

Fakultät für Medizin - Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen  
Universität München, Klinikum rechts der Isar  
Direktorin: Prof. Dr. Stephanie E. Combs

**Lebensqualität, Angst und Progredienzangst in Bezug auf verschiedene  
Therapiemodalitäten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des  
Ösophagus**

**Lisa Felicia Hoffmann**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung  
des akademischen Grades eines  
**Doktors der Medizin**  
genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hans Geinitz
2. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

Die Promotion wurde am 10.10.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Promotionsführende Einrichtung am 20.02.2019 angenommen.

## **Meiner kleinen Familie**

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	4
1.1 Ösophaguskarzinom.....	4
1.2 Klassifizierungen des Ösophaguskarzinoms .....	5
1.2.1 Klassifikation nach TNM.....	5
1.2.2 Stadieneinteilung der UICC 2017 .....	6
1.2.3 Grading.....	7
1.3 Diagnose.....	7
1.4 Therapie .....	8
1.4.1 Allgemeine Grundlagen der Strahlentherapie .....	8
1.4.2 Alleinige Operation .....	9
1.4.3 Alleinige Radiochemotherapie und Radiotherapie .....	10
1.4.4 Neoadjuvante Radiochemotherapie und Operation.....	10
2. Patienten und Methodik .....	12
2.1 Patienten und Studiendesign .....	12
2.2 Behandlungskonzept des Studienkollektivs .....	13
2.3 Klinische Daten.....	14
2.4 Messinstrumente .....	14
2.4.1 ECOG Performance Status .....	14
2.4.2 Progredienzangst .....	15
2.4.3 General Anxiety Disorder 7 (GAD - 7) .....	16
2.4.4 EORTC QLQ-C30 und QLQ-OES18 zur Lebensqualität .....	17
2.5 Statistische Methoden .....	20
3. Ergebnisse .....	23
3.1 Studienkollektiv.....	23
3.2 Basis-Daten .....	24
3.3 Krankheitsspezifische Daten .....	26
3.4 Behandlungsspezifische Daten.....	28

3.5	Soziodemographische Daten.....	29
3.4	Progredienzangstfragebogen (PA-F-KF) .....	32
3.5	General Anxiety Disorder 7 (GAD 7).....	34
3.6	EORTC QLQ - C30.....	36
3.7	EORTC QLQ-OES18 .....	42
4.	Diskussion.....	46
4.1	Diskussion der krankheitsspezifischen Daten .....	46
4.2	Diskussion der Ergebnisse zu Angst .....	47
4.3	Diskussion der Ergebnisse zur Lebensqualität in den Therapiegruppen.....	50
4.4	Vergleich der Lebensqualität mit Normwerten .....	55
4.5	Diskussion zur Studienpopulation und der Effekte .....	57
4.6.	Zusammenfassung .....	59
5.	Literaturverzeichnis.....	61
6.	Anhang .....	67
	Verzeichnis der Tabellen .....	67
	Verzeichnis der Abbildungen.....	68
	Persönliches Anschreiben .....	69
	Persönliche Daten .....	70
	Fragebogen GAD-7 .....	71
	Fragebogen PA-F-KF Progredienzangst .....	72
	Fragebogen EORTC QLQ-C30.....	73
	Fragebogen EORTC QLQ-OES 18 .....	75

## Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G	Grading
GAD-7	General Anxiety Disorder 7
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
IV	Irrated Volume
MWU	Mann-Whitney U Test
OES 18	Ösophagus spezifischer Teil
OP	Operation
PA- F-KF	Progredienzangst Fragebogen Kurzform
PET	Positronenemissionstomographie
PHQ	Patient Health Questionnaire
PTV	Planning Target Volume
QLC-30	Allgemeiner Lebensqualitätsfragebogen für Tumorerkrankungen
RKI	Robert Koch Institut
STD	Standardabweichung
TNM	Tumor, Nodus, Metastase
TV	Treated Volume
UICC	Union International Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation

## **1. Einleitung**

Für die Betroffenen stellt die Diagnose Krebs ein einschneidendes und gravierendes Ereignis dar. Diese Tatsache führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Der Patient wird durch die Erkrankung plötzlich aus seinen gewohnten Rollenfunktionen herausgerissen, dies stellt auch eine enorme Belastung für Familie und Partnerschaft dar. Teilweise kann während und auch nach der Therapie der Beruf nicht ausgeübt werden, was finanzielle Probleme mit sich bringt. Hat der Patient die Therapie erst einmal überstanden, beschäftigt er sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung, dieser Begriff als Progredienzangst bezeichnet wurde von Herschbach et al. geprägt und gehört zu den zentralen Bedrohungen von Patienten, die an einer Tumorerkrankung leiden.

Diese Arbeit widmet sich Patienten die an einem lokalisierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erkrankt sind und soll psychische Belastungen mehr als 1 Jahr nach einer Therapie aufzeigen. Anhand von Fragebögen soll die Lebensqualität, die Progredienzangst und die allgemeine Angst gemessen werden. Zwei Gruppen mit unterschiedlicher kurativ intendierter Therapie werden betrachtet.

### **1.1 Ösophaguskarzinom**

#### **Epidemiologie des Ösophaguskarzinom**

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 5000 Männer und 1500 Frauen an Speiseröhrenkrebs. Männer erkranken im Mittel mit 67 Jahren und Frauen etwa mit 71 Jahren. Der Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“, eine Veröffentlichung des RKI mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, weist für 2013 bis 2014 in Deutschland eine 5-Jahres Überlebensrate von 18% für beide Geschlechter (Krebs in Deutschland für 2013/2014, 2017). Das Tumorregister Bayern berichtet für Bayern, dass von den zwischen 1988 und 2009 Erkrankten bei den Männern 21% und 18% bei den Frauen 5 Jahre überlebt haben. Auch wird gezeigt, dass die Überlebenschancen sich in den letzten 30 Jahren etwas verbessert haben: für die nach 2007 Erkrankten wird eine 5-Jahres Überlebensrate von 23% angegeben, für die von 1998 bis 2006 Erkrankten nur 18% und die von 1988 bis 1997 Erkrankten 17% (Tumorregister München, 2016)

Histologisch werden verschiedene Typen des Ösophaguskarzinoms unterschieden, wobei Plattenepithelkarzinome mit 60–70 % am häufigsten sind und meistens im oberen und mittleren Drittel der Speiseröhre vorkommen.

Adenokarzinome sind eher im unteren Drittel der Speiseröhre anzutreffen, sie können teilweise schwer von Kardiakarzinomen unterschieden werden und werden deshalb häufig als Karzinome des ösophago-gastralen Übergangs bezeichnet (Siewert, 2007). Der Anteil an Adenokarzinome hat in den letzten Jahren stark zugenommen, er wird mit 30 % angegeben (Krebs in Deutschland für 2013/2014, 2017).

