher Faktoren erschweren deren Identifikation.⁶⁴ Es werden demografische, umweltbedingte, intrinsische, schwangerschaftsassozierte und genetische Faktoren beschrieben.¹³⁴

Zu den Umweltfaktoren zählen Pestizide, die unter anderem mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit für Leukämien, Neuroblastome, Nephroblastome, ZNS-Tumoren¹⁵⁰ und Weichteilsarkome¹⁵⁴ assoziiert sind. Auch ionisierende Strahlung und elektromagnetische Felder werden als Einflussgrößen beschrieben.⁶⁴ Intrauterine Strahlenexposition und schädlicher Gebrauch von Marihuana und Kokain der Eltern scheinen mit einem erhöhten Risiko für Rhabdomyosarkome einherzugehen.^{49,71}

Zu den schwangerschaftsassozierten Faktoren zählen unter anderem hohes mütterliches Alter, hohes Geburtsgewicht sowie mütterlicher Diabetes mellitus.³² Ein hohes mütterliches Alter ist assoziiert mit 7 der 10 häufigsten kindlichen Tumoren: Leukämien, Lymphome, ZNS-Tumoren, Neuroblastome, Nephroblastome, Knochentumoren und Weichteilsarkome.⁶⁰

Ein Geburtsgewicht > 4000 g ist u.a. mit einem erhöhten Risiko für akute Leukämien⁹⁷, ZNS-Tumoren¹⁴³, Non-Hodgkin-Lymphome, Weichteilsarkome, Neuroblastome und Nephroblastome assoziiert.^{97,124}

Eine genetische Prädisposition ist für eine Vielzahl kindlicher Tumoren beschrieben.¹³⁴ So ist unter anderem in Familien mit genetisch bedingter Prädisposition zur Karzinomentwicklung die Inzidenz der Weichteilsarkome erhöht.^{71,147} Rhabdomyosarkome treten in Familien mit Li-Fraumeni-Syndrom⁵¹, Beckwith-Wiedemann-Syndrom^{5,128} oder Neurofibromatose²⁸ gehäuft auf.¹²⁶

Über 100 malignomprädisponierende Gene konnten seit der Entdeckung des Retinoblastomgens (RB1) im Jahr 1987 ermittelt werden. Auch wenn bei vielen kindlichen Tumorerkrankungen keine monogene Ätiologie zugrunde liegt, sind auch bei diesen Kindern vererbte Krebsrisikoallele bedeutend.¹³⁶ Mittels genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) konnten in den letzten Jahren zahlreiche Risikoallele identifiziert werden.^{23,48,134}

Während maligne Neoplasien im Erwachsenenalter nahezu ausschließlich epi- und endodermalen Ursprungs sind, dominieren im Kindesalter mesenchymale Tumoren. Rund ein Viertel der pädiatrischen Malignome sind embryonaler Herkunft und bereits vor der Geburt angelegt, weshalb sie meistens in den ersten fünf Lebensjahren symptomatisch werden (Nephroblastom, Neuroblastom, Medulloblastom, Retinoblastom, Keimzelltumoren, Hepatoblastom, embryonales Rhabdomyosarkom). Karzinome sind mit einem Anteil von rund 1,5 % im Vergleich zu den Erwachsenen eine Rarität.²⁷

Weichteilsarkome haben einen Anteil von 5,9 % an allen malignen Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Sie bilden eine heterogene Gruppe maligner mesenchymaler Tumoren mit einer Vielzahl verschiedener Entitäten, die primär in den Weichgeweben des Körpers entstehen und sich in ihrem biologischen Verhalten deutlich voneinander unterscheiden.⁵⁵

In Deutschland erkranken jährlich knapp 110 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren an einem Weichteilsarkom. Damit stellen Weichteilsarkome die zweithäufigste extrakranielle Tumorentität nach dem Neuroblastom dar.⁵⁵ 61 % der Kinder mit einem Weichteilsarkom haben ein Rhabdomyosarkom (RMS).⁷¹

In der vorgelegten Studie, die sich mit der Wirkung von Brachytherapie bei Weichteilsarkomen beschäftigt, stellt die Untergruppe der Rhabdomyosarkome die häufigste Tumorentität dar, sodass das RMS im Folgenden ausführlicher beschrieben wird.

2.2 Rhabdomyosarkom

Das Rhabdomyosarkom (RMS), histogenetisch ein von quergestreifter Muskulatur ausgehender maligner mesenchymaler Tumor, ist das häufigste Weichteilsarkom im Kindesalter und kann nahezu in allen Organen auftreten.^{128,147} Die Inzidenz liegt bei 5,6/1.000.000 in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen⁷¹, das Verteilungsmuster ist zweigipflig (Abbildung 2).

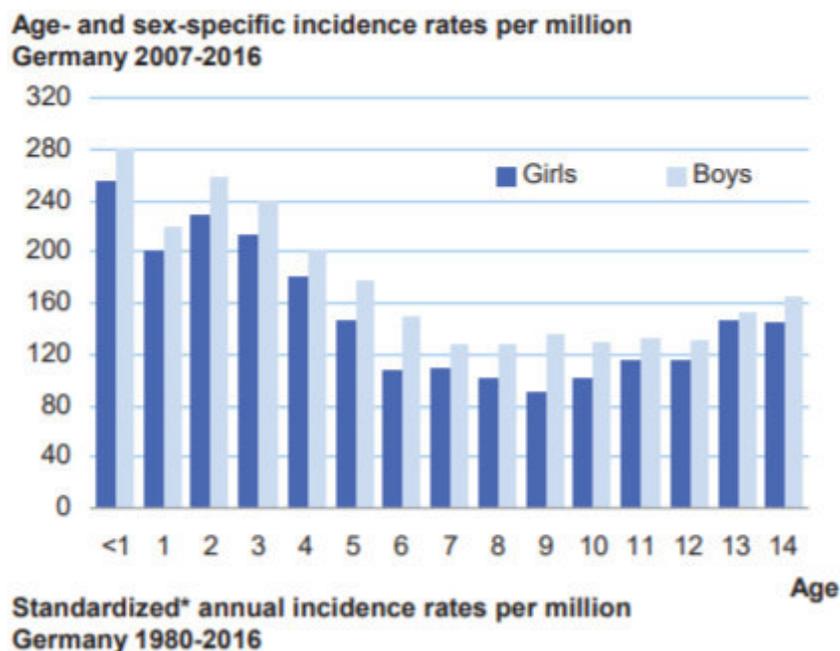


Abbildung 2: Originalabbildung aus dem Jahresbericht des Deutschen Kinderkrebsregisters 2017.⁴⁵

Nach internationaler Vereinbarung lassen sich Rhabdomyosarkome nach ihrer Lokalisation in 7 Gruppen einteilen (Tabelle 1).⁷⁰

Nr.	Lokalisationsgruppe	Inhalt
1	Orbita (ORB)	Orbita (ohne knöcherne Infiltration)
2	Kopf-Hals nicht parameningeal (HN-nPM)	Wangen, Kopfweichteilgewebe
3	Kopf-Hals parameningeal (HN-PM)	Mittelohr, Nasennebenhöhlen, Orbita mit knöcherner Infiltration, Schädelbasis, Fossa pterygopalatina, Fossa infratemporale
4	Urogenital Blase /Prostata (UG-BP)	Blase, Prostata
5	Urogenital nicht Blase /Prostata (UG-nBP)	Paratestikuläre Tumoren, Vagina, Uterus
6	Extremitäten (EXT)	untere Extremität bis Leistenband, Gesäßmuskulatur, obere Extremität, Schultergürtel
7	Andere (OTH)	kleines Becken, Abdomen, Stamm, Thorax

Tabelle 1: Die 7 Lokalisationsgruppen von Rhabdomyosarkomen, modifiziert nach Koscielniak *et al.* 2018

Aufgrund der Vielzahl möglicher Lokalisationen entsteht keine spezifische Symptomatik. Eine rasch zunehmende, nicht oder wenig schmerzhaft derbe Schwellung ist jedoch ein häufiges Symptom eines RMS.⁴⁷

Die WHO-Klassifikation (2013) der RMS unterscheidet 4 histologische Subtypen:^{16,35}

- Embryonales Rhabdomyosarkom, botryoïder und anaplastischer Typ
- Alveoläres Rhabdomyosarkom, solider und anaplastischer Typ
- Pleomorphes Rhabdomyosarkom
- Spindelzelliges/sklerosierendes Rhabdomyosarkom

Da im untersuchten Patientenkollektiv ausschließlich embryonale und alveoläre Rhabdomyosarkome vertreten waren, werden diese Subtypen im Folgenden näher beschrieben.

Klassisches embryonales Rhabdomyosarkom (RME)

Typische Lokalisationen des klassischen embryonalen Rhabdomyosarkoms sind mit 46 % aller RME der Kopf-Hals-Bereich sowie mit 28 % der Urogenitaltrakt. Eine einheitliche genetische Veränderung ist hier nicht bekannt.⁵⁵

Alveoläres Rhabdomyosarkom (RMA)

Die Abgrenzung des alveolären zum embryonalen Rhabdomyosarkom gelingt histologisch durch den Nachweis des typischen alveolären Musters von Zellen.⁵⁵ Anders als bei dem klassischen embryonalen RMS sind zwei wesentliche molekulargenetische Translokationen bekannt: 65 % $t(2;13)(q35;q14)$, 20 % $t(1;13)(p36;q14)$.^{10,71} Die daraus resultierenden Fusionsgene PAX3-FKHR und PAX7-FKHR⁴⁴ kodieren für chimäre Proteine, die als potente Transkriptionsfaktoren mit onkogenem Effekt wirken. Untersuchungen der Expressionsprofile der RMS suggerieren, dass die translokationsnegativen RMA (ca. 20 %) biologisch und klinisch der Gruppe der RME zuzuordnen sind und demnach eine bessere Prognose aufweisen als die translokationspositiven RMA.^{7,91,137,151}

RMS sind charakterisiert durch einen *loss of heterozygosity (LOH)* der Chromosomenregion 11p15.5. In dieser Region sind mehrere Gene lokalisiert, unter anderem IGF2 (*insulin-like growth factor 2*), H19 und p57^{KIP2}, die mit humaner Tumorigenese in Verbindung gebracht werden.⁵ RMS weisen häufig eine Überexpression des für IGF2 kodierenden Gens auf.³¹ Für RMS wird IGF2 als dominantes Onkogen eingestuft, das als autokriner Wachstumsfaktor wirkt und konzentrationsabhängig die Motilität von RMS-Zellen beeinflusst.^{5,36}

Die Therapie der Rhabdomyosarkome richtet sich nach dem Tumorstadium und sollte stets im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.⁵⁵ Aufgrund der frühzeitigen

Metastasierung und unter dem Aspekt der Größenreduktion des Primärtumors vor Lokaltherapie ist eine (neo-)adjuvante Chemotherapie obligat.¹¹⁵

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Rhabdomyosarkomen hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verbessert und liegt heute im Vergleich zu 55 % in den 70er Jahren bei 70-75 %.⁹¹ Die Prognose der RMS ist von mehreren Faktoren abhängig (Tabelle 2). Der genetische Fusionsstatus scheint enger mit dem *Outcome* verknüpft zu sein als der histologische Subtyp und könnte diesen in Zukunft bei der Risikostratifikation ersetzen.^{52,129}

Tabelle 2: Prognostische Klassifikation pädiatrischer RMS-Tumoren entsprechend der CWS-Guidance 2014, modifiziert nach Dziuba *et al.*³⁵

Risikogruppe	Untergruppe	Histologie	IRS Gruppe	Lokalisation	LK-Status	Alter/ Tumorgroße
Low	A	günstig	I	jede	N0	günstig
Standard	B	günstig	I	jede	N0	ungünstig
	C	günstig	II, III	günstig	N0	jede
	D	günstig	II, III	ungünstig	N0	günstig
High	E	günstig	II, III	ungünstig	N0	ungünstig
	F	günstig	II, III	jede	N1	jede
	G	ungünstig	I, II, III	jede	N0	jede
very high	H	ungünstig	II, III	jede	N1	jede

- **Histologie:** günstig - embryonales RMS; ungünstig - alveoläres RMS
- **IRS- Gruppe I** - primär komplette Resektion (R0), Gruppe II - mikroskopischer Tumorrest (R1) oder primäre komplette Resektion, aber N1, Gruppe III - makroskopischer Tumorrest (R2)
- **Lokalisation:** günstig - Orbita (ORB), urogenital (nicht Blase/Prostata (UG-nBP)), Kopf-Hals (nicht parameningeal (HN-nPM)); ungünstig - alle anderen
- **Lymphknoten (LK-)Status (TNM):** N0 - kein Lymphknotenbefall; N1 - Lymphknotenbefall
- **Alter und Tumorgroße:** günstig - Alter < 10 Jahre und max. Tumorgroße < 5cm; ungünstig - Tumorgroße ≥ 5cm und/oder Alter ≥10 Jahre

Bei einem RMA ist ein positiver Lymphknotenstatus (N1) mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert als ein negativer (N0). Für embryonale Rhabdomyosarkome konnte diesbezüglich kein Unterschied gezeigt werden.¹¹¹

2.3 Strahlentherapie

In den frühen 1970er Jahren wurde der Grundstein der heutigen Strahlentherapie gelegt: die Digitaltechnik. Jetzt war es erstmals möglich, mittels Röntgencomputertomografie Transversalschnitte des Patienten anzufertigen und die Planung der Bestrahlung am Computer zu simulieren. Zuvor basierte die Planung der Strahlentherapie auf klinischen Untersuchungen und konventioneller Bildgebung, die Bestrahlungspläne wurden händisch berechnet.¹⁵² Die modernen bildgebenden Verfahren (CT, MRT oder 3D-Ultraschall, PET) können direkt mit dem Bestrahlungsgerät gekoppelt werden. Vor jeder Bestrahlung kann so die Position des Tumors und die exakte Lagerung des Patienten erfasst werden. Dadurch steigt die Genauigkeit der Strahlentherapie nochmals an.^{106,120} Dies gilt sowohl für die perkutane Bestrahlung als auch für die Brachytherapie (*image guided brachytherapy*, IGBRT).¹⁴⁶

Im Zuge der Weiterentwicklung der computergestützten Bestrahlungsplanung wurde 1997 die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) eingeführt. Die IMRT erlaubt eine Dosisintensivierung im Tumor bei gleichzeitiger Dosisreduzierung im gesunden Gewebe und damit eine exakte Therapieanpassung an die Beschaffenheit des Tumors, was insbesondere bei komplexen Tumorformen entscheidend ist.¹⁵²

Anhand von Dosis-Überlebenskurven wird die biologische Strahlenwirkung auf das Tumorgewebe sowie die Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen grafisch dargestellt. Im einfachsten Fall ist die Dosis-Überlebenskurve eine Exponentialfunktion, die in halblogarithmischer Darstellung als Gerade erscheint.⁶⁸ Die Dosis-Überlebenskurve von Tumoren verläuft meist gerade, wohingegen die Kurve von normalem Gewebe häufig stark gekrümmt ist. Demnach ist der Effekt kleiner Dosen auf normales Gewebe geringer als auf Malignes. Die reduzierte Effektivität kleiner Dosen auf gesundes Gewebe wird nutzbar gemacht, indem die Bestrahlung nicht in einer Fraktion (z.B. 20 Gy) erfolgt, sondern auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt (fraktioniert) wird, zum Beispiel in 10 Fraktionen à 2 Gy.

Ziel dieses radioonkologischen Standardverfahrens ist eine optimale lokale Tumorkontrolle unter Schonung des gesunden Gewebes. Um spezielle Therapieziele zu erreichen, sind Abweichungen vom Standard denkbar (Hyperfraktionierung, Hypofraktionierung, Akzelerierung) (Abbildung 3).^{50,103,120}

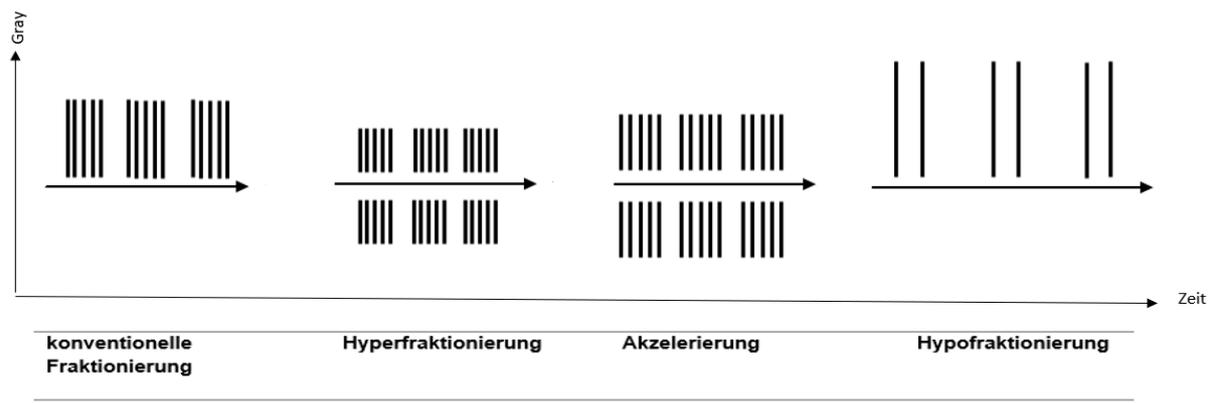


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Fraktionierung

2.3.1 Teletherapie

Bei der Teletherapie befindet sich die Strahlungsquelle mit räumlicher Distanz außerhalb des Patienten. Tumoren, die im Inneren des Körpers liegen, werden von außen durch die Haut bestrahlt (perkutane Bestrahlung), wobei verschiedene Strahlenarten verwendet werden.^{11,121}

Photonen (ultraharte Röntgenstrahlung)

In der modernen Strahlentherapie ist die Photonenbestrahlung das häufigste Verfahren. In einem Linearbeschleuniger werden Elektronen erzeugt, stark beschleunigt und plötzlich abgebremst. Dadurch entstehen die energiereichen Photonen in Form von Röntgenbremsstrahlung. Photonen eignen sich für die Bestrahlung von Tumoren die im Inneren des Körpers liegen.¹¹

Elektronen

Elektronen können auch direkt zur Bestrahlung verwendet werden. Sie eignen sich insbesondere für oberflächliche Tumoren, da die Strahlendosis in der Tiefe des Gewebes steil abfällt.¹¹

Protonen

Die Bestrahlung mit Protonen wird im Rahmen klinischer Studien erforscht und ist derzeit noch keine Standardtherapie. Eine Ausnahme stellen Chordome der Schädelbasis und die Aderhautmelanome dar.¹¹ In Deutschland gibt es momentan fünf Standorte, an denen diese Therapieform angeboten wird, weitere sind in Planung.¹⁴⁵

2.3.2 Brachytherapie

Brachytherapie (IRT, *Interventional radiation therapy*), auch Kurzdistanz- bzw. Kontakttherapie, ist eine strahlentherapeutische Technik, bei der das Zielgebiet aus sehr kurzer Distanz bestrahlt wird. Laut Definition liegen zwischen der radioaktiven Strahlungsquelle und dem klinischen Zielvolumen (CTV) weniger als 10 cm. Im Allgemeinen versteht man unter Brachytherapie jedoch die Therapie mit umschlossenen Strahlern.¹¹⁴