### **Risikofaktoren**

Zu den häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus gehören der Konsum von Alkohol und Tabak. Die Entstehung des Adenokarzinoms des Ösophagus wird durch einen gastroösophagealen Reflux begünstigt.

Da das Adenokarzinom in den letzten Jahren stetig zugenommen hat, wird diskutiert ob die Gewichtszunahme in Zusammenhang mit der Entstehung der Refluxkrankheit steht und dadurch das Adenokarzinom begünstigt wird (Siewert, 2007).

## **1.2 Klassifizierungen des Ösophaguskarzinoms**

### **1.2.1 Klassifikation nach TNM**

Von der Kommission der UICC (Union for International Cancer Control) werden Tumore nach dem TNM System (Tumor, Nodus und Metastase) in Stadien eingeteilt. Es wurden von der UICC verschiedene Anpassung vorgenommen, die aktuelle Version stammt aus dem Jahr 2017 mit der 8. Auflage (Wittekind, 2017). Für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus wurden folgende Kriterien für die klinischen Stadien (cTNM) festgelegt (TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2017):

<b>Primärtumor (cT)</b>	
<b>Tis</b>	Tumor in situ
<b>T1</b>	Der Tumor infiltriert Lamina propria T1a , Submucosa T1b
<b>T2</b>	Der Tumor infiltriert Muscularis propria
<b>T3</b>	Der Tumor infiltriert Tunica adventitia
<b>T4</b>	Der Tumor infiltriert Nachbarorgane T4a Pleura, Zwerchfell, Perikard, Vena azygos, Peritoneum T4b Trachea , Wirbelkörper und Aorta

<b>regionäre Lymphknoten (cN)</b>	
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen in 1 - 2 regionären LK
<b>N2</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen in 3 - 6 regionären LK
<b>N3</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen in 7 oder mehr LK

<b>Fernmetastasen (cM)</b>	
<b>M0</b>	Kein Anhalt für Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

### 1.2.2 Stadieneinteilung der UICC 2017

Die klinischen Stadien (cTNM) werden für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus wie folgt definiert (TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2017):

<b>cStadium</b>	<b>cT</b>	<b>cN</b>	<b>cM</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0-N1	M0
<b>II</b>	T2	N0-N1	M0
	T3	N0	M0
<b>III</b>	T1-T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
<b>IVA</b>	T4	N0-N2	M0
	T1-T4	N3	M0
<b>IVB</b>	T1-T4	N0-N3	M1

Die TNM Klassifikation lässt sich im Allgemeinen zu fünf Stadien zusammenfassen, in der sich entscheidende Merkmale der Tumorklassifikation berücksichtigen lassen. Werden unabhängig des T Stadiums bereits Fernmetastasen diagnostiziert, so wird der Tumor bereits Stadium UICC IVB zugeordnet.



### **1.2.3 Grading**

Der histologische Differenzierungsgrad (engl. Grading G) wird ebenfalls nach den Richtlinien der UICC klassifiziert (TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2017)). Es wird in vier Grade eingeteilt.

- Grad 1 (G1): gut differenziertes Gewebe
- Grad 2 (G2): mäßig differenziertes Gewebe
- Grad 3 (G3): niedrig/schlecht differenziertes Gewebe
- Grad 4 (G4): undifferenziertes Gewebe

Ist ein Gewebe histologisch nicht zu differenzieren, wird es als Gx bezeichnet.

### **1.3 Diagnose**

Patienten die an einem Ösophaguskarzinom erkrankt sind, sind oft lange Zeit asymptomatisch, dies ist ein Grund wieso die Karzinome häufig erst in T3 bzw. T4 Stadien erkannt werden. Häufige Erstsymptome sind Dysphagie, Odynophagie, retrosternale Schmerzen und Gewichtsverlust. Wichtig für die Diagnosestellung ist neben Anamnese, körperlicher Untersuchung die Ösophogogastroduodenoskopie mit der Gewinnung von Biopsien, anhand dessen die Tumorausbreitung festgestellt werden kann.

Die Endosonographie ist eine sehr aussagekräftige Untersuchung um die Eindringtiefe des Tumors in der Ösophaguswand festzustellen und um befallene Lymphknoten aufzuspüren (Wu, 2003).

Eine Computertomographie des Thorax und Abdomens dient dem Nachweis von Metastasen in anderen Organen, Lymphknotenmetastasen, sowie bei einem T4 Tumor der Nachweis über die Infiltration von Nachbarstrukturen. Für den Ausschluss einer Tracheobronchialenfistel dient eine Bronchoskopie (Riedel et al., 1998). Da ein gehäuftes Auftreten von Zweitkarzinomen im Kopf Hals Bereich beschrieben wird, ist für Patienten die an einem Ösophaguskarzinom erkrankt sind, eine Hals Nasen Ohren ärztliche Untersuchung ratsam (Watanabe et al., 2007).

Neben der oben genannten Staging-Untersuchungen kann die PET-CT wertvolle Hinweise sowohl zur lokoregionären Tumorausdehnung als auch zum Ausmaß einer möglichen Fernmetastasierung geben. (Lagergren, 2017).

## 1.4 Therapie

### Grundzüge der Therapie

Die Prognose für Patienten die an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erkrankt sind, ist heutzutage immer noch ernüchternd, die Überlebenschance nach einem Jahr beträgt etwa 50%, nach 2 Jahren 30% und nach 5 Jahren 18% (Krebs in Deutschland für 2013/2014, 2017). Es besteht aber dennoch die Möglichkeit einer kurativen Therapie. Die verschiedenen Therapieoptionen richten sich nach der Tumorausdehnung, den Begleiterkrankungen und auch nach den Wünschen des Patienten.

#### 1.4.1 Allgemeine Grundlagen der Strahlentherapie

Eine Strahlenbehandlung läuft in der Regel nach einem festen Schema ab.

Das Standardverfahren in der heutigen perkutanen Strahlentherapie ist die dreidimensionale konformale Strahlentherapie mittels Linearbeschleunigers. Anhand eines Planungs CT werden Bilddaten erstellt, die eine dreidimensionale Volumenrekonstruktion der zu bestrahlenden Region erlaubt, anhand dessen erfolgt die Bestrahlungsplanung. Am CT Modell wird durch den Medizinphysiker ein Isozentrum gesetzt, dies ist der zentrale Punkt an dem sich die Bestrahlungsplanung aufbaut. Die Immisionen der einzelnen Felder nennt man Bestrahlungsfelder. Durch Blenden wird die Feldform an das Planungsvolumen angepasst. Um den Behandlungsstrahl stufenförmig auf das passende Objekt anzupassen, haben Linearbeschleuniger Multileafkollimatoren angebracht. Mit zunehmender Eindringtiefe wird die Dosis des einzelnen Felds schwächer, daher werden meistens mehrere Felder geplant. Um eine homogenen Dosis zu erreichen werden zusätzlich noch Keilfilter und Feldgewichtungen eingesetzt.

Ziel der 3D Bestrahlung ist es, möglichst eine gute Tumorkontrolle zu erreichen und dabei das vom Tumor umgebende Gewebe weitgehend zu schützen. Ausserdem sollte weiterhin eine Anforderung an die Techniken der Strahlentherapie sein, die Ergebnisse leicht zu reproduzieren, um möglich Fehler bei der Einstellung zu verringern. Hierbei werden speziell angepasste Kopfmasken, Lagerungstische sowie Markierungslinien auf der Haut zur Sicherstellung benutzt (Bamberg et al., 2009; Chavaudra & Bridier, 2001; Sauer, 2010).

Wichtige klinische Volumina sind folgende:

- GTV (Gross Tumor Volume)

Das makroskopische Tumolvolumen, bezeichnet das durch die Diagnostik sichtbare Tumolvolumen.

- **CTV (Clinical Target Volumen)**  
Das Klinische Zielvolumen ist ein zusammenhängender Bereich, der zusätzlich zu GTV Bereiche einbezieht, in dem proliferierende Tumorzellen vermutet werden.  
(CTV I: Tumorsaum, CTV II: Lymphknoten, CTV III: weitere Tumormanifestationen)
- **PTV (Planning Target Volume)**  
Das Planungs – Zielvolumen berücksichtigt durch einen Sicherheitssaum räumliche Lageveränderungen des klinischen Zielvolumens, im Sinne von z. B. physiologischen Prozessen wie die Atmung oder die Darmperistaltik, um diese auszugleichen.
- **TV (Treated Volume)**  
Das behandelte Volumen, dies bezeichnet jenes Volumen, welches mit einer therapeutischen Dosis bestrahlt wird. Es wird durch eine Isodose begrenzt und entsteht im Rahmen der Planung.
- **IV (Irrated Volume)**  
Das bestrahlte Volumen, ist jenes Volumen, welches ungewollt als Nebenprodukt ebenso eine signifikante Strahlendosis ausgesetzt wird.

#### **1.4.2 Alleinige Operation**

Lange Zeit galt die chirurgische Resektion der Ösophaguskarzinome als alleinige kurative Therapieoption. Die alleinige Resektion wird in Tumorstadien 1 und 2 durchgeführt, welche jedoch selten vorkommen, da bei den betroffenen Patienten erst spät Symptome auftreten. Ziel bei der operativen Behandlung ist die R0 Resektion sowie die ausreichende Lymphadenektomie. Die Operation richtet sich nach der Lokalisation, dem Staging und dem Allgemeinzustand des Patienten. Risikofaktoren für eine Operation sind weiterhin bestehender Alkoholabusus mit Gefahr des Entzugs, und die eingeschränkte pulmonale Belastbarkeit.

Es stehen grundsätzlich zwei operative Zugänge zu Verfügung (Uzunoglu et al., 2013).

Der transthorakale Zugang, der eine großzügige Lymphadenektomie im Mediastinum ermöglicht, zusätzlich aber noch eine Laparotomie mit sich bringt. Dieser Zugang ist beim Plattenepithelkarzinom zu bevorzugen.

Der transhiatale Zugang erfolgt über eine Laparotomie ohne belastende Thorakotomie, hierbei wird ausschließlich eine Lymphadenektomie im Abdomen und unteren Mediastinum durchgeführt. Nach erfolgreicher Tumorresektion mittels Ösophagektomie muss die Kontinuität der Magen-Darm-Passage wiederhergestellt werden.

Hierbei dient im Wesentlichen:

- Magenhochzug
- Jejunuminterponat
- Koloninterponat

### **1.4.3 Alleinige Radiochemotherapie und Radiotherapie**

Für Patienten, die schwerwiegende Begleiterkrankungen haben oder sich in einem schlechteren Allgemeinzustand befinden, so dass eine Operation nicht angebracht ist, gibt es als Alternative die definitive Radio- und Radiochemotherapie. Dabei wird eine kombinierte Radiochemotherapie für fünf bis sechs Wochen verabreicht à 1,8 bis 2 Gy pro Tag mit einer Gesamtdosis zwischen 50 und 66 Gy. Zusätzlich ebenso Cisplatin und 5-Fluoruracil (Kranzfelder et al., 2011; Sjoquist et al., 2011; Jin et al., 2009; Wong et al., 2003).

Es wird davon ausgegangen, dass die Substanzen einen radiosensibilisierenden Effekt aufweisen.

In einer prospektiven randomisierten Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom stärker von der Radiochemotherapie profitieren im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie; das 5-Jahresüberleben betrug 27% versus 0% (Cooper et al., 1999). Dies wurde jedoch von Fakhrian et al. in einer Analyse von 163 Patienten nicht bestätigt. Die 17 Patienten mit alleiniger Radiotherapie unterschieden sich im 5-Jahresüberleben nicht von denen die auch Chemotherapie erhalten hatten (18% versus 10%), aber deutlich ist die Verbesserung bei Einsatz von 3D (N=107) im Vergleich zu 2D (N=56) mit 2% versus 16% (Fakhrian et al., 2011).

Die Cochrane Analyse von 2016 (Best et al., 2016) zeigt anhand von 7 randomisierten kontrollierten Studien (darunter auch (Bedenne et al., 2007) und (Stahl et al., 2005), dass sich das Langzeitüberleben zwischen operierten Patienten und denen mit definierter Radiochemo- und Radiotherapie nicht unterscheiden.

### **1.4.4 Neoadjuvante Radiochemotherapie und Operation**

Der Sinn in der neoadjuvanten Vorbehandlung besteht in der Verkleinerung des Primärtumors um dadurch eine R0 Resektion zu ermöglichen, sowie die frühzeitige lymphogene Metastasierung zu verhindern (Slater et al., 2001).

Folgende Therapieoption kommt in der neoadjuvanten Situation vor: Dem Patienten wird über drei bis fünf Wochen eine Gesamtdosis von 30 bis 45 Gy à 1,8 bis 2 Gy verabreicht; in den USA sind es meistens 50,4 Gy.