Die IRT zählt zu den ältesten Methoden der Strahlentherapie. Die erste Behandlung erfolgte bereits 1903.¹⁵² Während die radioaktiv beladenen Applikatoren (meist Radium) in der Anfangszeit noch von Hand gelegt werden mussten, wurde in den 1960er Jahren aus Gründen des Strahlenschutzes das Nachladeverfahren (Afterloading-Technik) durch U.K. Henschke entwickelt.¹¹⁴ Beginnend mit der Therapie gynäkologischer Tumoren, löste diese Technik die alte Methode der Radiumapplikation in den 1970er Jahren komplett ab.¹⁵² Bei der Remote-Afterloading-Technik werden ungeladene Applikatorhülsen am Wirkort platziert und ferngesteuert mit dem radioaktiven Element, meist Iridium-192, beladen. Die Applikation hoher Dosen in unmittelbare Tumornähe oder in den Tumor selbst, unter weitgehender Schonung des umliegenden gesunden Gewebes, ist charakteristisch. Aufgrund dieser Vorteile gewann die Brachytherapie an Stellenwert in der Tumorthherapie und wurde gezielt weiterentwickelt.¹¹⁴

Je nach Dosisleistung wird zwischen drei Formen unterschieden: Fraktionierte Kurzzeitbestrahlung (*high-dose-rate*, HDR >12Gy/h), hypofraktionierte Langzeitbestrahlung (*medium-dose-rate*, MDR 2-12 Gy/h) und kontinuierliche Langzeitbestrahlung (*continuous-low-dose-rate*, CLDR 0,4-2 Gy/h).¹⁰⁴ Die gepulste Brachytherapie (*pulsed-dose-rate*, PDR < 2Gy/h) ist eine Sonderform der kontinuierlichen Langzeitbestrahlung. Der strahlenbiologische Vorteil der CLDR wird mit den mechanischen Vorzügen einer schrittbewegten Quelle kombiniert, wodurch die Dosisverteilung geformt und optimiert wird.⁴³

Je nach Tumorlokalisation kommen verschiedene Applikationsformen zum Einsatz. Die Kontakttherapie findet zum Beispiel Anwendung bei Tumoren auf der Haut oder dem Augapfel, da hierbei die Strahlenquelle in direkten Kontakt mit dem Zielvolumen gebracht wird. Bei der intrakavitären bzw. intraluminalen Brachytherapie wird eine

umschlossene Strahlenquelle in eine Körperhöhle oder in ein Hohlorgan/schlauchförmiges Lumen (z.B. Speiseröhre) eingebracht. Unter interstitieller Brachytherapie („Spicken“) versteht man das direkte Einbringen der Strahlenquelle in das Tumorgewebe. Diese Art der Bestrahlung empfiehlt sich, wenn eine gezielt erhöhte Bestrahlungsdosis erforderlich ist oder die Tumorregion allein hochdosiert bestrahlt und das umliegende Gewebe geschont werden soll.¹¹⁴

2.3.3 Boost-Therapie

Die Boost-Therapie ist eine Kombination aus Brachytherapie und externer Strahlentherapie, wobei die Brachytherapie sowohl vor als auch nach der EBRT erfolgen kann. Zwischen den Sitzungen der beiden Strahlenverfahren liegen hierbei definitionsgemäß weniger als zwei Wochen. Insgesamt sollte die Therapie nicht mehr als acht Wochen umfassen, um eine Reduktion der Tumorzell-Repopulation zu erzielen.⁸⁷

2.4 Behandlung pädiatrischer Weichteilsarkome

Studien zur Therapie von Weichteilsarkomen werden u.a. von der 1981 gegründeten Cooperativen Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) der GPOH durchgeführt. Diese Studiengruppe (https://www.kinderkrebsinfo.de/index_ger.html) umfasst pädiatrische Zentren in Deutschland, Österreich, Schweden, Polen und der Schweiz. Weltweit bestehen noch drei weitere Studiengruppen, die sich mit der Behandlung pädiatrischer Weichteilsarkome befassen:⁷¹

- IRS: *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group*, (heute *Soft Tissue Sarcoma Committee*) 1972 gegründet in den USA
- SIOP: Studiengruppe *Malignant-Mesenchymal-Tumour (MMT)-in-children*, seit 1975 in Frankreich, England, Benelux und Spanien
- AIEOP: Rhabdomyosarkom-Studiengruppe (*Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica*) seit 1979 in Italien

Das biologische Verhalten der Tumoren in Bezug auf Strahlen- und insbesondere Chemotherapie ist für die Therapieplanung und letztlich den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung.

Die CWS-Studie wählte auf dieser Basis eine Einteilung der Weichteilsarkome in drei Gruppen:¹⁴⁷

- Chemotherapieempfindliche Weichteilsarkome, RMS-artige Tumoren
- Mäßig chemotherapieempfindliche Weichteilsarkome der *Non-RMS*-artigen Tumoren
- Nicht-chemosensible *Non-RMS*-artige Tumoren

2.4.1 Brachytherapie im Kindesalter

Die Anwendung von Strahlen als Ersatz oder Ergänzung der operativen Lokalthherapie hat historisch gesehen wesentlich zum Erfolg in der Behandlung pädiatrischer Tumoren beigetragen. Die 5-Jahres-Überlebensraten stiegen sprunghaft an.

Das Auftreten weitreichender Spätfolgen führte jedoch nach und nach dazu, dass die Anwendung von Bestrahlung zur Behandlung pädiatrischer Patienten kritisch hinterfragt wurde.

Auch wenn heutzutage die Anwendung von Bestrahlung für einige Malignome rückläufig ist, ist sie dennoch weiterhin fester Bestandteil einiger pädiatrisch-onkologischer Therapieprotokolle, unter anderem der von Weichteilsarkomen.^{59,106}

Eine Strahlenbehandlung pädiatrischer Patienten mit dem Ziel einer kompletten Tumoreradikation ist ein Balanceakt zwischen ausreichend hoher Strahlendosis auf der einen Seite (Anti-Tumor-Wirkung) und einer möglichst geringen Strahlenbelastung des gesunden Gewebes auf der anderen Seite, um Spätfolgen wie Wachstumsstörungen oder Zweitmalignome zu vermeiden.⁵³

Der größte Vorteil der Brachytherapie besteht in der Möglichkeit, eine hohe Strahlendosis gezielt in ein gut lokalisiertes Tumolvolumen zu applizieren- bei gleichzeitig minimaler Strahlenbelastung für das umliegende gesunde Gewebe.^{39,53} Zudem ist die Therapiedauer der Brachytherapie kürzer, als die der externen Bestrahlung. Eine Brachytherapie kann je nach Technik und Dosis nach wenigen Minuten oder einigen Tagen abgeschlossen sein, eine externe Bestrahlung beansprucht Wochen.^{59,86} Die postoperative Brachytherapie kann im Vergleich zu einer externen Bestrahlung bereits 3-5 Tage nach der Operation begonnen werden.

Dies reduziert die Repopulation verbliebener Tumorzellen im OP-Gebiet.⁹⁶ Aufgrund dieser Vorteile können insbesondere Kinder von einer IRT profitieren.⁸⁰

Unter Berücksichtigung einiger Modifikationen werden im Kindesalter ähnliche IRT-Techniken angewendet wie im Erwachsenenalter. Hierbei werden sowohl die anatomischen Beschränkungen als auch die reduzierte Toleranzdosis des gesunden Gewebes berücksichtigt.^{39,68,86} Die Dosis ist u. a. abhängig von der Lokalisation und dem histologischen Subtyp, jedoch nicht vom Alter der Patienten.⁴¹ Bei der HDR-Brachytherapie muss eine niedrigere Dosis pro Fraktion gewählt werden.⁶⁸

2.4.2 AWMF Leitlinien

Seit März 2017 steht die aktuelle Version der AWMF S1-Leitlinie „Weichteilsarkome“⁶⁹ zur Verfügung. Sie liefert Basisinformationen zu Weichteilsarkomen, deren Stadieneinteilungen sowie zu deren Leitsymptomen und Diagnostik. Darüber hinaus beinhaltet sie Empfehlungen zu Therapie und Nachsorge sowie prognostische Parameter. Hervorgehoben wird, dass Kinder mit Tumorverdacht in spezialisierte pädiatrisch-onkologische Zentren überwiesen werden sollten (GBA-Richtlinie zur Kinderonkologie, KiOn-RL 12/16).

Im Rahmen der Diagnostik von Weichteilsarkomen ist eine Biopsie zwingend erforderlich, auch wenn radiologisch kein Anhalt für Malignität besteht. Hochauflösende, Kontrastmittel-gestützte Schnittbilder der Primärtumorregion (vorzugsweise MRT) sind im Vorwege anzufertigen.⁶⁹ Eine pathologische Referenzbeurteilung sollte immer durchgeführt werden, da die histologische Beurteilung einer Fehlerquote von ca. 30 % unterliegt.⁷⁰

Zur systemischen und lokalen Tumorkontrolle stehen Chemotherapie, Operation sowie Bestrahlung zur Verfügung, wobei die Chemotherapie grundsätzlich nur als Polychemotherapie verabreicht wird. Als besonders wirksam haben sich Dactinomycin, Vincristin, Alkylanzien und Anthrazykline erwiesen. Etoposid und Platinderivate werden bei Hochrisikopatienten verwendet. Die Kombination der einzelnen Therapieelemente ist von zahlreichen Faktoren abhängig, die letztlich die Resektabilität des Tumors bestimmen. Hierzu gehören Tumorgöße, Histologie und Lokalisation sowie das Patientenalter.⁶⁹ Eine Strahlentherapie kann prä- oder postoperativ in Kombination mit einer Polychemotherapie erfolgen und ist bei

Patienten, bei denen die Resektion eines embryonalen RMS in R0 erfolgen konnte, nicht erforderlich. Alle anderen Patienten sollten jedoch bestrahlt werden.⁶⁹

Die AWMF S1-Leitlinie „Nachsorge von krebskranken Kindern“¹²³ (Stand 06/2013) gibt Empfehlungen zum Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen nach einer pädiatrisch-onkologischen Erkrankung- aktuell wird sie überarbeitet. Ergänzend dazu wurde 2014 die AWMF S3-Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“³³ veröffentlicht.

2.5 Spätfolgen nach onkologischer Therapie

Das Auftreten von Spätfolgen ist multifaktoriell bedingt. Zum einen sind sie abhängig von der zugrunde liegenden Tumorerkrankung (Entität, Lokalisation, Stadium), zum anderen von der Behandlung (Chemotherapie, Radiatio, Operation).⁷⁹ Hinzukommen individuelle Faktoren des Patienten (Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Behandlung, Vorerkrankungen)⁹⁹ sowie dessen genetische Prädisposition¹²³.

In prospektiven Registern werden Daten im Hinblick auf Lebensqualität und Spätfolgen erfasst. Die Arbeitsgemeinschaft LESS (*Late-Effect-Surveillance-System*), Teil eines strukturierten Nachsorgenetzwerkes, sammelt und analysiert Daten bezüglich Chemotherapie-assoziiertes Spätfolgen bei Überlebenden von Krebserkrankungen im Kindesalter und gibt die gesammelten Informationen an das Kinderkrebsregister weiter.^{6,14} Die Daten zu Spätfolgen nach einer Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter werden in Deutschland im Register „Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter“ (RiSK) erfasst.¹⁵ Zwischen den beiden Arbeitsgruppen besteht eine enge Kooperation.¹⁴

Das Auftreten von Zweitmalignomen (SMN) ist einer der Faktoren für die insgesamt erhöhte Mortalität der ehemaligen pädiatrischen Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, wobei weibliche Patienten gegenüber männlichen ein höheres Risiko aufweisen.⁷² Bestrahlung korreliert im Vergleich zu Chemotherapie mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit für SMN.⁴² Typische Zweitneoplasien der Strahlentherapie sind Hirntumoren, Schilddrüsen- und Mammakarzinome sowie Sarkome.¹⁴⁶ Solide Tumoren machen ca. 80 % aller SMN aus.⁷⁵

Junges Alter zum Zeitpunkt der Strahlentherapie ist assoziiert mit dem Auftreten von ZNS- und Schilddrüsentumoren sowie Weichteil- und Knochensarkomen. Höheres Alter hingegen korreliert mit einem gehäuftem Auftreten von Brustkrebs.⁴² Chemotherapeutika rufen vorwiegend SMN in Form von Leukämien hervor.^{79,132} Die meisten sekundären Neoplasien treten 5 Jahre nach Therapieende auf. Leukämien hingegen treten häufig bereits innerhalb der ersten zwei Jahre nach Abschluss der Krebstherapie auf.⁶⁵

2.5.1 Chemotherapie

In der Folge wird ausschließlich auf Chemotherapeutika eingegangen, die im Rahmen der Behandlung von Weichteilsarkomen nach CWS eingesetzt werden bzw. wurden.

Anthrazykline wie Doxorubicin und Epirubicin besitzen eine hohe Zytotoxizität und zählen daher zu den wichtigsten Zytostatika in der pädiatrischen Krebstherapie. Die kardiale Toxizität ist die häufigste Nebenwirkung.¹⁰⁸ Als akute reversible Form tritt eine Myo- oder Perikarditis auf. Die chronische irreversible Schädigung des Herzmuskels äußert sich als Herzinsuffizienz vom *Early-onset-* oder *Late-onset-type* und ist auf eine irreversible Schädigung des Myokards zurückzuführen.⁷⁸ Die Toxizität ist unter anderem abhängig vom Alter, kardialer Vorbelastung, der kumulativen Anthrazyklin-Dosis sowie dem Geschlecht.¹¹⁷ Hierbei korreliert weibliches Geschlecht mit einem höheren Risiko kardialer Spätfolgen.⁸³

Die Nebenwirkungen der **Alkylanzien** (u.a. Ifosfamid, Cyclophosphamid) sind vielfältig. Neben Störungen der Fertilität und gonadaler Dysfunktion mit verspäteter bzw. ausbleibender Pubertät^{74,79} treten insbesondere nach Ifosfamid-Gabe chronische Nierenfunktionsstörungen auf^{127,138}.

Chronische Nierenfunktionsstörungen werden auch bei den **Platinderivaten** (Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin) beschrieben.^{79,127} Verstärkt werden kann die Nierenschädigung durch eine gleichzeitige Bestrahlung, die für sich genommen bereits nephrotoxisch wirkt.⁶¹ Platinderivate können zu einer platininduzierten Ototoxizität führen, die sich meistens als beidseitig symmetrische Schalleitungsschwerhörigkeit darstellt, oft einhergehend mit Schwindel und Tinnitus.⁷⁶ Dieser Prozess kann noch 5 bis 20 Jahre nach Abschluss der Therapie weiter voranschreiten.¹³⁵

Durch die Therapie mit **Alkaloiden** (Vincristin, Vinblastin) kann es zu Störungen des peripheren Nervensystems kommen, einhergehend mit Reflexabschwächung, Parästhesien und Fußheberschwäche („Steppergang“).^{110,133}

Dactinomycin (Actinomycin D) ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum, das seit Beginn der 1970er Jahre zur Chemotherapie eingesetzt wird.¹³¹ Als Nebenwirkungen können bei gleichzeitiger Bestrahlung Entzündungen und Nekrosen der bestrahlten Gewebe (*radiation cell phenomenon*) auftreten. Spätfolgen werden jedoch nicht beschrieben.²⁹

2.5.2 Strahlentherapie

Die Anwendung ionisierender Strahlen zur Behandlung kindlicher Tumoren ist aufgrund einer Vielzahl zu erwartender strahlenbedingter Langzeitkomplikationen²⁵ in den letzten Jahren prüfend hinterfragt worden.¹⁰⁰ Insbesondere bei Kleinkindern ist mit erheblichen Strahlenschäden (u.a. Wachstumsstörungen und/oder neuropsychologischen Einschränkungen) zu rechnen, da die Therapie während der Wachstums- und Entwicklungsphase stattfindet.⁸⁹

Chronische Strahlenschäden entwickeln sich meist langsam voranschreitend und sind häufig irreversibel. Das Auftreten von akuten Strahlenreaktionen erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Spätschäden, da hier kein direkt proportionaler Zusammenhang besteht. Die Auswirkung der Strahlung auf das gesunde Gewebe ist häufig ein therapielimitierender Faktor.¹⁰⁵ Je jünger die Kinder sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit von Therapiefolgen, da proliferierendes Gewebe empfindlicher ist als nicht proliferierendes. Die Reproduktionsorgane stellen hier eine Ausnahme dar. Während der Pubertät reagieren sie besonders sensibel und bereits kleine Dosen reichen aus, um eine Sterilität hervorzurufen.¹⁴⁶ Dies betrifft auch die Brustdrüsen. Die Brustkrebs-Inzidenz junger Frauen nach Thorax-/Mediastinalbestrahlung zur Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms während der Pubertät ist erhöht. 30 Jahre nach Therapieende wird jede fünfte Frau, die nach ihrem neunten Lebensjahr im Bereich der Brustdrüsen bestrahlt wurde, ein Mammakarzinom entwickeln. Aus diesem Grund wurde für dieses Patientenkollektiv ein gezieltes Brustkrebscreening etabliert.¹¹⁶

Ebenso sind das Skelett und die Weichteile während der maximalen Wachstumsphase (0-6 Jahre) sowie der Pubertät (11-13 Jahre) besonders strahlensensibel, wodurch Veränderungen des Wachstums bis hin zum kompletten Wachstumsstillstand und Hypoplasien der Weichteile entstehen können.^{100,146} Zu den Spätreaktionen der Haut zählen Teleangiektasien, Atrophie der Kutis sowie Fibrosen der Subkutis. Nach Bestrahlung im Bereich der Schilddrüse kann sich bereits nach 2-5 Jahren eine klinisch manifeste Hypothyreose entwickeln.¹⁴⁶ Mit einer Inzidenz von 67 % ist die Hypothyreose eine häufige Spätfolge nach einer Bestrahlung am Hals.¹⁰⁰ Da am Aufbau des Auges zahlreiche Gewebe beteiligt sind, sind die Strahlenreaktionen ebenso vielfältig. Sie reichen von Teleangiektasien, Fibrosen und einer Atrophie der Tränendrüse (Syndrom der trockenen Augen) bis zu Linsentrübung und radiogener Retinopathie.¹⁴⁶

Neben den bereits erwähnten somatischen Spätfolgen können die Überlebenden auch unter psychosozialen Problemen leiden, die die Lebensqualität der Betroffenen ebenfalls negativ beeinflussen können. Laut AWMF S1-Leitlinie „Nachsorge von krebskranken Kindern“ können depressive Störungen, Ängste sowie posttraumatische Belastungsstörungen und daraus resultierende schulische und soziale Probleme die Folgen der intensiven und langjährigen Therapie sein. Bei der Nachsorge sollte der Aspekt der Lebensqualität daher keinesfalls außer Acht gelassen werden.⁷⁹

2.6 Lebensqualität

Die *World Health Organisation* (WHO) hat 1997 eine komplexe Definition von Lebensqualität veröffentlicht:¹⁰⁹

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, 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.“

Im Vergleich zu den Sozial- und Geisteswissenschaften wurde das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität in der Medizin lange Zeit nur wenig beachtet. Zur Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie wurden Parameter wie Lebensverlängerung und/oder Symptomreduktion herangezogen. Der Patient und sein Erleben von Krankheit und Therapie wurden lange außer Acht gelassen.⁶⁷

In den letzten Jahrzehnten gewann das Konzept der Lebensqualität jedoch auch in der Medizin zunehmend an Bedeutung und ist heutzutage neben dem körperlichen Status ein wichtiges Bewertungskriterium zur Beurteilung medizinischer Maßnahmen (gesundheitsbezogene Lebensqualität).