Zusätzlich dazu kommt in der ersten und in der letzten Woche der Strahlenbehandlung Infusionen mit Cisplatin und 5-Fluoruracil (Kranzfelder et al., 2011; Sjoquist et al., 2011; Jin et al., 2009; Wong et al., 2003).

Vier bis sechs Wochen nach der Strahlentherapie erfolgt die Ösophagektomie.

In zahlreichen Studien wurde der Effekt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie auf das Überleben im Vergleich zu einer alleinigen Operation untersucht. In einer Metaanalyse von Urschel & Vasan wird an 1116 Patienten gezeigt, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie das 3 Jahres Gesamtüberleben verbessert und die Entstehung von lokoregionären Metastasen reduziert (Urschel & Vasan, 2003).

In einer 2011 veröffentlichten Metaanalyse, zeigen Sjoquist et al., anhand von 13 randomisierten kontrollierten Studien, dass das Überleben durch die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation signifikant verbessert wird. Der über die 13 Studien berechnete Effekt, basierend auf insgesamt knapp 2000 Patienten, war statistisch signifikant und unabhängig vom Karzinomtyp (Hazard Ratio beträgt 0,78 und p-Wert < 0.0001). Für das 2-Jahres Überleben wurde eine Verbesserung von absolut 8,7% errechnet, d.h. mit OP allein überlebten 30% im Vergleich zu 38,7% mit der neoadjuvanten Therapie (Sjoquist et al., 2011).

Eine Studie der CROSS Gruppe von 2012 mit 366 Patienten, wobei jedoch 75% der Patienten ein Adenokarzinom hatten, zeigt ebenfalls einen positiven Effekt: Das mittlere Überleben der neoadjuvanten Gruppe betrug 49 Monate und das der Operierten nur 24 Monate (van Hagen et al., 2012). Das Cochrane Review von 2017 (Vellayappan et al., 2017) konnte zu der Fragestellung nur zwei randomisierte kontrollierte Studien - (Bedenne et al., 2007; Stahl et al., 2005) - finden und kam zu dem Ergebnis, dass eine Ösophagektomie nach Radiochemotherapie keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat, es verstärkt eher behandlungsbezogene Nebenwirkungen. Jedoch wird dadurch wahrscheinlich ein lokoregionäres Rezidiv verzögert. 93 % der Patienten der zwei betrachteten Studien hatten ein Plattenepithelkarzinom, es ist nicht ganz sicher, ob die Aussage auch für Erkrankte mit Adenokarzinomen getroffen werden kann.

## **2. Patienten und Methodik**

### **2.1 Patienten und Studiendesign**

Die Befragung zur Lebensqualität und Angst fand im März 2012 statt und umfasst 57 Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erkrankt und behandelt wurden.

Die Basis der Studienpopulation waren die 570 Patienten im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, die im Zeitraum vom 1. Januar 1988 bis 31. Dezember 2011 in kurativer Intention mittels definitiver Radiochemotherapie oder neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation behandelt wurden. Der Anteil mit Operation betrug knapp 42,5% (242/570). Für die Befragung wurden alle Patienten eingeschlossen, die im März 2012 noch am Leben waren. Ausschlusskriterien waren ein zunehmender Krankheitsprozess während oder auch kurz nach der stattgefundenen Therapie. Wenn aus den Krankenakten keine Information über den Therapieverlauf entnommen werden konnte, wurden die Patienten selbst, Hausärzte und Krankenkassen kontaktiert. Von Oktober 2011 bis März 2012 wurde der Vitalstatus erhoben. Am 16. März 2012 waren 464 verstorben und 106 Patienten noch am Leben. Die lebenden Patienten waren für die Befragung vorgesehen. Die Patienten wurden vorab telefonisch kontaktiert und gebeten mehrere Fragebögen auszufüllen. Es gab die Möglichkeit, die Fragebögen telefonisch auszufüllen oder zugesendet zu bekommen und mittels frankiertem Rückumschlag zurückzusenden. Von den 106 Patienten haben 57 die Fragebögen ausgefüllt, in dem Zeitraum der Befragung sind 2 Patienten verstorben. 13 Patienten waren persönlich nicht erreichbar und 34 Patienten lehnten eine Befragung ab. Diese Studie zur Lebensqualität umfasst 57 Patienten, davon 22 ohne Operation und 35 mit Operation.

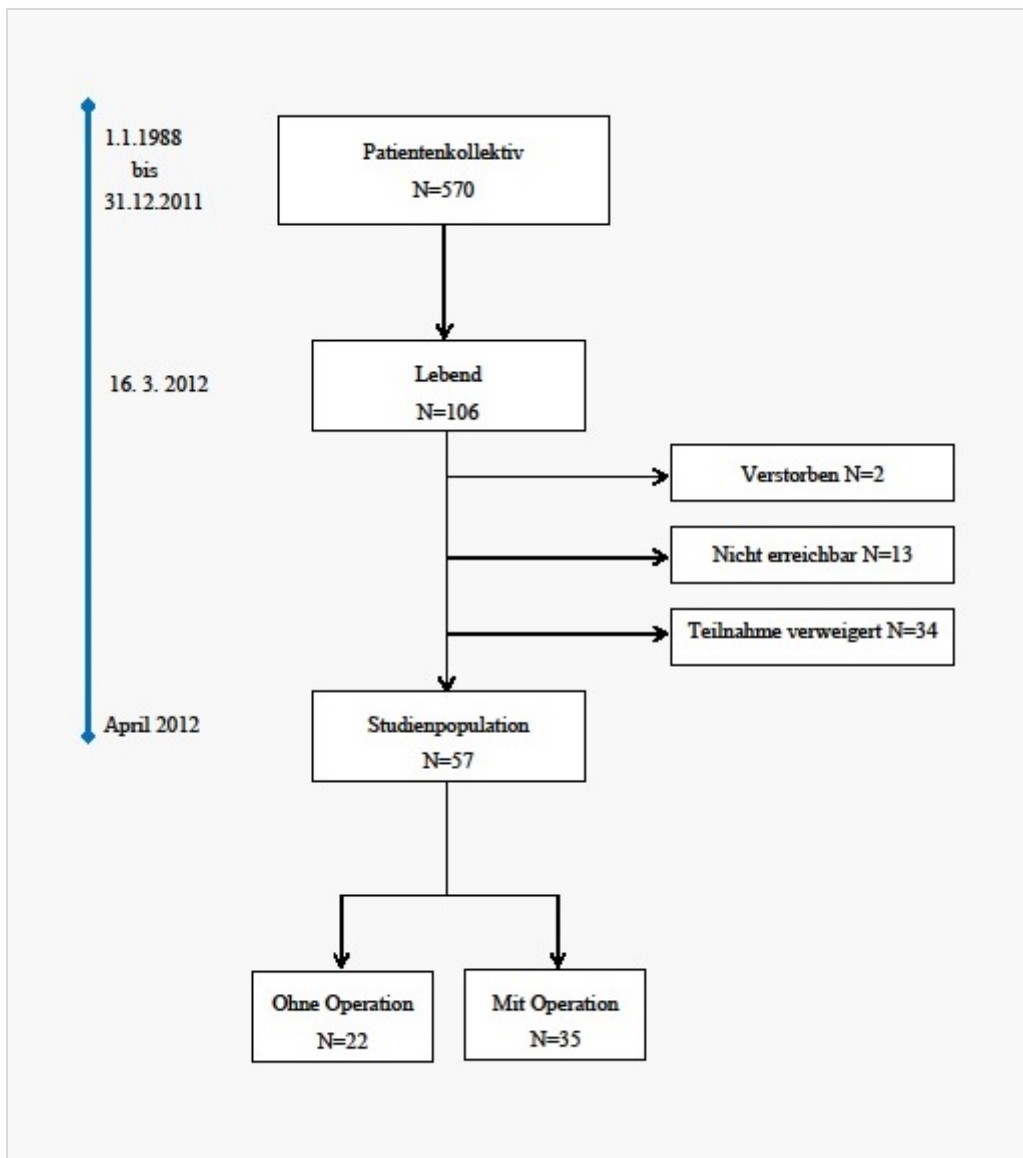


Abbildung 1: Studienpopulation

## 2.2 Behandlungskonzept des Studienkollektivs

Die Probanden unseres Studienkollektivs wurden mit einer 3D konformalen Bestrahlung in 3 und 4 Feldtechnik mit 6-15 MeV bestrahlt. Das CTV umfasst den Primärtumor mit einem 4 cm messenden Sicherheitsabstand in karaniokaudaler Ausdehnung sowie die umliegenden Lymphknoten. Lag der Primärtumor im oberen Drittel des Ösophagus wurden die zervikalen sowie die paraklavikulären Lymphknoten miteingeschlossen. Waren bei Befall des mittleren Teiles des Ösophagus paraarortale Lymphknoten betroffen, so wurden diese mit ins Bestrahlungsfeld des CTV eingeschlossen. Ebenso bei Karzinomen im unteren Ösophagudrittel und hier befallenen Lymphknoten des Truncus coeliacus und der kleinen Magenkurvatur. Der Sicherheitsabstand zum PTV betrug in jegliche Richtung 8-10 mm. Zur

Kompensation von Lagerungsungenauigkeiten, intrafraktionellen Patientenverschiebungen und interner Organbeweglichkeit. Bei Operationen (N=35) erfolgte die Speiseröhrenentfernung mit anschließendem Magenhochzug (N=27), Dünndarminterponat (N=6), Coloninterponat (N=1) und bei einem Patienten war aus den Akten nicht ersichtlich, welche Speiseröhrenrekonstruktion angewandt wurde.

### **2.3 Klinische Daten**

Folgende Patienten-, Krankheits-, und Therapiebezogene Daten wurden aus den Krankenakten erfasst: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, cTNM Klassifikation, Diagnose, Diagnosezeitpunkt, Vorerkrankungen, Bestrahlungsart, Bestrahlungsdauer, Bestrahlungsdosis, OP Datum, OP Art, akute und chronische Nebenwirkungen ggf. Rezidiv und Zweittumorerkrankungen.

Um einen ausreichenden Datenschutz der Patienten zu gewährleisten, wurden alle Daten durch eine Identifikationsnummer verschlüsselt.

### **2.4 Messinstrumente**

Zur Erfassung der Lebensqualität und der psychischen Belastung nach Strahlentherapie wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, hierbei wurden die Fragebogen zur Lebensqualität und Angst kurz erläutert.

### **Soziodemographische Daten**

Mittels Fragebogen wurden auch folgende soziodemographischen Daten ermittelt:

Nationalität, Familienstand, Anzahl der Kinder, Größe des Haushalts, Einkommen in €, wirtschaftliche Situation, Schulabschluss, Erwerbstätigkeit / Rentner und zur Sicherheit Alter und Geschlecht.

#### **2.4.1 ECOG Performance Status**

Im Jahre 1982 wurde von der Eastern Cooperative Oncology Group der sogenannte ECOG Score eingeführt, welcher eine Einschätzung des Aktivitätszustandes eines Patienten wiedergeben soll: (Oken et al., 1982)

Grad 0 : Der Patient ist voll aktiv, in der Lage alle Tätigkeiten wie vor der Krankheit zu verrichten.

Grad 1 : Der Patient ist eingeschränkt bei anstrengenden Tätigkeiten, ist aber in der Lage einfache Arbeiten zu übernehmen.



Grad 2: Der Patient ist in der Lage sich selbst zu versorgen, kann aber nicht mehr arbeiten.

Grad 3 : Der Patient kann sich nicht mehr selbst versorgen, benötigt Unterstützung ist zu mehr als 50% des Tages an Bett oder Stuhl gebunden.

Grad 4 : Der Patient ist komplett behindert, benötigt Unterstützung ist ständig während des Tages an Bett oder Stuhl gebunden.

Grad 5: Der Patient ist tot.

### **2.4.2 Progredienzanngst**

Der Begriff der Progredienzanngst wurde von den Autoren Herschbach und Dankert geprägt.

Der Begriff wurde von den Autoren folgendermaßen beschrieben.“Progredienzanngst ist eine reaktive, bewusst wahrgenommene Furcht, die aus der realen Erfahrung einer schweren potentiell lebensbedrohlichen oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht“.

Der Progredienzanngstfragebogen (PA-F-KF) wurde angelehnt an das Konzept der Progredienzanngst von Dankert in der Kurzform entwickelt (Dankert et al., 2003) . Anhand des Progredienzanngstfragebogens soll die Angst des Fortschreitens einer Erkrankung gemessen werden. Der Fragebogen bezieht sich nicht ausschließlich auf Malignome, auch die Progredienzanngst bei chronischen Erkrankungen kann erfasst werden.

Der PA-F-KF besteht aus 12 Items, die sich in vier Unterskalen einteilen lassen:

- Affektive Reaktion
- Partnerschaft/ Familie
- Beruf
- Autonomieverlust

Es steht eine fünfstufige Likertskala von („nie, selten, manchmal, oft, sehr oft“) zur Verfügung. Es werden Punktwerte 1 = „nie“ bis 5 = „sehr oft“ vergeben . Der PA-F-KF wurde auf der Basis der Stichprobe von 439 Patienten entwickelt davon 150 Krebspatienten, 137 Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen und 152 Patienten mit Diabetes mellitus.