So wird im Sozialgesetzbuch V unter § 35b Abs. 1 darauf hingewiesen, dass beim Patientennutzen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [...] berücksichtigt werden sollen.^{122,130}

Lebensqualität im Gesundheitswesen beinhaltet vier wesentliche Bereiche. Dazu gehören das subjektive Befinden und das Handlungsvermögen im körperlichen, psychischen und sozialen Bereich. Daraus ergibt sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine definierte Größe, sondern Ergebnis mehrteiliger individueller Bewertungs- und Beurteilungsprozesse ist. Im Lauf des Lebens sowie im Krankheitsgeschehen können sich die Prozesse ändern.¹⁰⁹

2.6.1 Messung der Lebensqualität

Lebensqualität ist ein nicht unmittelbar sichtbarer, multidimensionaler Parameter, der nur indirekt über Indikatoren erfasst und vergleichbar gemacht werden kann.⁶⁷ 1985 wurden die ersten Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität entwickelt und etwa 10 Jahre später als Messinstrumente in der Forschung eingesetzt.¹⁸

Die verschiedenen Lebensqualitätsfragebögen werden anhand ihres inhaltlichen Schwerpunktes klassifiziert. Es werden krankheitsübergreifende (*generic*), krankheitsvergleichende (*chronic generic*) und krankheitsspezifische Fragebögen (*targeted*) unterschieden.^{18,148}

Inhaltlicher Schwerpunkt der krankheitsspezifischen Fragebögen (z.B. EORTC QLQ-C30) sind das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität sowie krankheitsspezifische Symptome und Funktionseinschränkungen.⁶⁷

2.6.1.1 EORTC QLQ-C30

Der Fragebogen QLQ-C30¹³⁸ (*Quality of Life Questionnaire*) der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) ist eine Mischung aus *Multi-Item*-Skalen sowie *Single-Item*-Messwerten und wird aufgrund seiner guten psychometrischen Eigenschaften¹² häufig in internationalen klinischen Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten genutzt.¹

Der Fragebogen beinhaltet 30 Fragen, von denen die Fragen 1 bis 28 jeweils die Antwortmöglichkeiten 1 „überhaupt nicht“, 2 „wenig“, 3 „mäßig“ oder 4 „sehr“ enthalten. Die Antwortmöglichkeiten für die Fragen 29 und 30 befinden sich auf einer Skala von 1 bis 7, wobei 1 „sehr schlecht“ und 7 „ausgezeichnet“ bedeutet.

Ausgewertet werden können fünf funktionelle Skalen (körperliche, kognitive, emotionale und soziale Funktion/Stellung), drei symptomatische Skalen (Müdigkeit, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), sechs symptomatische Einzelfragen sowie ein Messwert des globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (Tabelle 3).³⁷

Skalename	Skala	Anzahl Fragen	Fragenummer
Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität	QL2	2	29,30
Funktionsskalen			
Körperliche Leistungsfähigkeit	PF 2	5	1-5
Berufliche Rolle	RF2	2	6,7
Emotionales Erleben	EF	4	21-24
Kognitive Leistungsfähigkeit	CF	2	20,25
Soziale Integrität	SF	2	26,27
Symptomskalen			
Müdigkeit/ Erschöpfung	FA	3	10,12,18
Übelkeit und Erbrechen	NV	2	14,15
Schmerzen	PA	2	9,19

Tabelle 3: Struktureller Aufbau des EORTC QLQ-C30

Einzelfragen			
Atemnot	DY	1	8
Schlaflosigkeit	SL	1	11
Appetitlosigkeit	AP	1	13
Obstipation	CO	1	16
Diarrhoe	DI	1	17
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	28

Fortsetzung Tabelle 4: Struktureller Aufbau des EORTC QLQ-C30

2.6.1.2 EORTC QLQ-HN35

Ergänzend zu dem Basisfragebogen EORTC QLQ-C30 sind Fragebögen erhältlich, die detailliertere Informationen enthalten und relevant für die Evaluation der Lebensqualität spezifischer Patientengruppen sind.¹² Der Fragebogen QLQ-HN35 findet Anwendung bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Er beinhaltet sieben *Multi-Item*-Skalen und elf Einzelfragen.

Bei den Fragen 31 bis 60 gibt es jeweils die Antwortmöglichkeiten 1 „überhaupt nicht“, 2 „wenig“, 3 „mäßig“ oder 4 „sehr“. Für die Fragen 61 bis 65 gibt es nur die Antwortmöglichkeiten 1 „nein“ und 2 „ja“ auf einer dichotomen Antwortskala (Tabelle 4).³⁷

Skalename	Skala	Anzahl Fragen	Fragennummer
Symptomatische Skalen/			
Schmerzen KH	HNPA	4	31-34
Schluckbeschwerden	HNSW	4	35-38
Geruchs-/Geschmacksstörungen	HNSE	2	43,44
Sprechprobleme	HNSP	3	46,53,54
Essen in Gesellschaft	HNSO	4	49-52
Soziales Umfeld	HNSC	5	48,55-58
Sexuelle Probleme	HNSX	2	59,60

Tabelle 5: Struktureller Aufbau des EORTC QLQ-HN35.

Einzelfragen			
Zahnprobleme	HNTE	1	39
Probleme der Mundöffnung	HNOM	1	40
trockener Mund	HNDR	1	41
klebriger Speichel	HNSS	1	42
Husten	HNCO	1	45
Krankheitsgefühl	HNFI	1	47
Zusatzfragen			
Schmerzmittelgebrauch	HNPK	1	61
Nahrungsergänzungsmittel	HNNU	1	62
Ernährungssonde	HNFE	1	63
Gewichtsverlust	HNWL	1	64
Gewichtszunahme	HNWG	1	65

Fortsetzung Tabelle 6: Struktureller Aufbau des EORTC QLQ-HN35.

Auch hier gilt, dass ein hoher *Score* mit einem großen Maß an Symptomatik korreliert. Funktionsskalen, bei denen ein hoher Wert einem hohen Maß an Funktionalität entspricht, kommen nicht vor.

3 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen bearbeitet werden:

- Wie hoch ist das Gesamtüberleben (*overall survival*) von Menschen, die im Kindesalter aufgrund eines Sarkoms mit IRT bestrahlt wurden?
- Wie hoch ist die Rezidivrate bei Menschen, die im Kindesalter aufgrund eines Sarkoms mit IRT behandelt wurden?
- Welche Langzeitfolgen werden nach IRT im Kindesalter berichtet?
- Wie viele Zweitmalignome werden nach IRT im Kindesalter berichtet?
- Wie gut ist die Lebensqualität ehemals pädiatrischer Patienten nach IRT?

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Gegenstand dieser Arbeit sind Daten von Kindern und Jugendlichen, die seit 1992 im Rahmen einer multimodalen Therapie mit Brachytherapie am UKSH behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte von 1992 bis 2005 am Campus Kiel, seit 2005 am Campus Lübeck. Diese Patienten wurden über die Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Kiel und Campus Lübeck sowie die Datenbank der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin/Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (UKSH, Campus Lübeck) identifiziert.

Als **Einschlusskriterien** in die Studie galten:

1. Erkrankung an einem Sarkom im Alter bis 18 Jahre (ED)
2. Behandlung mit Brachytherapie im Alter bis 18 Jahre bei Primärtumor
3. Behandlung mit Brachytherapie im Alter bis 20 Jahre bei Rezidiv
4. Beendigung der Brachytherapie mindestens 5 Jahre vor der Datenerhebung

Es wurden 39 Patienten ermittelt, die in dem genannten Zeitraum mittels Brachytherapie behandelt wurden. 36 Patienten wurden in Kiel und 3 Patienten in Lübeck behandelt. 9 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie nicht aufgrund eines Sarkoms behandelt wurden. 30 Patienten konnten somit in die Studie eingeschlossen werden.

Nach positivem Votum der Forschungsethikkommission der Universität zu Lübeck (AZ 16-261) wurden beim Kinderkrebsregister in Mainz sowohl die letzte Lebt-Info als auch die aktuelle Anschrift der 30 Patienten erfragt. Zu 11 aus dem Inland stammenden Patienten lagen dem Register keine Patientendaten vor. Die Anschriften dieser Patienten wurden über eine Anfrage beim zuständigen Einwohnermeldeamt ermittelt. Für 5 aus dem Ausland stammende Patienten konnten außer den primären Therapiedaten, keine Follow-up-Daten generiert werden. Diese Patienten wurden nicht in die Analyse-Gruppe aufgenommen, sodass das untersuchte Patientenkollektiv insgesamt 25 Patienten umfasst (Tabelle 5).

4.2 Strahlentherapie

In dieser Studie wurden neben Brachytherapie auch externe Strahlentherapie sowie eine Kombination beider Methoden angewandt. Da der biologische Wert der vorgeschriebenen Bestrahlung im Zielgebiet ($D_{ref}=D_{min}$) bei einer PDR-/ HDR-Brachytherapie nicht mit der sehr homogenen Bestrahlung der perkutanen Strahlentherapie ($D_{ref}=D_{max}$) identisch ist, wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Begriff der Biologisch Effektiven Dosis (BED) eingeführt. Dieser beschreibt die biologische Wirkung der unterschiedlichen Strahlendosen (homogen versus inhomogen). Die physikalische Dosisverteilung wird mit der "Verschreibungsdosis" (Zielgebiet umschließende Dosis = D_{ref}) im klinischen Zielvolumen als repräsentativ angesehen. Wir verwendeten 20-30 Gy als Gesamt-Referenzdosis (D_{ref}).

4.3 Datenerhebung

Insgesamt konnte für 18 der 25 Patienten die aktuelle Adresse ermittelt werden. Sie wurden postalisch über die Durchführung und den Zweck der Studie informiert und gebeten, einen Erfassungsbogen mit allgemeinen und gesundheitsbezogenen Fragen sowie den Basisfragebogen EORTC QLQ-C30³⁸ und den diesen ergänzenden QLQ-HN35¹² auszufüllen und in einem vorfrankierten Rückumschlag zurückzusenden. Der Erfassungsbogen wurde eigens für die Studie erstellt und evaluiert, um neben der Lebensqualität auch gesundheitsbezogene Aspekte und Informationen zur beruflichen Entwicklung der ehemaligen Patienten zu erfassen.^{8,102,112} Den Patienten war es freigestellt, Fotos des ehemaligen Behandlungsgebietes per E-Mail zu übersenden. Sofern nach 6 Wochen keine Patientenrückmeldung vorlag, erfolgte eine zweite postalische Kontaktaufnahme. Falls erneut keine Patientenantwort einging, wurden die Daten der betreffenden Studienteilnehmer an der Quelle anonymisiert und ohne explizite Einwilligung ausgewertet. In diesen Fällen galt das Datum der letzten Vorstellung als Datum des *Lost-to-follow-up*.

Folgende Informationen bezüglich der primären Tumorerkrankung wurden den Patientenakten entnommen:

- Datum der Erstdiagnose
- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Tumorentität
- Tumorlokalisierung
- Tumorstadium

Folgende Informationen wurden sowohl für den Primärtumor als auch für Erst- und Zweitrezidive erfasst:

- Chemotherapieprotokoll inklusive verwendeter Chemotherapeutika
- Durchführung einer Strahlentherapie
- Durchführung einer Tumorresektion
- Durchführung einer Brachytherapie
- Gesamtdosis der Brachytherapie
- Strahlenvorbelastung durch perkutane Radiatio
- Auftreten eines Rezidivs nach Brachytherapie

Erhebungszeitpunkte

Erfasst wurden die Daten zu folgenden Zeitpunkten:

- t0= Diagnosestellung
- t1= Nach Abschluss der Therapie
- t2= ≥ 5 Jahre nach Abschluss der Therapie, sofern der Therapieabschluss zum Zeitpunkt der Datenerhebung ≥ 5 Jahre zurücklag

4.4 Datenauswertung

In dieser Arbeit wurden die allgemeinen und krankheitsspezifischen Daten des Patientenkollektivs anhand der Patientenakten sowie des Studienfragebogens (siehe Anhang 1) erfasst, als Excel-Datei gespeichert und deskriptiv ausgewertet. Für die quantitative Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte ein Export in SPSS. Diese beinhaltete eine Subgruppenanalyse mit histologischen und lokalisationsbezogenen Untergruppen. Unterschiede wurden mithilfe des Log-rank-Tests betrachtet, wobei ein $p < 0.05$ als signifikant angenommen wurde.

Das Maß an Lebensqualität der ehemaligen Patienten wurde mittels des nachfolgend beschriebenen *Scoring*-Verfahrens der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-HN35 in einer Excel-Datei berechnet (siehe *EORTC Scoring manual*)³⁷ und ebenfalls deskriptiv aufgearbeitet.

4.4.1 Scoring-Verfahren EORTC QLQ-C30

Im EORTC QLQ-C30 werden die Werte aller Skalen nach einem allgemeingültigen Schema berechnet. Jede Frage findet dabei zur Berechnung einer Skala nur einmal Verwendung.

Im ersten Schritt muss für alle Skalen zunächst der Rohwert (*Raw Score*) berechnet werden. Dieser ergibt sich durch Addition der erreichten Punktwerte der Einzelfragen/Items (I) der jeweiligen Skala und Division durch die Anzahl der Einzelfragen (n).

Raw Score für alle Skalen: $Raw\ Score\ (RS) = (I1 + I2 + \dots + In)/n$

Beispiel körperliche Leistungsfähigkeit $RS = (Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + Q5)/5$

Im Anschluss erfolgt eine lineare Transformation. Hierfür wird der *Raw Score* standardisiert und die Spannweite (*Item range*) der jeweiligen Skala in die Berechnung miteinbezogen. Für die Fragen 1 bis 28 beträgt die Spannweite $4 - 1 = 3$, und $7 - 1 = 6$ für die Fragen 29 und 30. Es gilt zu beachten, dass die *Scores* der funktionalen Skalen anders berechnet werden als die der symptomatischen Skalen/ Einzelfragen und die des allgemeinen Gesundheitszustandes/der Lebensqualität³⁷.

Funktionale Skalen: $Score = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$

Beispiel körperliche Leistungsfähigkeit $PF2\ Score = \{1 - (RS - 1)/3\} \times 100$

Symptomatische Skalen/ Einzelfragen; allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität: $Score = \left\{ \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$

Beispiel Müdigkeit/ Erschöpfung $FA\ Score = \{(RS - 1)/3\} \times 100$

Ergebnis der linearen Transformation sind *Score*-Werte auf einer Bewertungsskala zwischen 0 und 100. Ein hoher Wert entspricht dabei einem hohen Antwortlevel des Befragten. Ein hoher Wert in einer der funktionellen Skalen steht somit für ein hohes Maß an Funktionalität. Eine hohe Lebensqualität wird durch einen hohen Wert für den globalen Gesundheitszustand repräsentiert. Bei den symptomatischen Skalen entspricht ein hoher Wert hingegen einem hohen Maß an Symptomatik.

4.4.2 Scoring- Verfahren EORTC QLQ-HN35

Das *Scoring*-Verfahren des EORTC QLQ-HN35 ist identisch mit dem *Scoring*-Prinzip für die symptomatischen Skalen/Einzelfragen des EORTC QLQ-C30.

5 Deskriptive Statistik-Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 25 Patienten (16 männliche und 9 weibliche). 24 Patienten wurden aufgrund eines Rhabdomyosarkoms behandelt (RME n=19, RMA n=4, nicht näher bezeichneter Subtyp n=1), ein Patient aufgrund eines Fibromyosarkoms. Die häufigste Tumorlokalisation stellte die Kopf-Hals-Region dar (n=12), gefolgt von der Orbita (n=8) und den Extremitäten (n=3). Bei einem Patienten war das RMS in der Blase/Prostata lokalisiert, bei einem weiteren in der Subgruppe „andere Lokalisation“. Die Gruppe Kopf-Hals-Tumoren wurde in die Untergruppen „nicht-parameningeal“ (n=5) sowie „parameningeal“ (n=7) unterteilt. Die letzte Gruppe umfasst 5 Patienten mit Tumoren der Orbita, bei denen der Tumor den Knochen infiltriert hatte. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Brachytherapie, unabhängig vom Therapiezeitpunkt (P, R1, R2), betrug 8,3 [1,3-17,9] Jahre. Die Brachytherapie erfolgte bei den meisten Patienten in PDR-Technik und bei vier Patienten in HDR-Technik. Die mittlere Strahlendosis betrug 26,5 [20-40] Gy bei Brachytherapie sowie 29,5 [23-55] Gy bei perkutaner Strahlentherapie. Im Durchschnitt vergingen seit der Brachytherapie 12,4 [0,9-23,5] Jahre bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

	gesamt	männlich	weiblich
Studienteilnehmer n (%) *	25 (100)	16 (64,0)	9 (36,0)
Alter bei Studienteilnahme in Jahren			
– Mittelwert	24,8	24,8	24,8
– Standardabweichung	6,0	7,1	3,3
– Spannweite	10,7-31,5	10,7-36,0	20,4-31,5
Tumorentität n (%) *			
– Rhabdomyosarkom	24 (96,0)	15 (60,0)	9 (36,0)
▪ Embryonales RMS	19 (76,0)	11 (44,0)	8 (32,0)
▪ Alveoläres RMS	4 (16,0)	4 (16,0)	-
▪ unbekannter Subtyp	1 (4,0)	-	1 (4,0)
– Fibrosarkom	1 (4,0)	1 (4,0)	-
Lokalisation¹ n (%) *			
– Orbita	8 (32,0)	5 (20,0)	2 (8,0)
– Kopf-Hals nicht parameningeal	5 (20,0)	3 (12,0)	2 (8,0)
– Kopf-Hals parameningeal	7 (28,0)	4 (16,0)	3 (12,0)
– Extremitäten	3 (12,0)	3 (12,0)	-
– Urogenital	1 (4,0)	1 (4,0)	-
– andere	1 (4,0)	-	1 (4,0)
Alter bei Erstdiagnose Malignom in Jahren			
– Mittelwert	7,3	8,7	4,7
– Standardabweichung	4,6	4,8	3,0
– Spannweite	0,6- 17,6	0,6-17,6	0,9-9,2
	gesamt	männlich	weiblich

Tabelle 7: Beschreibung des Patientenkollektivs

Studienteilnehmer n (%) *	25 (100)	16 (64,0)	9 (36,0)
Alter bei Brachytherapie² in Jahren			
– Mittelwert	8,3	9,7	5,6
– Standardabweichung	3,5	4,8	2,9
– Spannweite	1,3-17,9	1,4-17,9	13-10,0
Bestrahlungsart² Brachytherapie n (%) *			
– PDR	22 (88,0)	13 (52,0)	9 (36,0)
– HDR	3 (12,0)	3 (12,0)	-
Bestrahlungsdosis² Brachytherapie in Gy			
– Mittelwert	26,5	26,0	25,8
– Standardabweichung	6,1	5,3	7,3
– Spannweite	20-40	20-35	20-40
Strahlenbelastung² perkutane Bestrahlung in Gy			
– Mittelwert	29,5	43,1	36,2
– Standardabweichung	10,9	11,1	8,9
– Spannweite	23-55	23-55	30-48

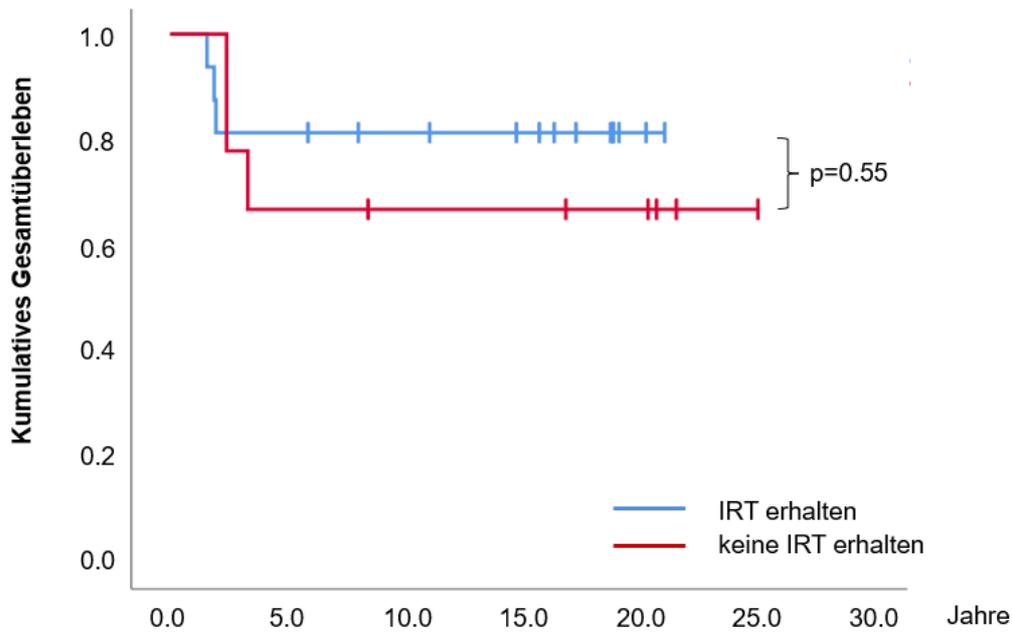
Fortsetzung Tabelle 5: Beschreibung des Patientenkollektivs, n=Fallzahl, * Prozent (%) in Bezug auf das Gesamtkollektiv, ¹ Tumorlokalisation modifiziert nach Koscielniak et al. 2018⁷⁰, ² unabhängig vom Zeitpunkt der Therapie (umfasst PT, R1, R2)

5.1.1 Gesamtüberleben

Die Untersuchung ergab, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung/Patientenbefragung 19 der 25 ehemals pädiatrisch-onkologischen Patienten noch lebten, was einem 3-Jahres-Gesamtüberleben von 76 % entspricht. 16 Patienten erhielten die IRT (IRT_{alleine} n=6; boost n=4; EBRT+IRT n=6) zum Zeitpunkt der Primärtherapie. Für diese Patienten lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 81 %. Hierbei ist zu beachten, dass 8 der noch lebenden Patienten der CWS *high-risk* Gruppe zugeordnet wurden und ein Patient sogar der *very-high-risk* Gruppe. Im Vergleich dazu lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben der Patientengruppe, die keine IRT als Teil der Primärtherapie erhielten, bei 67 % (Abbildung 4). Diese Patienten erhielten die Brachytherapie zur Behandlung eines Lokalrezidivs (R1/R2) nach vorausgegangener EBRT+CTx bzw. alleiniger CTx.