Die Homogenität der eindimensionalen Skala (Cronbachs  $\alpha$ ) ist 0,82. Der Summenwert des PA-F-KF korreliert mit dem Summenwert der Langversion PA-F (auf der Basis der genannten Stichprobe) = mit  $r = .92$  (Mehnert et al., 2006).

Durch Addieren der Punktwerte bekommt man einen Gesamtwert. Dieser kann zwischen Minimum = 12 und Maximum = 60 Punkten liegen. Höhere Werte bedeuten mehr Progredienzangst. Der Cut Off Wert für das Vorliegen von Progredienzangst liegt bei Werten > 34 Punkten (Wucherer, 2007).

### 2.4.3 General Anxiety Disorder 7 (GAD - 7)

Der General Anxiety Disorder Fragebogen (GAD - 7) ist ein Fragebogen der zur Diagnostik einer generalisierten Angst, sowie zur Messung des Schweregrads und Verlaufs einer Angst dient (Spitzer et al. 2006). Er gehört in die Familie der Patient Health Questionnaires PHQ (Swinson, 2006). Der Fragebogen besteht aus 7 Items und bezieht sich auf Fragen, die Angst in den letzten zwei Wochen erfassen sollen.

Es steht ein vierstufiges Antwortschema zur Verfügung „überhaupt nicht“, „an einzelnen Tagen“, „an mehr als die Hälfte der Tage“, und „fast jeden Tag“. Es werden Punktwerte von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „fast jeden Tag“ vergeben.

Es gibt in dem Fragebogen GAD - 7 noch eine zusätzliche Frage, die die symptombezogene Funktionsfähigkeit des Patienten im Alltag ermittelt. Diese Frage geht nicht in die Berechnung der Summenscores mit ein, sondern ist ein Einzelitem.

Die deutsche Version des GAD - 7 wurde wiederholt auf Validität und Reliabilität überprüft und zeigt eine gute interne Konsistenz (Cronbachs  $\alpha=0,89$ ) (Löwe et al., 2008).

Von den 7 Items wird ein Summenwert errechnet, deren Minimum 0 Punkte und Maximum 21 Punkte beträgt. Der Summenscore dient zur Einschätzung der Angst. Es werden vier Schweregrade vorgegeben (Spitzer et al., 2006):

Angst Schweregrad	Summenscore
Minimale Angst	1 bis 4
Milde Angst	5 bis 9
Moderate Angst	10 bis 14
Starke Angst	15 bis 21

#### 2.4.4 EORTC QLQ-C30 und QLQ-OES18 zur Lebensqualität

Die Fragebögen zur Selbsterfassung der Lebensqualität wurden von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ EORTC für Patienten mit malignen Tumorerkrankungen entwickelt (Aaronson et al., 1993) und diese werden häufig in klinischen Studien zu Krebserkrankungen eingesetzt. Für den Vergleich mit der Normalbevölkerung wurden in verschiedenen Ländern Europas Referenzwerte ermittelt (Hinz et al., 2014). Für die deutsche Allgemeinbevölkerung liegen Normwerte von Schwarz & Hinz und von Waldmann et al. vor. (Schwarz & Hinz, 2001; Waldmann et al., 2013). Außerdem hat die EORTC Quality of Life Group Vergleichswerte für verschiedene Krebserkrankungen und Stadien veröffentlicht (Scott et al., 2008).

Der Basisfragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) umfasst 30 Fragen und deckt krankheitsübergreifend generelle Inhalte und Symptome ab, die für alle Arten von Krebserkrankungen relevant sind. Ergänzend gibt es tumorspezifische Module, die auf die Beschwerden und Behandlungen bestimmter Tumore zugeschnitten sind. In unserer Studie wurde auch der EORTC QLQ-OES 18 eingesetzt, der für das Ösophaguskarzinom entwickelt wurde.

Der Basisfragebogen besteht aus 30 Fragen, die sich folgendermaßen unterteilen lassen.

<b>Fünf Funktionale Skalen</b>	<b>Frage</b>
Physische Funktion	1 bis 5
Rollen Funktion	6 bis 7
Emotionale Funktion	21 bis 24
Kognitive Funktion	20 und 25
Soziale Funktion	26 und 27

<b>Globale Lebensqualität</b>	<b>Frage</b>
Gesundheitszustand	29
Lebensqualität insgesamt	30

<b>Drei Symptomskalen</b>	<b>Frage</b>
Müdigkeit	10,12, 18
Übelkeit und Erbrechen	14, 15
Schmerz	9, 19

<b>Sechs Einzelfragen</b>	<b>Frage</b>
Atemprobleme	8
Schlaflosigkeit	11
Appetitverlust	13
Obstipation	16
Diarrhoe	17
Finanzielle Probleme	28

Diese Fragen sind auf einer vierstufigen Likertskala von 1 = „überhaupt nicht“  
2 = „wenig“ 3 = „mäßig“ und 4 = „sehr“ zu beantworten.

Zwei weitere Items erfassen den globalen Gesundheitsstatus mit der Frage 29 und 30.

Diese Fragen sind auf einer sieben stufigen Skala zu beantworten 1 = „sehr schlecht“ und 7 = „ausgezeichnet“ (Aronson et al., 1993).

Zusätzlich zu dem EORTC QLQ-C30 Basisfragebogen gibt es noch krankheitsspezifische Zusatzmodule. In unserer Studie wurde der EORTC QLQ-OES18 verwendet. Dieses Modul wird bei Personen, die an einem Ösophaguskarzinom erkrankt sind, angewandt. Der Fragebogen ist ebenso auf einer vierstufigen Likertskala, wie der Basisfragebogen zu beantworten. Der Zusatzfragebogen besteht aus 4 Symptomskalen und 6 Einzelitems.

<b>Vier Symptomskalen</b>	<b>Frage</b>
Dysphagie	1 bis 3
Essen	8 bis 11
Reflux	14, 15
Schmerz	16 bis 18

<b>Sechs Einzelitems</b>	<b>Frage</b>
Speichelschlucken	4
Verschlucken	5
Trockener Mund	6
Geschmacksinn	7
Husten	12
Sprechen	13

Für die Berechnung der Skalen gibt eine genaue Anleitung, die im Scoring Manual beschrieben sind (Aaronson et al., 1993). Zunächst wird der Mittelwert der vierstufigen Likert-skalierten Items berechnet und dieser Wert wird mittels einer vorgegebenen Funktion transformiert, so dass die Werte der Skalen zwischen 0 und 100 liegen.

Bei den funktionalen Skalen entspricht ein hoher Wert einer guten Lebensqualität und ein niedriger Wert einer schlechten Lebensqualität. Anders verhält es sich bei den Einzelitems und Symptomskalen, dort stehen hohe Werte für ausgeprägte Symptome und einem großem Maß an Problemen (Blazeby et al., 2003).

## 2.5 Statistische Methoden

Für die Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS, Version 20, verwendet. Die Berechnungen wurde mit dem privaten PC durchgeführt und durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie sowie Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Klinikum rechts der Isar unterstützt. Als Grundlage der medizinischen Statistik wurden die Bücher von Schumacher & Schulgen-Kristiansen und Bland herangezogen (Schumacher & Schulgen-Kristiansen, 2013; Bland, 2015 ). Die Daten wurden im Tabellenkalkulationssystem Microsoft Excel erfasst. Jeder Patient wurde dabei mit einer Identifikationsnummer versehen.

Von metrischen Parametern wie z.B. Alter und Progressionsangst werden als Ergebnisse der quantitativen Analyse die Verteilungsparameter Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum, angegeben. Häufigkeitsverteilungen werden zur Darstellung genutzt.

- Mittelwert

Das arithmetische Mittel (MEAN) berechnet sich aus der Summe aller Werte, dividiert durch die Anzahl der Werte.

$$\bar{x} = 1/n \sum_{i=1}^n x_i$$

- Median ist der mittlere Wert, d.h. eine Hälfte der Werte liegt oberhalb des Medians und die andere darunter.
- Die Standardabweichung ist das Maß für die Streuung einer Verteilung und wird berechnet als Wurzel der Varianz. Die Varianz misst die Streuung um den Mittelwert  $\bar{x}$  und wird berechnet durch die Summe der quadrierten Abweichungen der Beobachtungen vom Mittelwert. Je größer die Standardabweichung (STD) desto inhomogener ist die Stichprobe.

$$\sqrt{s^2 = \frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

- Auf Basis der Standardabweichung und der Anzahl Messungen lassen sich Konfidenzintervalle konstruieren. Das Konfidenzintervall liefert klinisch interpretierbare Informationen über die Unsicherheit des beobachteten Schätzwertes.

Ein 95%-Konfidenzintervall enthält den wahren Wert der Population mit einer Wahrscheinlichkeit von 95%.

Bei qualitativen Merkmalen wie Geschlecht oder Schulbildung sowie diskreten Merkmalen wie Angst-Kategorien wird der Anteil der jeweiligen Kategorie in Prozent angegeben.

Ziel der Arbeit ist der Vergleich der Patientengruppe, die nur eine Strahlentherapie erhalten (Gruppe 1 – OP nein) mit denjenigen Patienten, die zusätzlich operiert wurden (Gruppe 2 – OP ja). Es handelt sich um den Vergleich zweier unabhängiger Gruppen.

Als Tests wurden verwendet:

- **t- Test**

Der t- Test überprüft die Nullhypothese auf Gleichheit der Lageparameter zweier Verteilungen:  $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$

Die Lageparameter werden durch die arithmetischen Mittelwerte geschätzt. Dazu sollten die Werte einer Normalverteilung genügen und die Streuung in beiden Gruppen gleich sein.

- **Mann-Whitney U Test (MWU)**

Der Mann-Whitney U Test ist ein non-parametrischer Test für den Test auf Gleichheit der Lageparameter zweier Verteilungen. Er entspricht dem t-Test und wird eingesetzt, wenn die Voraussetzungen für den t-Test verletzt sind. Bei dem verteilungsfreien bzw. non-parametrischen Verfahren werden nur Ordnungsinformationen in den Daten genutzt. Dazu werden über die Werte aller Patienten Ränge verteilt und diese werden für die zu vergleichenden Gruppen aufsummiert. Unter der Hypothese, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht, sollten die Summen der Ränge gleich sein.

- **Kolmogorov-Smirnov-Test**

Der Kolmogorov - Smirnov - Test wurde eingesetzt, um zu prüfen, ob die zu testenden stetigen Parameter der Normalverteilung genügen. Zeigte der Test ein signifikantes Ergebnis, so war davon auszugehen, dass die Normalverteilungsannahme nicht zutrifft und statt des t-Tests wurde der Mann-Whitney Test verwendet.

- **Chi<sup>2</sup> Test**

Der Chi<sup>2</sup> Test wird bei qualitativen und diskreten Merkmalen eingesetzt. Damit ist die Prüfung sowohl der Unabhängigkeitshypothese wie der Homogenitätshypothese möglich. Bei der Homogenitätshypothese interessiert, ob die Anteile eines Merkmals in

den zwei Studiengruppen gleich sind, also z.B. ob der Anteil „moderate bis starke Angst“ in der Gruppe mit OP gleich ist zu dem in der Gruppe ohne OP ( $p_1 = p_2$ ).

Von der Unabhängigkeitshypothese kann gesprochen werden, wenn beide Variablen als Zufallsvariable betrachtet werden können, was gegeben ist, da die Studienpatienten unabhängig von der Therapiegruppe das gesamte Patientenkollektiv abbilden (es hat keine Auswahl nach Therapiegruppe gegeben). Eine Unabhängigkeitshypothese könnte z.B. lauten: Therapiegruppe und Geschlecht sind unabhängig. Für beide Hypothesen gilt dieselbe Teststatistik. Dabei interessiert, ob die wahren Werte mit den erwarteten Werten übereinstimmen, wobei die erwarteten Werte sich aus den Produkten der Randhäufigkeiten der jeweiligen Zeile und Spalte im Verhältnis zur Gesamtsumme berechnen.

- **Exakter Test (Exakt)**

Der exakte Test ist in der Aussage und Nullhypothese dem  $\chi^2$  - Test gleich zu setzen; dies gilt ebenso für Fisher's exaktem Test, der im Fall der Vierfeldertafel eingesetzt wird. Die Berechnung des exakten Tests wird empfohlen, wenn eine Zelle weniger als 5 Beobachtungen enthält. Die Teststatistik berechnet sich aus dem Produkt der fakturierten Randhäufigkeiten der Kontingenztafel und dem Produkt der fakturierten Zellhäufigkeiten der  $n \times m$  Tafel. Durch die Berechnung der Fakultäten erhöht sich der Rechenaufwand gegenüber dem  $\chi^2$  Test und wird ab einer größeren Fallzahl meist durch diesen approximiert.

Bei allen Tests werden p-Werte angegeben und diese werden in dieser Studie explorativ interpretiert. Unterschiede zwischen den Gruppen werden als statistisch signifikant bezeichnet, wenn der p-Wert  $<0,05$  beträgt und als grenzwertig signifikant, wenn der p-Wert zwischen 0,05 und 0,10 liegt. Mit p-Wert wird der Fehler bezeichnet, der bei der Entscheidung Ablehnen der Hypothese „Gleichheit“ gemacht wird.