Sechs Patienten (24 %) sind im Verlauf der multimodalen Therapie verstorben. Die Hälfte dieser Patienten erhielt die IRT zur Rezidivbehandlung nach vorausgegangener EBRT+CTx. Bei einem Patienten wurde die IRT als alleinige *first-line*-Therapie (RMS Mundboden/Zunge) durchgeführt, bei 2 Patienten (RMS Sinus maxillaris und Orbita) als *Boost*-Therapie.

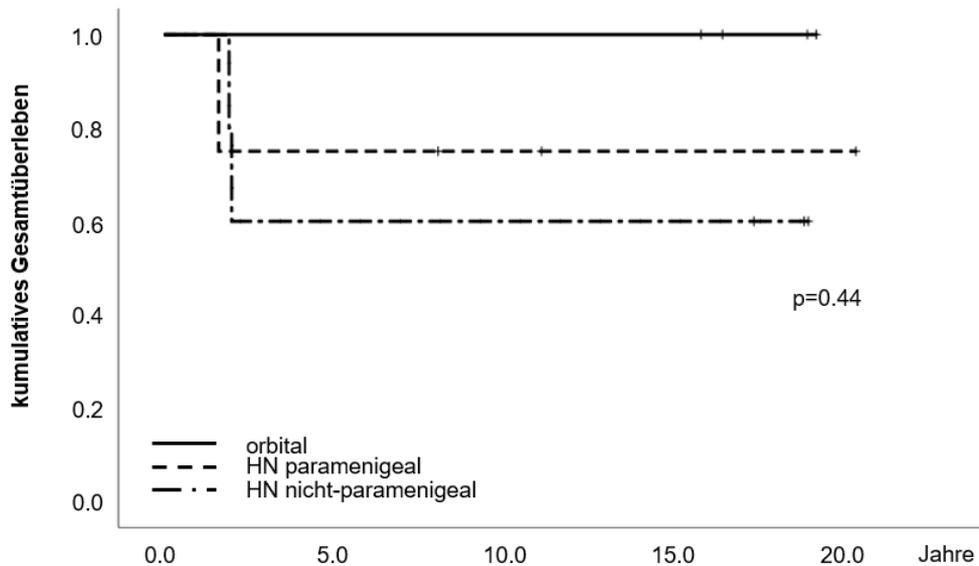
Eine Subgruppen-Analyse zeigte, dass sowohl die Tumorlokalisation (p=0,44; Abbildung 5a) als auch der histologische Subtyp (p=0,88; Abbildung 5b) sowie der Zeitpunkt der IRT (p=0,55) die Effektivität der Brachytherapie nicht beeinflussten.



Anzahl Gefährdete:

IRT	16	13	11	9	2	0	0
keine IRT	9	6	5	5	4	1	0

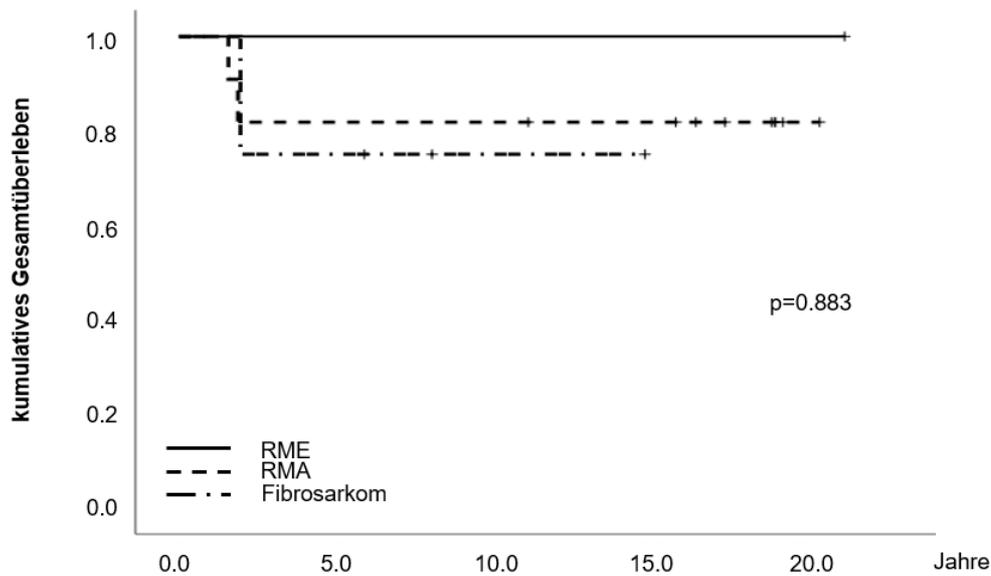
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der gesamten Kohorte. Die Angaben IRT erhalten/ keine IRT erhalten beziehen sich auf die Therapie des Primärtumors, unabhängig davon, ob im weiteren Verlauf eine IRT erfolgte.



Anzahl Gefährdete:

Orbital	4	4	4	4	1
HN parameningeal	5	3	3	3	0
HN nicht-parameningeal	4	3	2	1	1

Abbildung 5a: Kaplan-Meier-Kurve anhand der drei größten Lokalisationsgruppen



Anzahl Gefährdete	0.0	5.0	10.0	15.0	20.0
RME	11	9	9	8	2
RMA	4	3	1	0	0
Fibrosarkom	1	0	0	0	0

Abbildung 5b: Kaplan-Meier-Kurve anhand des histologischen Subtyps

Rezidivfreies Überleben

In der Gruppe der Patienten, die eine IRT ohne EBRT als Primärtherapie erhielten (n=6), ist ein Junge verstorben, der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Lungenmetastasen aufwies. Die anderen fünf Patienten lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung, drei ohne Rezidiv, zwei mit unklarem Rezidivstatus.

In der Gruppe der Patienten mit Boost-Therapie bei Erstdiagnose (n=4) erlitten zwei Patienten ein Rezidiv und verstarben, für zwei Überlebende ist der Rezidivstatus unklar.

Von den sechs Patienten, die eine EBRT+IRT bei ED erhielten, erlitten fünf Patienten kein Rezidiv, bei einem Patienten konnten bezüglich des Rezidivstatus keine Daten erhoben werden.

Alle Patienten (n=7), die eine EBRT ohne IRT als Ersttherapie erhielten, erlitten ein Rezidiv. Nach der alleinigen IRT zur Behandlung des ersten Rezidivs, erlitt ein Patient ein weiteres Rezidiv und verstarb, zwei weitere Patienten verstarben ebenfalls. Drei dieser Patienten lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung rezidivfrei.

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass 9/16 Patienten nach irgendeiner Form der Brachytherapie, unabhängig vom Therapiezeitpunkt, kein Rezidiv entwickelten. Für 5/16 Patienten konnten keine Daten bezüglich des Rezidivstatus erhoben werden, 2/16 Patienten erlitten ein Rezidiv.

5.2 Ergebnisse der Patientenbefragung

Von den 18 Patienten, deren aktuelle Adresse ermittelt werden konnte, schickten 13 Patienten (72,2 %) den Fragebogen ausgefüllt zurück. Von den übrigen 5 Patienten (27,7 %) erhielten wir auch nach der zweiten Kontaktaufnahme keine Antwort (Tabelle 6).

	gesamt	männlich	weiblich
Rückmeldung n (%)	18 (100)	12 (66,66)	6 (33,33)
– Antwort erhalten	13 (72,22)	7 (53,84)	6 (46,15)
– keine Antwort	5 (27,77)	5 (100)	0 (0,00)
Alter bei Befragung in Jahren			
– Mittelwert	24,70	21,89	24,74
– Spannweite	20,62	19,10	6,64
– Standardabweichung	5,11	6,22	2,35

Tabelle 6: Beschreibung der Patientenbefragung

5.2.1 Ausbildung und Beruf

Von den 13 befragten Patienten gingen 2 noch zur Schule (15,4 %), 2 hatten einen Hauptschulabschluss (15,4 %), 5 die Mittlere Reife (38,5 %) und 3 Patienten Abitur (23,1 %). Zwei der Abiturienten studierten an einer Universität. Eine Patientin machte bezüglich des Schulabschlusses keine Angaben, gab jedoch an, dass sie eine Ausbildung mache (7,6 %). Sieben Patienten gingen einer beruflichen Tätigkeit nach. Eine Patientin arbeitete zum Zeitpunkt der Befragung nicht, eine andere befand sich in Elternzeit und eine weitere machte zu der beruflichen Tätigkeit keine Angaben.

5.2.2 Spätfolgen der onkologischen Therapie

Um die Spätfolgen der onkologischen Therapie zu erfassen, wurden neben den Angaben der Patienten auf dem Studien-Fragebogen auch die Patientenakten ausgewertet.

I. Zweitmalignome

Frage 18: Trat bei Ihnen neben der oben genannten Krebserkrankung eine neue Krebserkrankung auf?

Diese Frage beantworteten **alle** Patienten der überlebenden Patienten mit NEIN.

II. Hautveränderungen

Frage 19: Ist Ihre Haut im Bereich Ihrer ersten Krebserkrankung verändert?

9 Patienten der Überlebenden beantworteten diese Frage mit JA, 4 Patienten mit NEIN. Unter den Patienten, die diese Frage mit JA beantworteten, gaben alle an, dass sie Narben hätten, 3 zusätzlich Pigmentstörungen und eine Patientin trockene Haut. 8 dieser Patienten haben im Verlauf der Therapie zusätzlich zur Brachytherapie eine perkutane Bestrahlung erhalten. Nur bei einer Patientin wurde eine alleinige IRT durchgeführt.

Frage 20: War eine kosmetische Operation erforderlich?

Aufgrund der bestehenden Hautveränderungen war bei 3 der 9 Patienten eine kosmetische Operation erforderlich.

III. Medikamenteneinnahme

Frage 5: Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Diese Frage beantworteten 9 Patienten mit NEIN, 4 Patienten mit JA. Unter diesen 4 Patienten nahm eine Patientin antidepressive Medikamente ein, ein Patient ein Medikament zur Cholesterinsenkung und ein weiterer Patient Schilddrüsenhormone. Ein 10-jähriger Junge erhielt 5 Jahre nach Ende einer *Boost*-Therapie im kleinen Becken eine entsprechende Therapie bei Wachstumshormonmangel.

IV. Sehfähigkeit (nur Orbitatumoren (ORB =4, HN-PM n=3))

Frage 6: Ist Ihre Sehkraft eingeschränkt?

Alle Patienten, deren Tumor im Bereich der Orbita lokalisiert war, gaben an, eine eingeschränkte Sehkraft zu haben. Vier Patienten erhielten zur Primärtherapie eine EBRT+CTx und erst zur Rezidivbehandlung eine Brachytherapie. Zwei dieser Patienten gaben an auf dem behandelten Auge blind zu sein, 2 weitere gaben eine Kurzsichtigkeit an. Es ist unklar, in welchem Therapieabschnitt die Beeinträchtigung der Sehkraft eintrat. Eine Patientin, bei der zur Primärtherapie eine Brachytherapie durchgeführt wurde, gab eine Weitsichtigkeit auf dem betroffenen Auge an. 2 Patientinnen erhielten eine primäre Boost-Therapie.

Die eine Patientin gab eine leicht eingeschränkte Sehkraft ohne nähere Beschreibung an, die andere eine Restsehkraft von 3-5 %.

Frage 7: War Ihre Sehkraft bereits vor Ihrer Krebserkrankung eingeschränkt?

Nur ein Patient gab an, dass seine Sehstärke bereits vor der Operation eingeschränkt war, bei den übrigen 6 Patienten veränderte sich die Sehkraft erst nach der Therapie.

Frage 8: Benötigen Sie eine Brille?

Zwei Patienten gaben an, keine Brille zu benötigen; die restlichen 5 Patienten waren Brillenträger.

V. Immunstatus/ Infektanfälligkeit

Frage 9: Mussten Sie bereits in einem Jahr mind. 4x aufgrund von Infektionen mit Antibiotika behandelt werden?

Frage 10: Mussten Sie aufgrund immer wiederkehrender Infekte schon einmal länger als zwei Wochen Antibiotika einnehmen?

Frage 11: Hatten Sie zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen?

Frage 12: Hatten Sie schon einmal zwei oder mehr mittels Röntgen gesicherte Lungenentzündungen innerhalb von 3 Jahren?

Frage 13: Hatten Sie schon einmal eine Infektion an ungewöhnlichen Stellen mit normalerweise harmlosen Erregern?

Bis auf 2 Patienten beantworteten alle Patienten die Fragen 9-13 mit NEIN. Eine Patientin mit einem RME im Hypopharynx beantwortete die Fragen 9,10,12 mit JA, ein Patient, der an einem RME der Orbita erkrankte, beantwortete Frage 10 mit JA.

VI. Depressionen

Frage I: Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?

Diese Frage beantworteten zwei weibliche und ein männlicher Patient mit JA, die anderen Patienten mit NEIN.

Frage II: Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Diese Frage beantwortete nur ein männlicher Patient mit JA, die übrigen Patienten verneinten diese Frage.

5.3 Lebensqualität

5.3.1 EORTC QLQ-C30

Wir entschieden uns zur Auswertung der Lebensqualität den EORTC-QLQ Fragebogen zu nutzen, da die meisten unserer Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung volljährig waren. Lediglich zwei Patienten waren noch minderjährig sie füllten die Bögen gemeinsam mit ihren Eltern aus. Wir fanden heraus, dass diese Patienten keine Ausreißer darstellten, sodass wir uns entschlossen, sie in die Analyse mit einfließen zu lassen.

Nach Auswertung der EORTC-Fragebögen ergab sich für den globalen Gesundheitszustand/ die Lebensqualität der befragten Patienten ein mittlerer Score von 76,2 [16,6-100], was einem hohen Maß an Lebensqualität mit geringfügiger Beeinträchtigung entspricht. Der von uns erhobene Wert liegt damit sowohl deutlich über dem europäischen (66,1)⁹⁸ als auch knapp über dem deutschen Referenzwert (75,9)⁵⁶ der entsprechenden Durchschnittsbevölkerung (Abbildung 6).

Ein hohes Maß an Funktionalität spiegeln die Antworten der Fragen zu den fünf *functional scales* wider (M 83,6). Mit einem Mittelwert von 79,9 (SD 20,5) erreichte die Skala „*emotional functioning*“ den geringsten Wert. Der höchste Wert ergab sich aus der Berechnung der Fragen bezüglich der Skala „*physical functioning*“ mit einem Mittelwert von 93,7 (SD 17,2). Auch in der nationalen und europäischen Vergleichsstudie zeigte sich diese Verteilung, wobei die von uns erhobenen Werte dabei teilweise unterhalb der Referenzwerte lagen (Abbildung 6). Die größte Diskrepanz zeigte sich hierbei bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit, die geringste im Hinblick auf die Rollenfunktion. Insgesamt ergab sich dennoch eine geringfügige funktionelle Beeinträchtigung der ehemaligen Patienten.

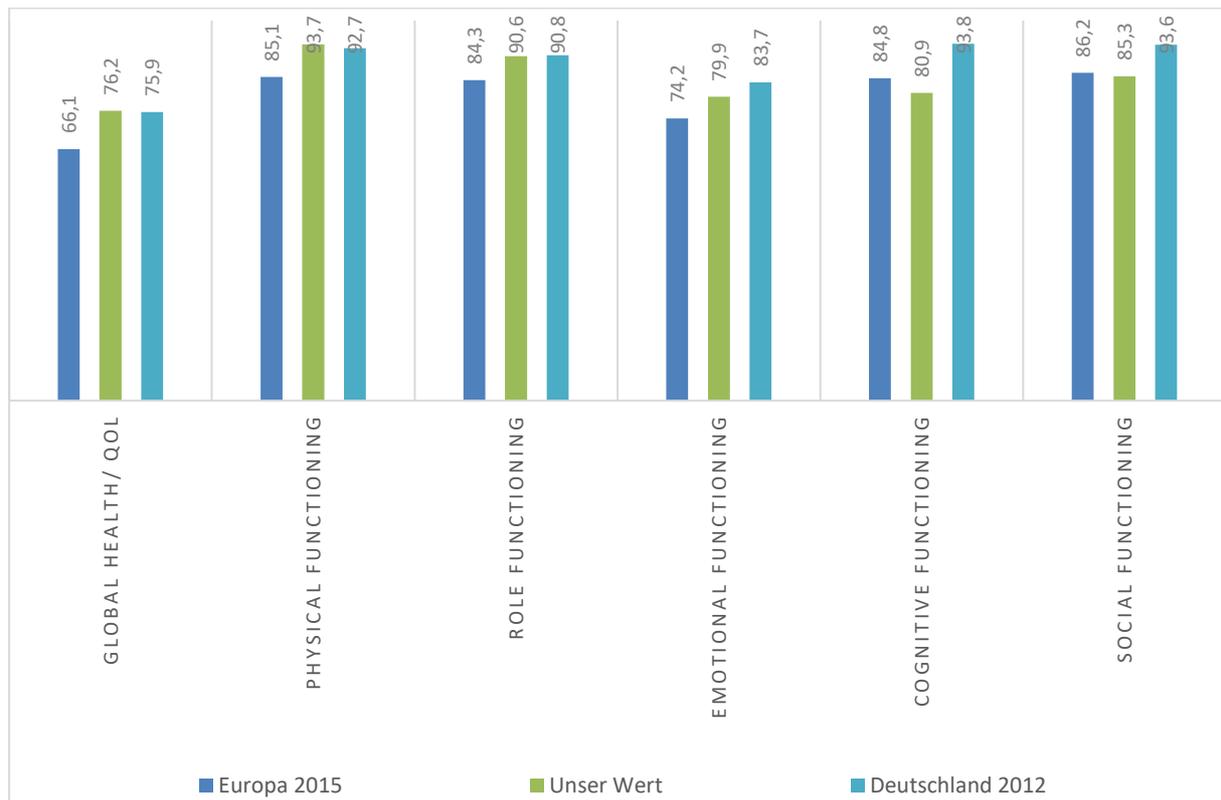


Abbildung 6: Mittelwerte der linear transformierten Scores für *global health/QoL* und die fünf *functional scales* des EORTC-C30 im nationalen (Referenzdaten siehe *Acta Oncology* 2014⁵⁶) und europäischen Vergleich (Referenzdaten siehe *European Journal of Cancer* 107/2019⁹⁸)

Unsere Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung im Mittel 24,7 Jahre alt, sodass wir die von uns erhobenen Werte der Referenzkohorte in der Altersgruppe 18-29 Jahre gegenüberstellten (Abbildung 7). Hierbei zeigte sich sowohl für die männlichen als auch für die weiblichen Patienten ein deutlich höherer Score für den globalen Gesundheitszustand als in der jeweiligen Referenzgruppe. Auch bezüglich der „*physical functioning*“ und der „*emotional functioning*“ zeigte sich für beide Geschlechter im europäischen Vergleich ein höherer Score. Lediglich bezüglich der Rollenfunktion sowie der sozialen Funktion zeigten die weiblichen Patienten niedrigere Scores als die europäische Referenzgruppe, die männlichen Patienten wiesen stets einen höheren Score auf.

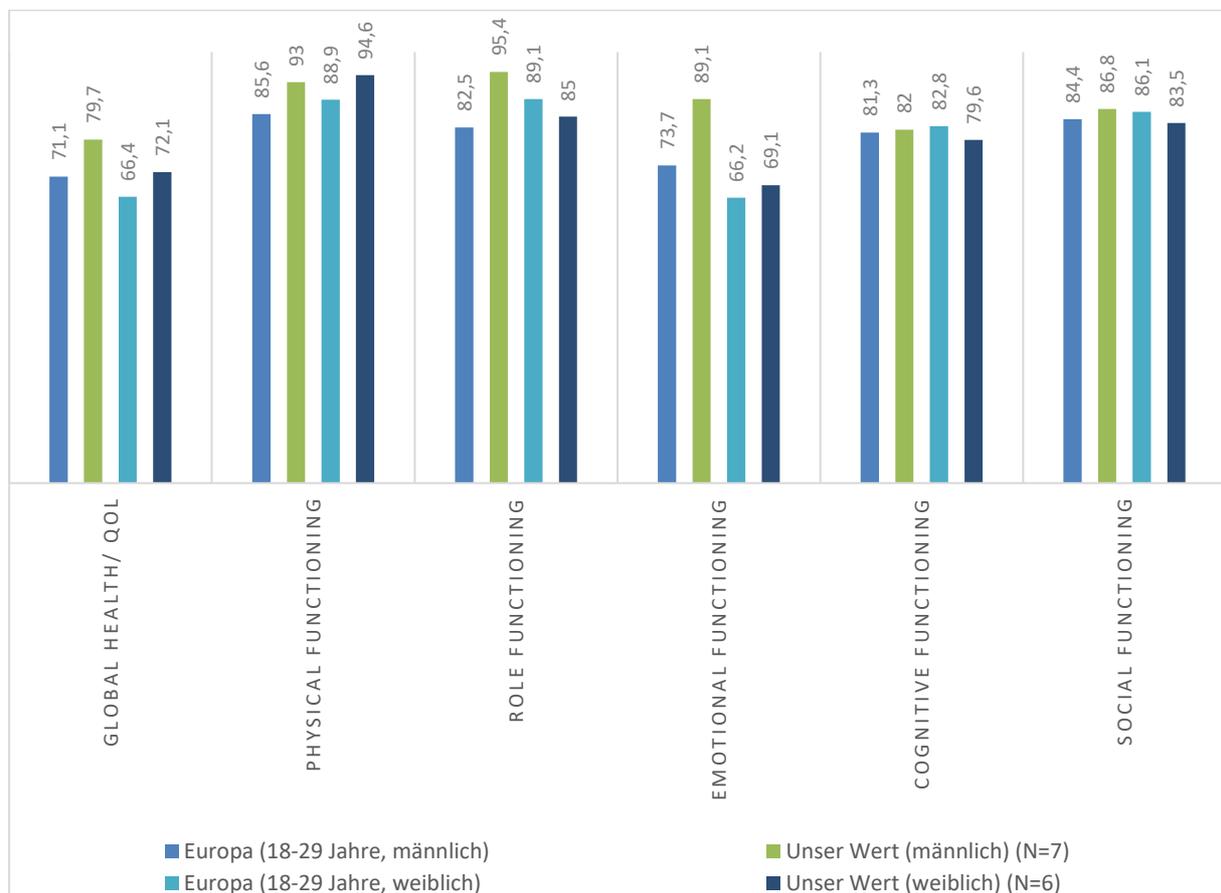


Abbildung 7: Mittelwerte der linear transformierten Scores für *health/QoL* und die fünf *functional scales* des EORTC-C30 nach Geschlecht getrennt und im europäischen Vergleich mit der Altersgruppe 18-29 Jahre (Referenzdaten siehe *European Journal of Cancer* 107/2019⁹⁸)

Im Hinblick auf die einzelnen Lokalisationsgruppen (Abbildung 8) war der Unterschied (R 5,9) bezüglich der „*physical functioning*“ gering. Der mittlere Score betrug 81,3 (SD 7,8). Für die „*role functioning*“-Skala zeigte sich eine größere Varianz (R 15,4). Für beide Skalen ergab sich sowohl für alle drei Gruppen zusammengenommen als auch für die einzelnen Gruppen eine geringfügige Beeinträchtigung.

Bezüglich der „*emotional functioning*“- sowie der „*social functioning*“-Skala zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (Orbita ausgenommen) mit einem Score von 55 bzw. 62,3 eine stärkere Beeinträchtigung als in den beiden anderen Gruppen.

Auf der „*cognitive functioning*“-Skala zeigten sich sowohl für die Gruppe der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren als auch für die Gruppe der Patienten mit Tumoren in der Beckenregion Scores (64,6/73,3), die im Vergleich zu den Orbitatumor-Patienten (80,2) auf eine stärkere, aber insgesamt geringe Beeinträchtigung hinwiesen.

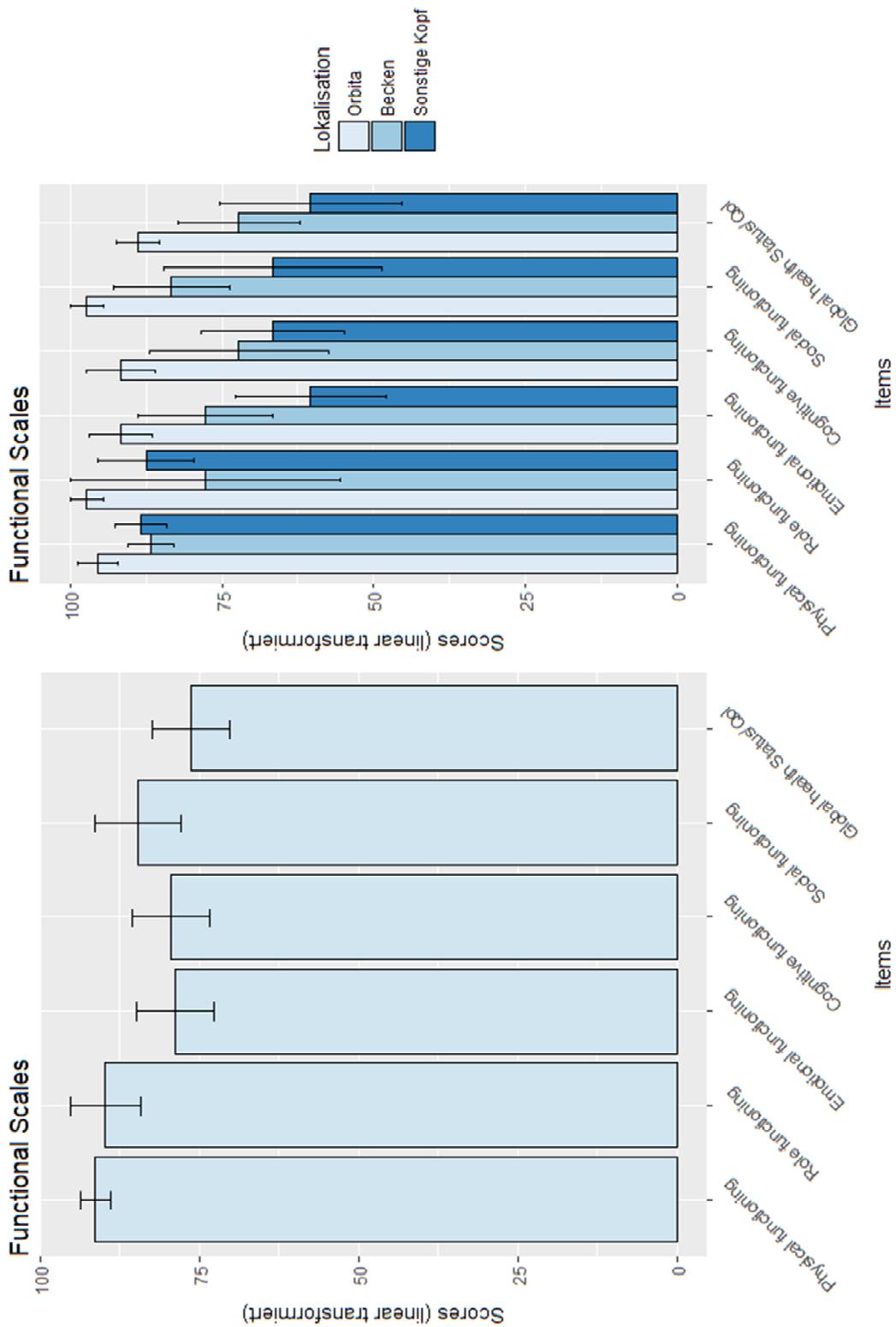


Abbildung 8: Überblick über Lebensqualität und Funktionalität aller befragten Patienten (Kernfragebogen QLQ-C30). Angegeben wurden sowohl der Mittelwert als auch die Standardabweichung der jeweiligen Skala. Links: Auswertung der Patientenantworten bezüglich *functional scales* und Lebensqualität; rechts: Differenzierung der linksstehenden Ergebnisse durch Aufteilung in die 3 Lokalisationsgruppen.

Neben Fragen bezüglich der Lebensqualität und Funktionalität beinhaltet der EORTC auch Fragen zu typischen Symptomen einer Malignomtherapie.

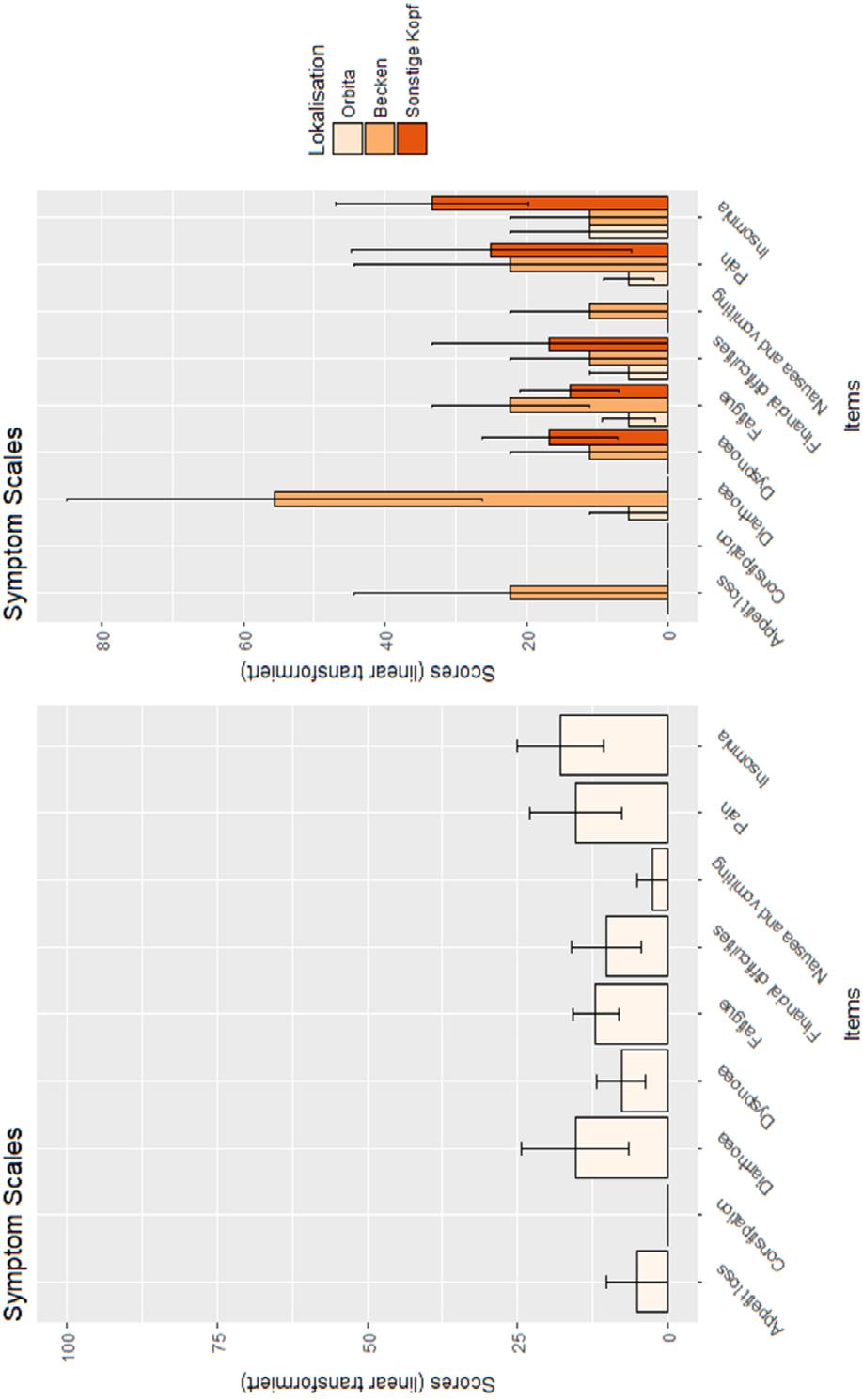


Abbildung 9: Überblick über Malignom-assoziierte Symptome aller befragten Patienten (Kernfragebogen QLQ-C30). Angegeben wurden sowohl der Mittelwert als auch die Standardabweichung der jeweiligen Skala. Links: Auswertung der Patientenantworten bezüglich der *symptom scales*; rechts: Differenzierung der linksstehenden Ergebnisse durch Aufteilung in die 3 Lokalisationsgruppen.

Bei der Analyse der symptomatischen Skalen ergab sich für alle neun Skalen/Einzelfragen zusammen ein mittlerer Skalenwert von 9,34. Die Scores variieren sowohl zwischen den Skalen als auch innerhalb der Skalen der einzelnen Gruppen (Abbildung 9). Der höchste Score ergab sich aus der Berechnung der Skala für Schlafstörungen (M 17,7), wobei die Patienten der Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren (M 77) im Vergleich zu den anderen (M 13,2) die meisten Beschwerden angaben. Für die Skala „*Fatigue*“ ergab sich hingegen ein geringerer Score mit 10,7, wobei hier die Patienten mit Tumoren im Becken (M 22,2) angaben, mehr Beschwerden zu haben als die Patienten der anderen Gruppen (M 7,3).

Mit einem mittleren Score von 22,2 gaben Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Orbita ausgenommen) verhältnismäßig häufiger an, unter Dyspnoe zu leiden als die beiden anderen Patientengruppen. Bezüglich einer Schmerzsymptomatik ergab sich für Patienten mit Orbitatumoren im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen der geringste Score (M 4,5).

Im nationalen und europäischen Vergleich gaben unsere Patienten weniger Müdigkeit, Dyspnoe und Obstipation an, jedoch insgesamt mehr Schlaflosigkeit, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten (Abbildung 10).

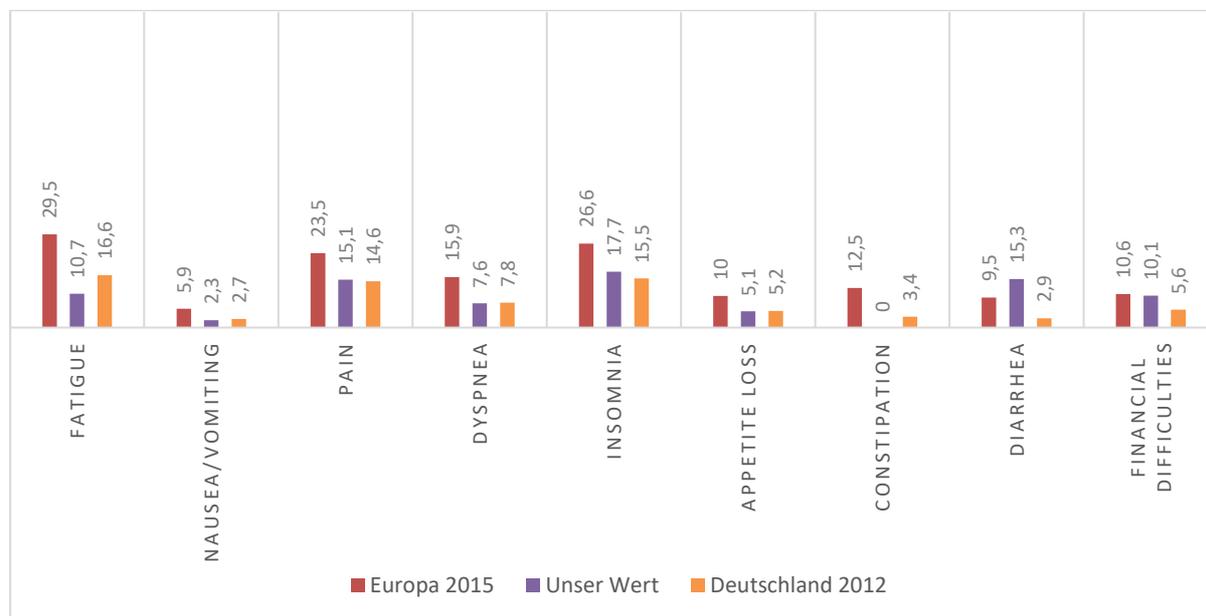


Abbildung 10: Mittelwerte der linear transformierten Scores der die sieben *symptom scales* des EORTC-C30 im nationalen (Referenzdaten siehe Acta Oncology 2014⁵⁶) und europäischen Vergleich (Referenzdaten siehe *European Journal of Cancer* 107/2019⁹⁸)

Im Vergleich mit der altersentsprechenden europäischen Referenzgruppe (Abbildung 11) zeigte sich für unsere Patienten bezüglich der Skala „*Fatigue*“ ein um fast ein Drittel geringerer *Score*. In Bezug auf finanzielle Schwierigkeiten zeigte sich bei unseren männlichen Patienten ein geringerer Wert als in der Referenzgruppe, bei den weiblichen liegt der *Score* knapp oberhalb des Referenzwertes.

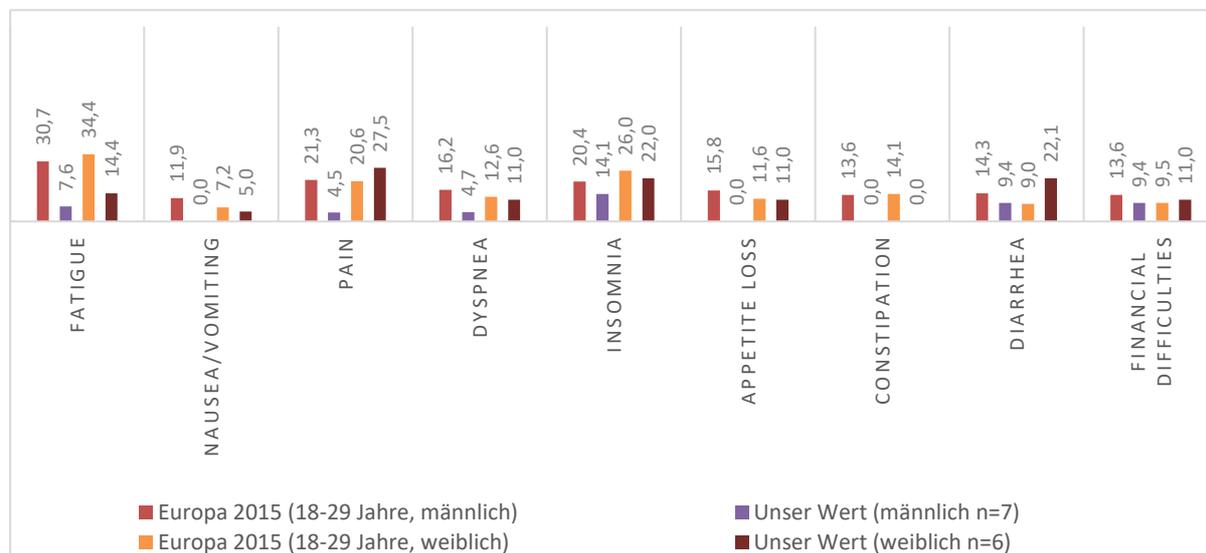


Abbildung 11: Mittelwerte der linear transformierten *Scores* der sieben *symptom scales* des EORTC-C30 nach Geschlecht getrennt und im europäischen Vergleich mit der Altersgruppe 18-29 Jahre (Referenzdaten siehe *European Journal of Cancer* 107/2019⁹⁸)

5.3.2 EORTC QLQ-HN35

Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich erhielten ergänzend zu dem Kernfragebogen den krankheitsspezifischen Fragebogen QLQ-HN35. Für die Patienten, deren Tumor in der Orbita lokalisiert war, ergab sich für alle 18 Skalen ein gemeinsamer Mittelwert von 6,9 (Abbildung 12). Dies entspricht geringen Beschwerden. Bei den Kopf-Hals-Patienten ergab sich für alle Skalen zusammen ein mittlerer *Score* von 23,1. Dies entspricht auf der Bewertungsskala wenig Beschwerden, im Vergleich zu den Orbita-Patienten zeigten sie jedoch mehr Symptomatik. Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich bei der Mundöffnung. Hier gab, im Gegensatz zu den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (M 50,6), keiner der Orbita-Patienten Beschwerden an.

Die Notwendigkeit einer Ernährungssonde sowie eine Gewichtszunahme wurde von keinem Patienten der beiden Gruppen angegeben.

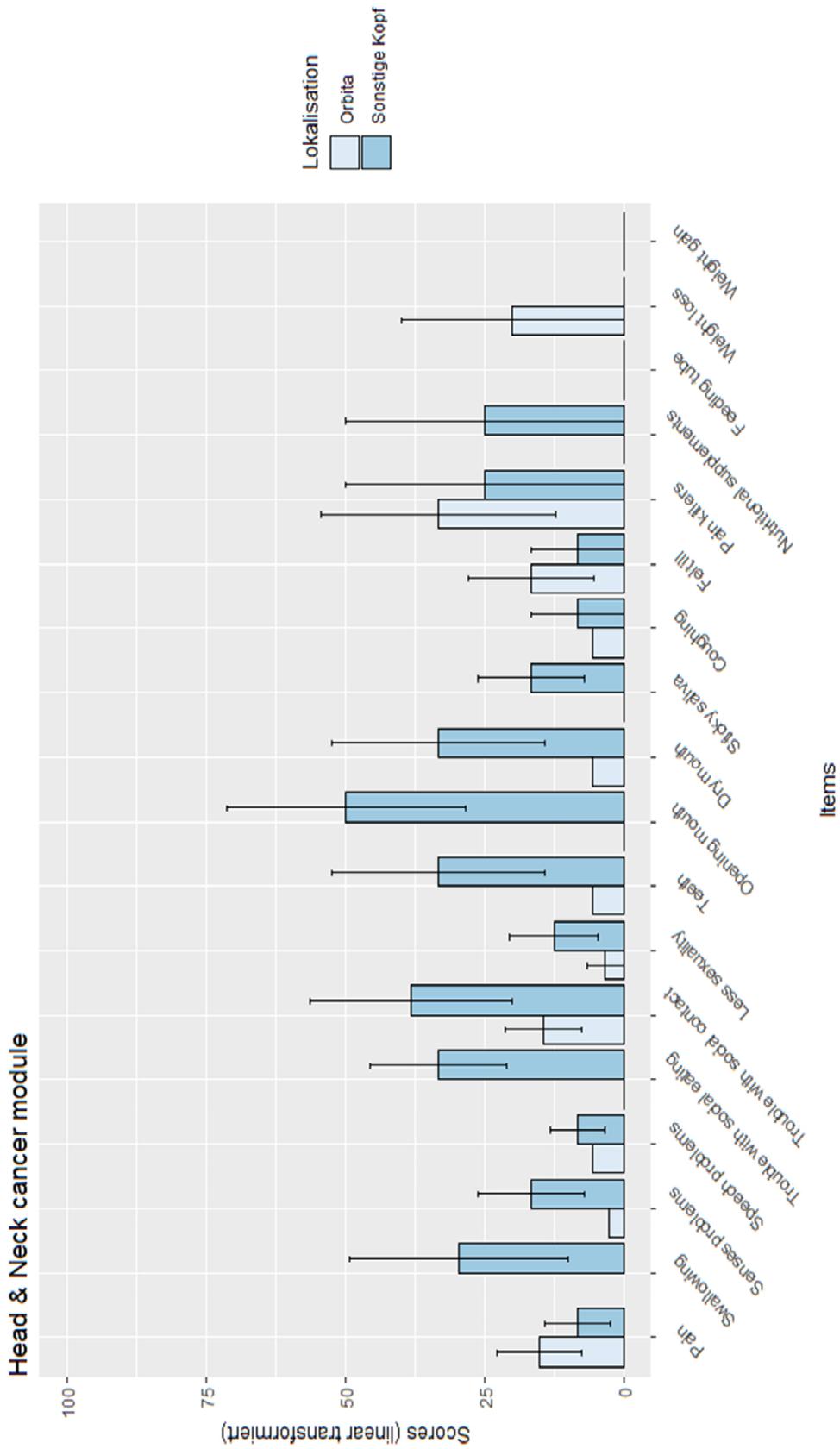


Abbildung 12: Überblick über Malignom-assoziierte Symptome der befragten Patienten mit Tumor im Kopf-Hals-Bereich (Zusatzfragebogen QLQ-HN35). Angegeben wurden sowohl der Mittelwert als auch die Standardabweichung der jeweiligen Skala, getrennt nach den zwei Lokalisationsgruppen.

Außer bei den Fragen bezüglich Schmerzen und Schmerzmitteln sowie Krankheitsgefühl, bei denen Patienten mit Orbitatumoren häufiger Beschwerden angaben, zeigte sich bei den Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich bei Betrachtung aller Skalen insgesamt häufiger eine Symptomatik.

6 Diskussion

Seit der Entwicklung wirksamer Polychemotherapieprotokolle umfassen pädiatrisch-onkologische Therapiekonzepte, insbesondere für Tumoren mit guter Prognose, heutzutage weitaus weniger strahlentherapeutische Interventionen als früher.⁵² Die Anwendung ionisierender Strahlen zur Behandlung kindlicher Tumoren ist aufgrund einer Vielzahl zu erwartender strahlenbedingter Langzeitkomplikationen in den vergangenen Jahrzehnten prüfend hinterfragt worden. Für den Therapieerfolg ist die Strahlentherapie jedoch nach wie vor ein zentrales Element im multimodalen Therapiekonzept einiger Malignome, u.a. der Weichteilsarkome.^{59,100,106} Da insbesondere bei Kleinkindern, bei denen die Therapie während der Wachstums- und Entwicklungsphase stattfindet, mit erheblichen Strahlenschäden zu rechnen ist⁸⁹, wurden Forderungen nach Alternativen zur perkutanen Photonenbestrahlung laut.

Sowohl die Brachytherapie als auch die Protonentherapie sind dosissparende Techniken^{4,54,62,73,94,113,144}, die in Bezug auf Tumorkontrolle vergleichbare Ergebnisse wie die Standardtherapie (EBRT) erzielen^{2,96}. Einige Studien zeigen sowohl ein geringes Ausmaß an Spät komplikationen als auch ein hohes Maß an Lebensqualität nach einer brachytherapeutischen Behandlung im Kindesalter.^{22,85,141}

Vor diesem Hintergrund werden die pädiatrisch-onkologischen Therapieprotokolle zur Maximierung des Therapieerfolges und zur Reduktion potenzieller Nebenwirkungen kontinuierlich modifiziert.

Ziel dieser Arbeit war es durch retrospektive Aufarbeitung der Daten von 25 ehemals pädiatrischen Patienten des UKSH Kiel/Lübeck (1992-2012) eine Aussage bezüglich der Effektivität der Brachytherapie im Kindes- und Jugendalter bei lokalisierten Weichteilsarkomen zu treffen. Leider konnte aufgrund des Studiendesigns keine allgemeingültige Aussage getroffen werden. Ebenso wenig konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen Therapieform und Gesamt-/rezidivfreiem Überleben

abgeleitet werden. Um eine derartige Aussage treffen zu können, wäre eine randomisierte prospektive Kontrollstudie erforderlich gewesen. Die Datenanalyse erfasst als primäre Endpunkte das Gesamt- und rezidivfreie Überleben sowie das Auftreten von Zweitmalignomen und anderen Langzeitfolgen im Sinne lokaler Beschwerden und funktioneller Einschränkungen im ehemaligen Bestrahlungsbereich. Darüber hinaus ist die Erfassung der Lebensqualität ein zentraler Bestandteil dieser Arbeit.

Die Brachytherapie als *Boost*-Therapie in Kombination mit einer teletherapeutischen Behandlung wird laut AWMF S1-Leitlinie „Weichsteilsarkome“⁶⁹ bei postoperativ positivem Resektionsrand (R1) empfohlen. Die *Boost*-Therapie ermöglicht durch Anwendung der Brachytherapie eine Dosisreduktion der externen Bestrahlung und damit eine geringere Auftretenswahrscheinlichkeit von Spätfolgen. Zeitgleich wird durch die EBRT der Resektionsrand in einem breiteren Bereich bestrahlt, wodurch bei Erwachsenen^{3,66} und auch bei Kindern¹⁴⁹ eine bessere lokale Tumorkontrolle erzielt wird.

Während erste Studien die Brachytherapie in der pädiatrischen Onkologie^{39,68,104} als Rezidivtherapie ggf. in Kombination mit einer externen Bestrahlung empfahlen⁵⁷, zeigten neuere Studien auch herausragende Ergebnisse in Bezug auf eine alleinige brachytherapeutische Behandlung im Kindes- und Jugendalter^{53,107}, u.a. bei gut abgegrenzten, kleinen R0-resezierten Tumoren^{80,107}. Unsere Daten stützen diese Annahme. Die Brachytherapie zeigte gute Ergebnisse bezüglich Tumorregress, Rezidiventwicklung und Gesamtüberleben bei Primär- sowie bei Erst- und Zweitrezidivtherapie.

Besonders geeignete Bereiche für die Anwendung einer Brachytherapie sind die Kopf-Hals-Region^{2,21,88}, gynäkologische Tumoren^{24,82,84,90}, Prostata/Blase^{85,54,113}, Extremitäten⁶⁶ sowie die Orbita^{13,63,81,141}. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wuchs der Tumor in 12 Fällen im Kopf-Hals-Bereich, in 8 Fällen in der Orbita, in 3 an den Extremitäten sowie bei einem urogenital und einem weiteren in „anderer“ Lokalisation.

International besteht Uneinigkeit über die optimale Anwendung der Brachytherapie im Kindesalter, ein Goldstandard existiert nicht. Weltweit bieten nicht viele Zentren eine Brachytherapie, insbesondere für pädiatrische Patienten, an. Die Art der

Brachytherapie ist abhängig vom Alter der Patienten, der institutionellen Präferenz und Ausstattung sowie der Erfahrung der behandelnden Strahlentherapeuten.⁸⁶ Hieraus ergibt sich die wesentliche Limitation unserer Ergebnisse. Bei der von uns durchgeführten Studie handelt es sich um eine *single-center- und single-radiation-therapist* Analyse, wodurch die Ergebnisse im engen Zusammenhang mit der institutionellen Präferenz und Ausstattung sowie der Erfahrung der behandelnden Strahlentherapeuten steht. Bei gleichem Patientenkollektiv und anderem Setting sind daher abweichende Ergebnisse denkbar.

In den Anfängen präferierten die meisten Zentren die LDR- oder PDR-Brachytherapie.^{86,93,96} Der Großteil der Erfahrungen beruht auf der Anwendung von *manually afterloaded* LDR-Brachytherapie. Diese erforderte jedoch, um das Strahlungsrisiko für betreuende Personen während der Durchführung zu minimieren, eine lange Sedierung und Immobilisierung der Kinder.⁹² Nag *et al.*⁹² veröffentlichten 1999 einen Artikel über die Vor- und Nachteile der einzelnen Bestrahlungstechniken und postulierten, dass die Anwendung von HDR-, PDR- und intraoperativer HDR-Brachytherapie die Behandlungsmöglichkeiten auf junge Kinder erweitere, aber die Langzeitfolgen dieser Techniken noch erfasst werden müssten. Die HDR-Technik ist heutzutage Methode der Wahl. Neuere Studien zeigten für die HDR-IRT eine sehr gute lokale Tumorkontrolle bei tolerierbaren Nebenwirkungen, ganz gleich, ob sie intra- oder postoperativ durchgeführt wurde.^{40,95,149} In der von uns durchgeführten Studie wurden die Patienten überwiegend mit PDR- und nur vier Patienten mit HDR-Technik behandelt. Unsere Ergebnisse können die neueren Studien somit nicht stützen. Für die PDR-Brachytherapie konnten wir jedoch, wie von Nag *et al.* gewünscht, Langzeitdaten präsentieren.

Im Zuge der Bemühungen, Spätfolgen externer Strahlentherapie zu reduzieren, wurde in Frankreich zur Behandlung sehr junger, an einem RMS der Blase/Prostata erkrankter Kinder seit mehreren Jahrzehnten konservative Chirurgie mit Brachytherapie kombiniert.⁸⁵ Martelli *et al.* veröffentlichten 2016 die Ergebnisse ihrer Studie bezüglich Lebensqualität und funktionalem Outcome männlicher Patienten mit brachytherapeutischer Intervention eines RMS der Blase/Prostata während der Kindheit. 76 % der untersuchten Patienten gaben eine normale Lebensqualität an.⁸⁵ Nach Auswertung der EORTC-Fragebögen ergab sich für die von uns untersuchten Studienteilnehmer für den globalen Gesundheitszustand ein mittlerer Score von 76,2,

was einem hohen Maß an Lebensqualität mit geringfügiger Beeinträchtigung entspricht und die Ergebnisse von Martelli *et al.* stützt.

Unabhängig davon, ob man die Auswertung des QLQ-C30 oder QLQ-HN35 Fragebogens betrachtet, zeigten sich für die gesamte Kohorte gute bis sehr gute Ergebnisse bezüglich der Funktionalität und dem Maß an Symptomatik, auch im Vergleich mit der nationalen^{56,125} und europäischen⁹⁸ Durchschnittsbevölkerung. Stellt man die von uns befragten Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Mittel 24,7 Jahre alt waren, der altersentsprechenden europäischen Referenzgruppe (18-29 Jahre) gegenüber sieht man, dass unsere Patienten in den meisten Kategorien deutlich weniger beeinträchtigt waren.

Wir stellten fest, dass Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich verglichen mit den Patienten, die an einem Orbitatumor erkrankten, häufiger Beschwerden angaben. Dies führen wir darauf zurück, dass die meisten der Fragen des QLQ HN35-Fragebogens Symptome erfassen, die sich im Mund beginnend aboral auswirken (Bsp. Mundöffnung/Zahnprobleme/Mundtrockenheit).

1988 veröffentlichten Curran *et al.*³⁰ die Ergebnisse ihrer retrospektiven Arbeit über interstitielle Bestrahlung zur Behandlung pädiatrischer Weichteilsarkome. Sie analysierten Daten von 12 pädiatrischen Patienten (medianes Alter 4,7 Jahre), die zwischen 1971 und 1985 mittels Brachytherapie behandelt worden waren. Ihre Ergebnisse ließen bereits den Schluss zu, dass die Brachytherapie eine effektive Methode ist, um eine hohe Strahlendosis in das Tumorgewebe zu applizieren und durch die gleichzeitige Schonung des umliegenden Gewebes sowohl das funktionelle als auch das kosmetische Ergebnis positiv zu beeinflussen. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv gaben 9 Patienten Hautveränderungen (Narben, Pigmentstörungen, trockene Haut) im ehemaligen Behandlungsgebiet an. Acht dieser Patienten hatten im Verlauf der Therapie zusätzlich zur Brachytherapie eine perkutane Bestrahlung erhalten. Es ließ sich somit nicht eindeutig klären, welche Strahlentherapieform ursächlich für die Hautveränderungen war. Insgesamt war jedoch nur bei einem Drittel der Patienten eine kosmetische Korrekturoperation erforderlich. Spätfolgen im Sinne von Zweitneoplasien wurden in der gesamten Kohorte nicht verzeichnet.

In den Niederlanden ist die Brachytherapie seit 1990 fester Bestandteil der multimodalen AMORE-Therapie für erwachsene Patienten mit nicht-orbitalen Kopf-Hals-RMS²¹, die in den vergangenen Jahren auf pädiatrische Patienten ausgeweitet wurde. Das Akronym AMORE steht für *Ablative surgery, moulage technique with afterloading brachytherapy, and reconstructive surgery* und wurde für die Behandlung von Resttumoren oder Rezidiven nach Chemotherapie entwickelt.¹¹⁹ Eine 2005 publizierte Fehleranalyse des AMORE-Protokolls für pädiatrische Patienten mit Kopf-Hals-RMS bestätigte die Effektivität der Brachytherapie innerhalb des pädiatrischen Therapieregimes.¹⁹ Eine exakte Positionierung der Brachytherapieschläuche (Loops) sei für den Erfolg und die lokale Tumorkontrolle jedoch entscheidend¹⁹ und eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit unerlässlich⁵⁷. Schoot *et al.* postulierten 2015, dass eine AMORE-basierte Behandlung zu ähnlichem Gesamtüberleben bei gleichzeitig reduzierten Langzeitkomplikationen führe.¹¹⁸

Zeitgleich zur Implementierung der Brachytherapie im Rahmen des AMORE-Protokolls in den Niederlanden wurde am UKSH Standort Kiel die intraorbitale Brachytherapie im Kindes- und Jugendalter eingeführt. Siebzehn der ehemals pädiatrischen Patienten, die an einem RMS der Orbita erkrankten, wurden in die von uns durchgeführte Studie eingeschlossen. Hiervon schickten 7 Patienten den Patientenfragebogen ausgefüllt zurück. Nach Analyse der Fragebögen stellten wir fest, dass 6 dieser Patienten eine nach Therapieende neu aufgetretene Einschränkung der Sehkraft angaben. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei 4 Patienten im Vorfeld eine EBRT+CTx und erst zur Rezidivbehandlung eine Brachytherapie durchgeführt wurde. Zwei dieser Patienten gaben an, auf dem behandelten Auge blind zu sein, 2 weitere berichteten über eine Kurzsichtigkeit. Es ist unklar in welchem Therapieabschnitt die Beeinträchtigung der Sehkraft entstanden ist. Bei den beiden anderen Patienten bestand die Therapie des Primärtumors aus einer *Boost*-Therapie. Einer dieser Patienten gab eine leicht eingeschränkte Sehkraft ohne nähere Beschreibung an, die andere eine Restsehkraft von 3-5 %. Auch hier ist unklar, welche Strahlentherapieform ursächlich für die reduzierte Sehkraft ist oder ob sie das Resultat einer Kombination beider Interventionen darstellt. Eine Patientin, die im Rahmen der Primärtherapie eine Brachytherapie erhielt, gab eine Weitsichtigkeit auf dem betroffenen Auge an. Eine Reduktion der Sehkraft wurde jedoch verneint. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass bei den übrigen Patienten die EBRT in Kombination mit der nachfolgenden Brachytherapie ursächlich für den Verlust der Sehkraft sein könnte. Darüber hinaus ist

anzumerken, dass die Sehkraft erst mit ca. 10 Jahren vollständig ausgereift ist²⁰, da die Augäpfel bis zu diesem Alter noch wachsen. Sowohl eine Kurz- als auch eine Weitsichtigkeit lassen sich demnach durch eine Strahlentherapie während der Wachstumsphase erklären, wobei Fehlsichtigkeit (Myopie/Hyperopie) auch in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet ist und neben einer strahlenbedingten Schädigung eine therapieunabhängige Fehlsichtigkeit denkbar wäre.

Neben Weichteilsarkomen wurde die Brachytherapie bereits erfolgreich bei Karzinomen und PNETs (primitiven neuroektodermalen Tumoren)^{39,140} sowie Hepatoblastomen, Ewing-Sarkomen^{101,107} und Tumoren des ZNS (u.a. Glioblastome⁹, Astrozytome) angewendet.⁵³ Kovács *et al.*¹³⁹ fanden heraus, dass die perioperative Brachytherapie sowohl in kurativer Absicht als auch zur Palliation bei Malignomen mit Beteiligung der Schädelbasis in ausgewählten Fällen eine zentrale Rolle spielen könnte.

Affinita *et al.*² forderten 2017, dass insbesondere bei sehr jungen Kindern andere Modalitäten der Strahlentherapie, wie zum Beispiel die Brachytherapie, zur Behandlung von Weichteilsarkomen weiter systematisch erforscht werden sollten.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur systematischen Erforschung der Brachytherapie im Kindes- und Jugendalter leisten. Dabei scheint uns eine wesentliche Stärke der Arbeit in der langen *Follow-up*-Zeit sowie in der Auswertung von Daten zur Lebensqualität der ehemals pädiatrischen Patienten zu liegen.

7 Zusammenfassung

Für die Heilung solider Tumoren ist neben einer systemischen Chemotherapie auch eine wirksame Lokalthherapie im Sinne einer Tumoroperation oder einer Avitalisierung des Tumors durch eine Strahlentherapie von entscheidender prognostischer Bedeutung. Der Standard für die Bestrahlung von Tumoren im Kindesalter ist die perkutane Bestrahlung. Die Anwendung von Strahlen als Ersatz oder Ergänzung der operativen Lokalthherapie hat historisch gesehen zu dem Erfolg in der Behandlung pädiatrischer Tumoren beigetragen. Das Auftreten weitreichender Spätfolgen nach einer Strahlentherapie zur Behandlung pädiatrischer Tumoren führte dazu, dass die Anwendung ionisierender Strahlung in der pädiatrischen Onkologie kritisch hinterfragt

wurde. Auch wenn heutzutage die Anwendung von Bestrahlung für einige Malignome rückläufig ist, ist sie auch weiterhin fester Bestandteil pädiatrisch-onkologischer Therapieprotokolle, unter anderem der von Weichteilsarkomen^{59,106}.

Die Kurzdistanz-Strahlentherapie (Brachytherapie) wurde bereits früh zur Behandlung onkologisch erkrankter Erwachsener eingesetzt^{39,53}, konnte sich jedoch seither, anders als in einigen Bereichen der Onkologie, nicht als Standardtherapie in der pädiatrischen Onkologie durchsetzen.

Neben physischen rückten auch psychische Spätfolgen in den letzten Jahrzehnten in den Fokus definierter Nachsorgeprogramme. Das Konzept der Lebensqualität gewann zunehmend Bedeutung und ist heutzutage neben dem körperlichen Status ein wichtiges Bewertungskriterium zur Beurteilung medizinischer Maßnahmen (gesundheitsbezogene Lebensqualität). Dies gilt gleichermaßen für pädiatrische und erwachsene Krebspatienten.

Anders als für die Therapie adulter Weichteilsarkom-Patienten^{17,58,153} existieren für pädiatrische Patienten zum heutigen Zeitpunkt keine prospektiven RCTs, die die EBRT und IRT in ihrer Wirksamkeit vergleichend gegenüberstellen. So postulieren Affinita *et al.*² im Jahresbericht des „*Italian soft tissue sarcoma committee*“ 2017, dass Bestrahlung ein wichtiger Parameter der multimodalen Therapie von Rhabdomyosarkomen ist, insbesondere jedoch bei sehr jungen Kindern andere Modalitäten, wie zum Beispiel die Brachytherapie, weiter systematisch erforscht werden sollten.

Mit der vorliegenden Arbeit haben wir zeigen können, dass die Brachytherapie sich sowohl als First-line-Therapie als auch zur Rezidivtherapie eignet, unabhängig davon, ob ein Erst- oder Zweitrezidiv behandelt wurde. Unsere Resultate stützen die Ergebnisse der bis dato veröffentlichten Studien sowohl im Hinblick auf Langzeitoutcome und funktionalem Ergebnis als auch die Lebensqualität der ehemaligen pädiatrischen Patienten.

Die Herausforderung liegt nun in der Integration individuell zugeschnittener Radiotherapiestrategien in die bereits bestehenden Therapieprotokolle kindlicher Weichteilsarkome.

8 Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, 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.
2. Affinita MC, Ferrari A, Milano GM, et al. Long-term results in children with head and neck rhabdomyosarcoma: A report from the Italian Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3):6-11.
3. Alekhteyar KM, Leung DH, Brennan MF, Harrison LB. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(2):321-324.
4. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol.* 2012;103:8-11.
5. Anderson J, Gordon A, Mcmanus A, Shipley J, Pritchard-Jones K. Disruption of Imprinted Genes at Chromosome Region 11p15.5 in Paediatric Rhabdomyosarcoma. *Neoplasia.* 1999;1(4):340-348.
6. Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen - Late-Effect-Surveillance-System (LESS). https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/nachsorge/spaetfolgen/ag_less/index_ger.html. Accessed March 24, 2018.
7. Arndt C. Risk Stratification of Rhabdomyosarcoma: A Moving Target. *ASCO Educ B.* 2013:415-419.
8. AWMF Leitlinie- Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID), 2011-2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-050l_S2k_Diagnostik_Primäre_Immundefekte_2011-12.pdf. Accessed September 6, 2016.
9. Barbarite E, Sick JT, Berchmans E, et al. The role of brachytherapy in the

- treatment of glioblastoma multiforme. *Neurosurg Rev.* 2017;40:195-211.
<https://sslgate.uni-luebeck.de/content/pdf/DanaInfo=link.springer.com,SSL+10.1007%2Fs10143-016-0727-6.pdf>. Accessed August 23, 2018.
10. Barr FG, Nauta LE, Davis RJ, Schäfer BW, Nycum LM, Biegel JA. In vivo amplification of the PAX3-FKHR and PAX7-FKHR fusion genes in alveolar rhabdomyosarcoma. *Hum Mol Genet.* 1996;5(1):15-21.
 11. BfS - Formen der Strahlentherapie - Teletherapie. <http://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/strahlentherapie/formen/teletherapie.html>. Accessed March 24, 2018.
 12. Bjordal K, De Graeff A, Fayers PM, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *Eur J Cancer.* 2000;36:1796-1807.
 13. Blank L, Koedooder K, Van Der Grient H, et al. Brachytherapy as part of the multidisciplinary treatment of childhood rhabdomyosarcoma of the orbit. *Radiat Oncol Biol.* 2010;77(5):1463-1469.
 14. Bölling T, Schuck A, Pape H, et al. Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes-und Jugendalter – erste Ergebnisse Register for the Evaluation of Side Effects After Radiation in Childhood and Adolescence – First Results. *Klin P ä diatr.* 2007;219:139-145.
 15. Bölling T, Schuck A, Willich N. RiSK - Register zur Erfassung strahlentherapiebedingter Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen. *WIR.* 2005;4:20-21.
 16. Borinstein SC, Steppan D, Hayashi M, et al. Consensus and controversies regarding the treatment of rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(2).
 17. Brennan MF, Casper ES, Harrison LB, Shiu MH, Gaynor J, Hajdu SI. The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. *Ann Surg.* 1991;214(3):328-336.

18. Bullinger M. Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin – Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2014;108(2-3):97-103.
19. Buwalda J, Freling NJ, Blank LECM, et al. Amore protocol in pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: descriptive analysis of failure patterns. *Head Neck.* 2005:390-396.
20. BZgA. Die Entwicklung des Sehvermögens | kindergesundheit-info.de. <https://www.kindergesundheit-info.de/themen/entwicklung/entwicklungsschritte/sehvermoegen/>. Accessed August 22, 2018.
21. Casey DL, Wolden SL. Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck: A Multimodal Approach. *J Neurol Surgery—Part B.* 2018;79(B1):58-64.
22. Chargari C, Haie-Meder C, Guérin F, et al. Brachytherapy combined with surgery for conservative treatment of children with bladder neck and/or prostate rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):352-359.
23. Christiansen K, Murray JC. What Genome-wide Association Studies Can Do for Medicine. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1094-1097.
24. Clement SC, Schoot RA, Slater O, et al. Endocrine disorders among long-term survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma ScienceDirect. *Eur J Cancer.* 2016;54:1-10.
25. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. *Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the EUROPEAN Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).* Vol 31.; 1995.
26. Creutzig U, Bielack S, Henze G, et al. Bedeutung der Therapie-Optimierungs-Studien für die erfolgreiche Behandlung krebskranker Kinder. *WIR.* 2002;3:7-12.
27. Creutzig U, Henze G, Bielack S, et al. Krebserkrankungen bei Kindern - Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl.* 2003;100(13):842-852.
28. Crucis A, Richer W, Brugi L, et al. Rhabdomyosarcomas in Children With Neurofibromatosis Type I: A National Historical Cohort. *Pediatr Blood Cancer.*

2015;62:1733-1738.

29. Culman J. Zytostatika. In: Herdegen T, ed. *Kurzlehrbuch Pharmakologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014:541-542.
30. Curran Jr WJ, Littman P, Beverly Raney R. Interstitial radiation therapy in the treatment of childhood soft-tissue sarcomas. *Oncol Biol Phys*. 1988;14:169-174.
31. Dagher R, Helman L. Rhabdomyosarcoma: An Overview. *Oncologist*. 1999;4:34-44.
32. Deleskog A, den Hoed M, Carlsson S, Ljung R, Feychting M, Brooke HL. Maternal diabetes and incidence of childhood cancer – a nationwide cohort study and exploratory genetic analysis. *Clin Epidemiol*. 2017;9:633-642.
33. Denzer C, Brabant G, Brämwig J, et al. *AWMF S3-Leitlinie Endokrinologische Nachsorge Nach Onkologischen Erkrankungen Im Kindes- Und Jugendalter.*; 2014.
34. Deutsches Kinderkrebsregister | Über uns » Übersicht. <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ueber-uns/uebersicht.html>. Accessed July 19, 2020.
35. Dziuba I, Kurzawa P, Dopierała M, Larque AB, Januszkiewicz-Lewandowska D. Rhabdomyosarcoma in children – current pathologic and molecular classification. *Polish J Pathol*. 69(1):20-32.
36. El-Badry OM, Minniti C, Kohn EC, et al. Insulin-like Growth Factor II Acts as an Autocrine Growth and Motility Factor in Human Rhabdomyosarcoma Tumors. *Cell Growth Differ*. 1990;1:325-333.
37. EORTC Data Center. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30*. Brüssel; 2001. <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>. Accessed March 24, 2018.
38. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer*. 2002;38:125-133.
39. Fijuth J. Brachytherapy in paediatric malignancies – review of indications. *J*

Contemp Brachytherapy. 2010;2(2):81-83.

40. Folkert MR, Tong WY, Laquaglia MP, et al. 20-year experience with intraoperative high-dose-rate brachytherapy for pediatric sarcoma: outcomes, toxicity, and practice recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):362-368.
41. Fontanesi J, Rao BN, Fleming ID, et al. Pediatric Brachytherapy. *Cancer*. 1994;74(2):733-739.
42. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14):1083-1095.
43. Fritz P, Roth S, Pötter R, et al. Grundlagen und Technik der Brachytherapie. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, eds. *Strahlentherapie*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013:125-129.
44. Galili N, Davis RJ, Fredericks WJ, et al. Fusion of a fork head domain gene to PAX3 in the solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. *Nat Genet*. 1993;5:230-235.
45. German childhood cancer registri. *Annual Report*.; 2017. <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ueber-uns/uebersicht.html>. Accessed January 26, 2019.
46. German childhood cancer registry. *Annual Report 2016*. <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ueber-uns/uebersicht.html>.
47. Graf N. Tumorerkrankungen. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, eds. *Duale Reihe Pädiatrie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012:471-473.
48. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018;555:321-326.
49. Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB, Maurer HM. Parents' use of cocaine and marihuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control*. 1993;4:217-224.

50. Habrand J-L, Abdulkarim B, Roberti H. Radiotherapeutical innovations in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(6):622-628.
51. Hartley AL, Birch JM, Blair V, Kelsey AM, Harris M, Jones PHM. Patterns of cancer in the families of children with soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1993;72(3):923-930.
52. Hawkins DS, Gupta AA, Rudzinski ER. What is new in the biology and treatment of pediatric rhabdomyosarcoma? *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(1):50-56.
53. Healey EA, Shamberger RC, Grier HE, Loeffler JS, Tarbell NJ. A 10-year experience of pediatric brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*. 1995;32(2):451-455.
54. Heinzelmann F, Thorwarth D, Lamprecht U, et al. Comparison of different adjuvant radiotherapy approaches in childhood bladder/prostate rhabdomyosarcoma treated with conservative surgery. *Strahlentherapie und Onkol*. 2011;187(11):715-721.
55. Henze G, Klingebiel T, Schlegel PG. Solide Tumoren. In: Speer CP, Gahr M, eds. *Pädiatrie*. 4. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013:646-658.
56. Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(7).
57. Holloway CL, DeLaney TF, Alektiar KM, Devlin PM, O'Farrell DA, Demanes DJ. American Brachytherapy Society (ABS) consensus statement for sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy*. 2013;12(3):179-190.
58. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Phase III randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103:217-222.
59. Jairam V, Roberts KB, Yu JB. Historical trends in the use of radiation therapy for pediatric cancers: 1973-2008. *Int J Radiat Oncol*. 2013;85(3):151-155.
60. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, et al. Parental age and risk of childhood

- cancer: A pooled analysis. *Epidemiology*. 2009;20(4):475-483.
61. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE. Renal Late Effects in Patients Treated for Cancer in Childhood: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):724-731.
 62. Journy N, Indelicato DJ, Withrow DR, et al. Patterns of proton therapy use in pediatric cancer management in 2016: An international survey. *Radiother Oncol*. 2019;132:155-161.
 63. Jurdy L, Merks J, Pieters BR, et al. Orbital rhabdomyosarcomas: A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27:167-175.
 64. Kaatsch P. Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindesalter. In: Niemyer Ch, Eggert A, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2018:163-168.
 65. Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, et al. Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. *Cancer Causes Control*. 2009;20:965-980.
 66. Klein J, Ghasem A, Huntley S, Donaldson N, Keisch M, Conway S. Does an algorithmic approach to using brachytherapy and external beam radiation result in good function, local control rates, and low morbidity in patients with extremity soft-tissue sarcoma? *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(3):634-644.
 67. Koller M, Neugebauer EAM, Augustin M, et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung –konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. *Das Gesundheitswes*. 2009;71(12):864-872.
 68. Kortmann RD. Strahlentherapie. In: Fuchs J, ed. *Solide Tumoren Im Kindesalter*. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer-Verlag; 2012:22-31.
 69. Koscielniak E, Klingbiel T. AWMF Leitlinie - Weichteilsarkome. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-007I_S1_Weichteilsarkome_2017-03.pdf.
 70. Koscielniak E, Klingbiel T. Diagnostik und Differentialdiagnostik. In: Niemeyer C, Eggert A, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. 2. Auflage. Berlin:

- Springer; 2018:485-488.
71. Koscielniak E, Klingbiel T. Einführung/ Pathogense. In: Niemeyer C, Eggert A, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2018:476-478.
 72. Kumar S. Second Malignant Neoplasms Following Radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9:4744-4759.
 73. Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3762-3770.
 74. Landier W, Bhatia S. Cancer Survivorship: A Pediatric Perspective. *Oncologist*. 2008;13(11):1181-1192.
 75. Langer T. Langzeitprognose nach Krebserkrankungen im Kindesalter. Sind die Geheilten auch gesund? *Pädiatrie*. 2017;29(6):18-23.
 76. Langer T, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(8):458-469.
 77. Langer T, Dörr H-G, Beck J-D. Spätfolgen der Erkrankung und Therapie. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. Kindle-Ver. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:1085-1093.
 78. Langer T, Kaatsch P, Steinmann D, Calaminus G. Spätfolgen von Tumoren im Kindesalter. *Der Onkol*. 2016;22:970-977.
 79. Langer T, Zolk O, Beck J-D. Langzeitbeobachtung, Spätfolgen. In: Niemeyer C, Eggert A, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2018:235-239.
 80. Laskar S, Bahl G, Muckaden MA, et al. Interstitial brachytherapy for childhood soft tissue sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):649-655.
 81. Laskar S, Pilar A, Khanna N, Ghadi Y. Interstitial brachytherapy for orbital soft tissue sarcoma: An innovative technique. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(5).

82. Levy A, Martelli H, Fayech C, et al. Late toxicity of brachytherapy after female genital tract tumors treated during childhood: Prospective evaluation with a long-term follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;17(2):206-212.
83. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female Sex and Higher Drug Dose as Risk Factors for Late Cardiotoxic Effects of Doxorubicin Therapy for Childhood Cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(26):1738-1744.
84. Magné N, Haie-Meder C. Brachytherapy for genital-tract rhabdomyosarcomas in girls: technical aspects, reports, and perspectives. *Lancet Oncol.* 2007;8:725-729.
85. Martelli H, Borrego P, Guérin F, et al. Quality of life and functional outcome of male patients with bladderprostate rhabdomyosarcoma treated with conservative surgery and brachytherapy during childhood. *Brachytherapy.* 2016;15:306-311.
86. Martinez-Monge R, Cambeiro M, San-Julián M, Sierrasesúmaga L. Use of brachytherapy in children with cancer: The search for an uncomplicated cure. *Lancet Oncol.* 2006;7(2):157-166.
87. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol.* 2009;91(2):150-156.
88. Mazon R, Oberlin O, Dumas I, et al. Brachytherapy in children with rhabdomyosarcomas of the nasolabial fold. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1162-1167.
89. Milker-Zabel S. Kindliche Tumoren, Allgemeines. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, eds. *Strahlentherapie.* 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013:923-940.
90. Minard-Colin V, Walterhouse D, Bisogno G, et al. Localized vaginal/uterine rhabdomyosarcoma- results of a pooled analysis from four international cooperative groups. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(9):1-9.
91. Missiaglia E, Williamson D, Chisholm J, et al. PAX3/FOXO1 Fusion Gene Status

- Is the Key Prognostic Molecular Marker in Rhabdomyosarcoma and Significantly Improves Current Risk Stratification. *J Clin Oncol*. 2012;30:1670-1677.
92. Nag S, Fernandes PS, Martinez-Monge R, Ruymann FB. Use of brachytherapy to preserve function in children with soft-tissue sarcomas. *Physicians Practice*. <http://www.physicianspractice.com>. Published 1999.
 93. Nag S, Grecula J, Ruymann FB. Aggressive chemotherapy, organ preserving surgery and high dose remote brachytherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in infants and young children. *Cancer*. 1993;72(9):2769-2776.
 94. Nag S, Olson T, Ruymann F, Teich S, Pieters R. High-dose-rate brachytherapy in childhood sarcomas: A local control strategy preserving bone growth and function. *Med Pediatr Oncol*. 1995;25(6):463-469.
 95. Nag S, Tippin D, Ruymann FB. Long-term morbidity in children treated with fractionated high-dose-rate brachytherapy for soft tissue sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(6):448-452.
 96. Nag S, Tippin DB. Brachytherapy for pediatric tumors. *Brachytherapy*. 2003;2:131-138.
 97. Neill KAO', Murphy MF, Bunch KJ, et al. Infant birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40 000 cases.
 98. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer*. 2019;107:153-163.
 99. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-1582.
 100. Oehler C. Spätfolgen der Strahlentherapie. *Schweizer Zeitschrift für Onkol*. 2014;4.
 101. Ozaki T, Hillmann A, Riibe C, et al. *The Impact of Intraoperative Brachytherapy on Surgery of Ewing's Sarcoma*. Vol 123. Springer-Verlag; 1997.

102. Pharmazeutische Zeitung online: Strahlentherapie: Pharmazeutische Betreuung bei Hautveränderungen, Tabelle 1. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2330>. Accessed September 6, 2016.
103. Pötter R, Dieckmann K. Allgemeine Aspekte der Radiotherapie, Dosierung und Fraktionierung. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. Kindle-Ver. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:583-585.
104. Pötter R, Dieckmann K. Spezielle Planung und Durchführung der Radiotherapie. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. Kindle-Ver. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:585-588.
105. Pötter R, Dieckmann K. Strahlentherapie: akute und chronische Strahlenfolgen. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. Kindle-Ver. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:588-594.
106. Pötter R, Dieckmann K. Strahlentherapie: Einleitung, physikalische Grundlagen. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. Kindle-Ver. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:578-579.
107. Pötter R, Knocke TH, Kovács G, et al. Brachytherapy in the combined modality treatment of pediatric malignancies: principles and preliminary experience with treatment of soft tissue sarcoma (recurrence) and Ewing's sarcoma. *Klin Pädiatrie*. 1995;207(4):164-173.
108. Punyko JA, Mertens AC, Gurney JG, et al. Long-term medical effects of childhood and adolescent rhabdomyosarcoma: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):643-653.
109. Renneberg B, Lippke S. Lebensqualität. In: Renneberg B, Hammelstein P, eds. *Gesundheitspsychologie*. Heidelberg: Springer; 2006:29-32.
110. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2013;14:61-70.
111. Rodeberg DA, Garcia-Henriquez N, Lyden ER, et al. Prognostic Significance and Tumor Biology of Regional Lymph Node Disease in Patients With

- Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1304-1311.
112. Rudolf S, Bermejo I, Schweiger U, Hohagen F, Härter M. Fragen zur Anamnese einer Depression. *Dtsch Ärzteblatt online.* 2006.
 113. Saltzman AF, Cost NG. Current treatment of pediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma. *Curr Urol Rep.* 2018;19(11):1-9.
 114. Sauer R. Strahlentherapeutische Techniken. In: Kaufmann GW, Moser E, Sauer R, eds. *Radiologie.* 3. Auflage. München Jena: Urban und Fischer Verlag; 2006:353-374.
 115. Sauer R. Tumoren im Kindesalter. In: Sauer R, ed. *Strahlentherapie Und Onkologie.* 5. Auflage. München: Urban und Fischer Verlag; 2010:440-441.
 116. Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, et al. Brustkrebs bei jungen Frauen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- und Jugendalter: Eine Beobachtungsstudie mit bis zu 33 Jahren follow-up. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(1-2):3-9.
 117. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and Oncological Treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161-168.
 118. Schoot RA, Slater O, Ronckers CM, et al. Adverse events of local treatment in long-term head and neck rhabdomyosarcoma survivors after external beam radiotherapy or AMORE treatment. *Eur J Cancer.* 2015;51(11):1424-1434.
 119. Schouwenburg PF, Kupperman D, Bakker FP, et al. New combined treatment of surgery, radiotherapy, and reconstruction in head and neck rhabdomyosarcoma in children: The AMORE protocol. *Head Neck.* 1998:283-292.
 120. Schulz-Ertner D, Sterzing F. Durchführung der Radiotherapie und spezielle Techniken. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J, eds. *Duale Reihe Radiologie.* 4. Auflage. Stuttgart; 2017:116-129.
 121. Schulz-Ertner D, Sterzing F. Klassifikation nach Distanz der Strahlungsquelle. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J, eds. *Duale Reihe Radiologie.* 4. Auflage.

- Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017:113-116.
122. Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E. Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden – Eine Einführung. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, eds. *Diagnostische Verfahren Zu Lebensqualität Und Wohlbefinden*. 1. Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2003:1-18.
 123. Schuster S, Beck JD, Calaminus G, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Langer T. *025/003 S1-Leitlinie: Nachsorge von Krebskranken Kindern.*; 2013.
 124. Schüz J, Forman MR. Birthweight by gestational age and childhood cancer. *Cancer Causes Control*. 2007;18:655-663.
 125. 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.
 126. Shrestha A, Ritz B, Ognjanovic S, et al. Early life factors and risk of childhood rhabdomyosarcoma. *Front Public Health*. 2013;1(17):1-8.
 127. Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:215-225.
 128. Smith AC, Squire JA, Thorner P, et al. Association of Alveolar Rhabdomyosarcoma with the Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4:550-558.
 129. Sorensen PHB, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2002;20(11):2672-2679.
 130. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V), § 35b Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___35b.html. Accessed April 10, 2018.
 131. Spätfolgen der Medikamentenbehandlung - Dactinomycin. http://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/arzteinfos/spatfolgen-der-medikamentenbehandlung/?selected_substanz_ID=1072. Accessed March 24, 2018.

132. Spätfolgen der Medikamentenbehandlung - Etoposid. http://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/arzteinfos/spatfolgen-der-medikamentenbehandlung/?selected_substanz_ID=1077. Accessed March 24, 2018.
133. Spätfolgen der Medikamentenbehandlung - Vincristin. http://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/arzteinfos/spatfolgen-der-medikamentenbehandlung/?selected_substanz_ID=1092. Accessed March 24, 2018.
134. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL, Fellow P. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin*. 2015;62(1):11-25.
135. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, et al. Impact of Long-Term Serum Platinum Concentrations on Neuro-and Ototoxicity in Cisplatin-Treated Survivors of Testicular Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;30(3):300-307.
136. Stanulla M, Kratz C. Genetische Prädispositionen für Krebserkrankungen. In: Niemyer C, Eggert A, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie*. 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2018:169-174.
137. Stegmaier S, Poremba C, Schaefer K-L, et al. Prognostic Value of PAX–FKHR Fusion Status in Alveolar Rhabdomyosarcoma: A Report From the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study Group (CWS). *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:406-414.
138. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, et al. Ifosfamide-Induced Nephrotoxicity in 593 Sarcoma Patients: A Report From the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:447-452.
139. Strege RJ, Kovács G, Lamcke P, et al. Role of perioperative brachytherapy in the treatment of malignancies involving the skull base and orbit. *Neurosurg Q*. 2007;17(3):193-207.
140. Strege RJ, Kovács G, Maune S, et al. Feasibility of Combined Operation and Perioperative Intensity-Modulated Brachytherapy of Advanced/Recurrent Malignancies Involving the Skull Base. *Strahlentherapie und Onkol*. 2005;181(2):97-107.

141. Strege RJ, Kovács G, Meyer JE, Holland D, Claviez A, Mehdorn MH. Perioperative intensity-modulated brachytherapy for refractory orbital rhabdomyosarcomas in children. *Strahlenther Onkol.* 2009;185:789-798.
142. Sütterlin AL, Demmert M, Kovács G, Claviez A, Schulz C, Lauten M. Interventional radiotherapy (brachytherapy) achieves very good long-term quality of life in children and adolescents with soft-tissue sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* July 2020:e28464.
143. Thanh Tran L, Thi Minh Lai H, Koriyama C, Uwatoko F, Akiba S. The association between high birth weight and the risks of childhood CNS tumors and leukemia: an analysis of a US case-control study in an epidemiological database. *BMC Cancer.* 2017;17.
144. Thomas H, Timmermann B. Paediatric proton therapy. *Br J Radiol.* 2019;92.
145. Timmermann B. Die Protonentherapie. *WiR, Klin und Forsch.* 2010;1/10:33-35.
146. Timmermann B, Dieckmann K. Strahlentherapie. In: Niemeyer C, Eggert A, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie.* 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2018:199-209.
147. Treuner J, Brecht I. Weichteilsarkome. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. *Pädiatrische Hämatologie Und Onkologie.* Kindle Ver. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:865-881.
148. Velikova G, Stark D, Selby P. Quality of Life Instruments in Oncology. *Eur J Cancer.* 1999;35(11):1571-1580.
149. Viani GA, Novaes PE, Jacinto AA, et al. High-dose-rate brachytherapy for soft tissue sarcoma in children: a single institution experience. *Radiat Oncol.* 2008;3(9):1-6.
150. Vidart N, Bagazgo€ Itia E, Bailey HD, et al. Maternal residential pesticide use during pregnancy and risk of malignant childhood brain tumors: A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE studies (SFCE). *Int J Cancer.* 2018;142:489-497.
151. Williamson D, Missiaglia E, De Reyniès A, et al. Fusion gene-negative alveolar

rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2151-2158.

152. Willich N. Die technischen und methodischen Entwicklungen der Radioonkologie aus ärztlicher Sicht. *Strahlentherapie und Onkol.* 2012;188(S3):253-262.
153. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203.
154. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and Childhood Cancer. *Environ Heal Perspect.* 1998;106(3):893-908.

9 Anhänge

- 1 Studien-Fragebogen

10 Publikationen

“Interventional radiotherapy (brachytherapy) achieves very good long-term quality of life in children and adolescents with soft-tissue sarcoma”⁴²

11 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Melchior Lauten für die Überlassung des Themas sowie für die hervorragende Betreuung während der gesamten Zeit der Dissertation. Mein Dank gilt ferner auch meinem Mentor Herrn Dr. Martin Demmert, der mir mit fundiertem Wissen insbesondere in der Startphase zur Seite stand. Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. György Kovács für die enge Kooperation, die konstruktiven Anmerkungen und die stets schnelle Rückmeldung.

Ich bedanke mich darüber hinaus bei Frau Angelika Dombrowski und Frau Christiane Göbel für die tatkräftige Unterstützung bei der Suche der alten Archivakten sowie Frau Claudia Bremensdorfer (DKKR) für die Hilfe bei der Ermittlung der aktuellen Adressen, der letzten Lebt-Info bzw. des Sterbedatums. An dieser Stelle bedanke ich mich auch bei Herrn PD Dr. Peter Kaatsch (DKKR) für die gute Zusammenarbeit.

Frau Sarah Rieken danke ich für die Hilfestellung bei der Entwicklung des Patientenfragebogens, Frau Consuela Popko für Unterstützung beim Schriftverkehr mit den Ämtern und Behörden.

Ein besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie, die mich sowohl während der Dissertation als auch des gesamten Studiums mit allen Kräften stetig unterstützte.



Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Lübeck

Fragebogen

Perioperative intensitätsmodulierte Brachytherapie im Kindesalter

Liebe ehemalige Patientin, lieber ehemaliger Patient,

herzlichen Dank, dass Sie uns bei unserem Vorhaben unterstützen.

Der Fragebogen besteht aus vier Teilen. Einem allgemeinen Teil mit Fragen zu Ihrer Person, einem Teil mit Fragen zu Ihrer Krankengeschichte, einem Dritten mit Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand sowie einem weiteren mit Fragen zur Lebensqualität. Bitte lesen Sie sich nachfolgende Fragen genau durch und kreuzen Sie die Antwortmöglichkeit an, die am ehesten zutreffend ist.

*Bitte machen Sie nur **ein Kreuz pro Frage** und füllen Sie **Freitextfelder** in **Druckschrift** aus. **Fragen mit Mehrfachantworten** sind extra gekennzeichnet.*

Bei Fragen Ihrerseits stehen wir Ihnen gerne unter folgendem Kontakt zur Verfügung.

IHR KONTAKT

Studienleiter

Prof. Dr. med. Melchior Lauten
Leiter Pädiatrische Onkologie und
Hämatologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

verantwortlicher Studienarzt

Dr. med. Martin Demmert
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Onkologie und
Hämatologie

ZUR PERSON

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ): _____

ALLGEMEINES

- 1. **Geschlecht:** Weiblich Männlich
- 2. **Aktuelles Alter in Jahren:** _____
- 3. **Was ist Ihr höchster Bildungsabschluss?**
 - Ich gehe noch zur Schule Abitur
 - Kein Abschluss, Schule beendet Fachhochschulstudium
 - Hauptschule Universitäres Studium
 - Mittlere Reife Postgraduiert
 - Fachhochschulreife Keine Angabe
- 4. **Gehen sie einer beruflichen Tätigkeit nach?**
 Ja Nein Keine Angabe

Falls JA, wie lautet Ihre Berufsbezeichnung? _____

TEIL 2

GESUNDHEIT

- 5. **Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?**
 Ja Nein Keine Angabe

Falls „Ja“, welche?

- 6. **Ist Ihre Sehkraft eingeschränkt?**
 Ja Nein Keine Angabe

Falls JA, inwiefern ist Ihre Sehkraft eingeschränkt? (Mehrfachantworten möglich)

- Ich bin blind Ich bin auf dem operierten Auge blind
- Ich bin kurzsichtig Ich bin weitsichtig
- sonstiges _____ Keine Angabe

7. War Ihre Sehkraft bereits vor Ihrer Krebserkrankung eingeschränkt?
 Ja Nein Keine Angabe
8. Benötigen Sie eine Brille?
 Ja Nein Keine Angabe
9. Mussten Sie bereits in einem Jahr mind. 4 x aufgrund von Infektionen mit Antibiotika behandelt werden? (z.B. Mittelohrentzündung, Bronchitis, Nasennebenhöhlenentzündung, Lungenentzündung)
 Ja Nein Nicht bekannt
10. Mussten Sie aufgrund immer wiederkehrender Infekte schon mal länger als zwei Wochen mit Antibiotika behandelt werden?
 Ja Nein Nicht bekannt
11. Hatten Sie zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen (z.B. Entzündung des Knochenmarks, Hirnhautvergiftung, Blutvergiftung)
 Ja Nein Nicht bekannt
12. Hatten Sie schon mal zwei oder mehr mittels Röntgen gesicherte Lungenentzündungen innerhalb von 3 Jahren?
 Ja Nein Nicht bekannt
13. Hatten Sie schon einmal eine Infektion an ungewöhnlichen Stellen mit normalerweise harmlosen Erregern?
 Ja Nein Nicht bekannt

Teil 3

IHRE KREBSERKRANKUNG IM KINDESALTER

14. Bitte benennen Sie Ihre Krebserkrankung möglichst genau.

15. Wann wurde sie diagnostiziert? _____ (MM/JJJJ)

16. Ist Ihre Krebserkrankung ausgeheilt?

- Ja Nein Nicht bekannt

17. Trat bei Ihnen ein Rückfall der oben genannten Krebserkrankung auf?

- Ja Nein Nicht bekannt

Falls JA, Diagnosedatum: _____ (MM/JJJJ)

18. Trat bei Ihnen neben der oben genannten Krebserkrankung eine neue Krebserkrankung auf?

- Ja Nein Nicht bekannt

Falls JA, geben Sie bitte an, wo sich der Krebs befand (Mehrfachantworten möglich)

- | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="radio"/> Gehirn | <input type="radio"/> Lunge | <input type="radio"/> Knochen |
| <input type="radio"/> Kopf | <input type="radio"/> Magen | <input type="radio"/> Blut |
| <input type="radio"/> Hals | <input type="radio"/> Darm | <input type="radio"/> andere Stelle |
| <input type="radio"/> Schilddrüse | <input type="radio"/> Nieren | <input type="radio"/> Nicht bekannt |

Falls JA, benennen Sie diese weitere Krebserkrankung bitte möglichst genau und geben Sie auch hierfür das Diagnosedatum an.

Name _____

Datum (MM/JJJJ) _____

19. Ist Ihre Haut im Bereich Ihrer ersten Krebserkrankung verändert?

- Ja Nein Nicht bekannt

Falls JA, welche Veränderungen haben Sie festgestellt? (Mehrfachantworten möglich)

- | | | |
|-------------------------------------|--|--|
| <input type="radio"/> Narben | <input type="radio"/> Pigmentstörungen | <input type="radio"/> Haarausfall |
| <input type="radio"/> Entzündungen | <input type="radio"/> trockene Stellen | <input type="radio"/> Schuppenbildung |
| <input type="radio"/> offene Wunden | <input type="radio"/> nässende Haut | <input type="radio"/> Gewebeschwellung |
| <input type="radio"/> Einblutungen | <input type="radio"/> Keine Angabe | <input type="radio"/> sonstige _____ |

20. War eine kosmetische Operation erforderlich?

- Ja Nein Keine Angabe

21. War eine andere Maßnahme als eine Operation erforderlich?

- Ja Nein Keine Angabe

Falls JA, welche: _____

LEBENSQUALITÄT (EORTC QLQ-C30 Version 3.0)

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

Während der letzten Woche:

Überhaupt Nicht Wenig Mäßig Sehr

- 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

Ergänzend zur Lebensqualität: QLQ H&N 35

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie Schmerzen im Mund?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
32. Hatten Sie Schmerzen im Kiefer?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
33. Hatten Sie wunde Stellen im Mund?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
34. Hatten Sie Halsschmerzen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
35. Hatten Sie Probleme Flüssigkeiten zu schlucken?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
36. Hatten Sie Probleme, weiche (pürierte) Kost zu schlucken?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
37. Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
38. Haben Sie sich verschluckt?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
39. Hatten Sie Probleme mit den Zähnen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
40. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
41. Hatten Sie trockenen Mund?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
42. Hatten Sie klebrigen Speichel?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
43. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
44. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
45. Mussten Sie husten?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
46. Waren Sie heiser?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
47. Fühlten Sie sich krank?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
48. Hat Sie Ihr Aussehen gestört?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
49. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
50. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein Ihrer Familie zu essen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
51. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
52. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu genießen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
53. Hatten Sie Schwierigkeiten mit anderen Leuten zu sprechen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
54. Hatten Sie Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
55. Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihrer Familie?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

Während der letzten Woche:

Überhaupt nicht Wenig Mäßig Sehr

- 56. Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihren Freunden? 1 2 3 4
- 57. Hatten Sie Schwierigkeiten, unter die Leute zu gehen? 1 2 3 4
- 58. Hatten Sie Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt in der Familie oder mit den Freunden? 1 2 3 4
- 59. Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität? 1 2 3 4
- 60. Konnten Sie Sexualität weniger genießen? 1 2
Nein **Ja**
- 61. Haben Sie Schmerzmittel eingenommen? 1 2
- 62. Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt (außer Vitamine)? 1 2
- 63. Haben Sie Ernährungssonde verwendet? 1 2
- 64. Haben Sie an Gewicht abgenommen? 1 2
- 65. Haben Sie an Gewicht zugenommen? 1 2

Allgemein:

- 66. Rückblickend, was war für Sie insgesamt belastender:
 1 die Operation 2 die Bestrahlung
- 67. Rückblickend, was hat das Schlucken stärker beeinträchtigt:
 1 die Operation 2 die Bestrahlung

©Copyright 1995 EORTC Quality of Life Study Group, version 1.0 All rights reserved

- I. **Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?**
 Ja Nein Keine Angabe
- II. **Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?**
 Ja Nein Keine Angabe

Herzlichen Dank für Ihre Mithilfe