Für den Vergleich der beobachteten Messergebnisse mit den Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung ist die unterschiedliche Geschlechts- und Altersverteilung zu berücksichtigen. Die Referenzwerte wurden an die Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation angepasst und angegeben.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv

In die Studie sind 57 Patienten eingeschlossen, davon 43 (75,4 %) Männer und 14 (24,6%) Frauen. Hiervon wurden 35 (61,4%) Patienten einer neoadjuvanten Radiochemotherapie plus Operation unterzogen und 22 (38,6%) Patienten wurden mittels Radiochemotherapie behandelt. Das Studienkollektiv unterteilt sich somit in eine Gruppe, die eine Operation erhalten hat, sowie in die andere Gruppe, die keine Operation erhielt.

Das Patientenkollektiv bestand aus 570 Patienten und 242 (42,5%) von ihnen hatten sich einer Operation unterzogen. Bei den im März 2012 überlebten Patienten (N=106) waren 66 mit Operation dabei (62,3%) und ähnlich ist der Anteil (61,4%) auch bei den Teilnehmern dieser Studie (35/57), d.h. die Studiengruppen bilden die überlebten Patienten hinsichtlich OP gut ab. Die Rekrutierung der Basispopulation fand in den Jahren 1988 bis 2011 statt und die Zeit von Therapiebeginn bis zur Befragung reicht von einem Jahr bis 22 Jahren.

In Abbildung 2 ist die Häufigkeitsverteilung der Zeit seit Therapiebeginn für beide Gruppen dargestellt. In der Gruppe der Nicht-Operierten liegt bei 50% der Patienten (11 von 22) der Therapiebeginn 3 Jahre oder weniger zurück; bei den Operierten hingegen liegt der Therapiebeginn mindestens 4 Jahre zurück.

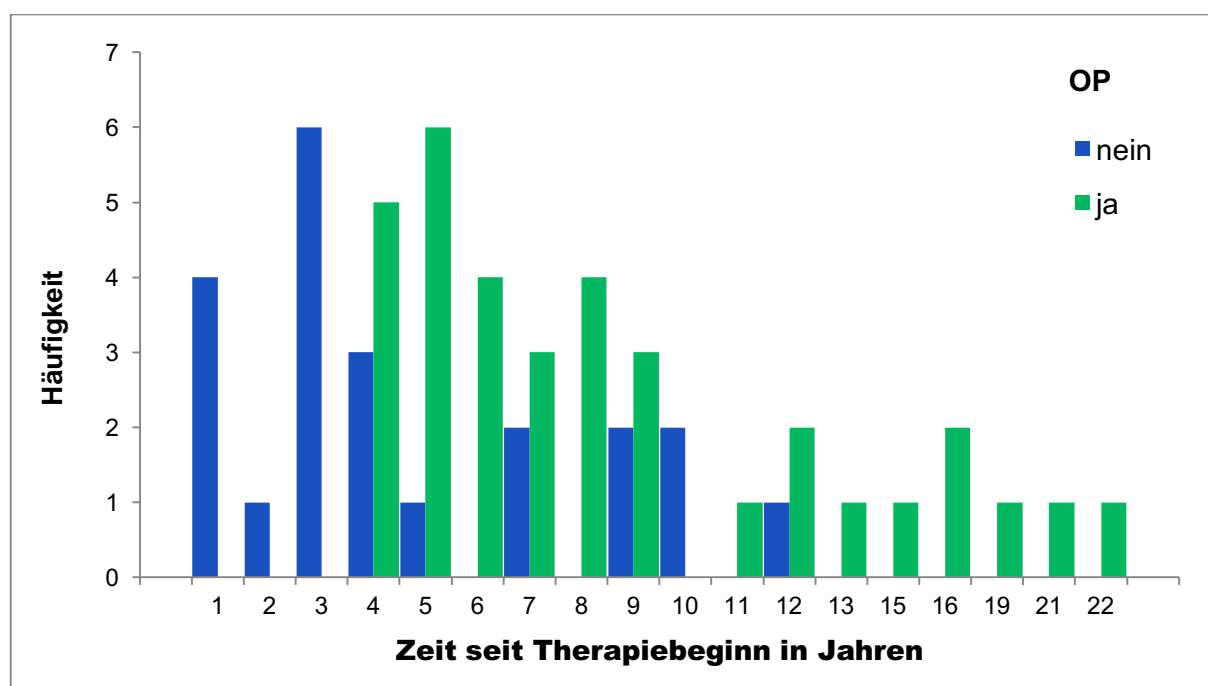


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Zeit von Therapiebeginn bis zur Befragung der Operierten und Nicht-Operierten Patienten

Die quantitative Analyse ist in Tabelle 1 aufgeführt. In der Gruppe der Operierten liegt der Therapiebeginn im Median um 3,4 Jahre länger zurück (7,3 Jahre im Vergleich zu 3,9 Jahre). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zum 0,1%-Niveau.

		Gesamt	Operation		Test	
			Nein	Ja	p-Wert	Typ
<b>Zeit seit Therapiebeginn (Jahre)</b>	N	57	22	35	< 0,001	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	7,8	5,2	9,3		
	Median	6,5	3,9	7,3		
	Standardabweichung	4,88	3,39	5,05		
	Minimum	1,0	1,0	4,0		
	Maximum	22,1	12,8	22,1		

Tabelle 1: Zeit seit Therapiebeginn bis zur Befragung der Gesamtgruppe und Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)

### 3.2 Basis-Daten

Es wurde geprüft, ob sich die Gruppe der Operierten hinsichtlich Geschlecht und Alter von den Nicht-Operierten unterscheidet. Der Anteil Männer ist zwar bei den Operierten (80%) etwas höher als in der Gruppe der Nicht-Operierten (68%), jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 2).

			Gesamt (N=57)	Operation		Test
				Nein (N=22)	Ja (N=35)	Exakt p-Wert
<b>Geschlecht</b>	Männlich	Anzahl	43	15	28	0,356
		(%)	75,4%	68,2%	80,0%	
	Weiblich	Anzahl	14	7	7	
		(%)	24,6%	31,8%	20,0%	

Tabelle 2 Geschlecht für die Gesamtgruppe Operierte und Nicht-Operierte Patienten (quantitative Analyse)

In Abbildung 3 ist die Häufigkeitsverteilung des Alters bei Befragung für beide Gruppen dargestellt. Die Altersspanne reicht bei den Operierten von 44 bis 80 Jahre und bei den Nicht-Operierten von 53 bis 90 Jahre.

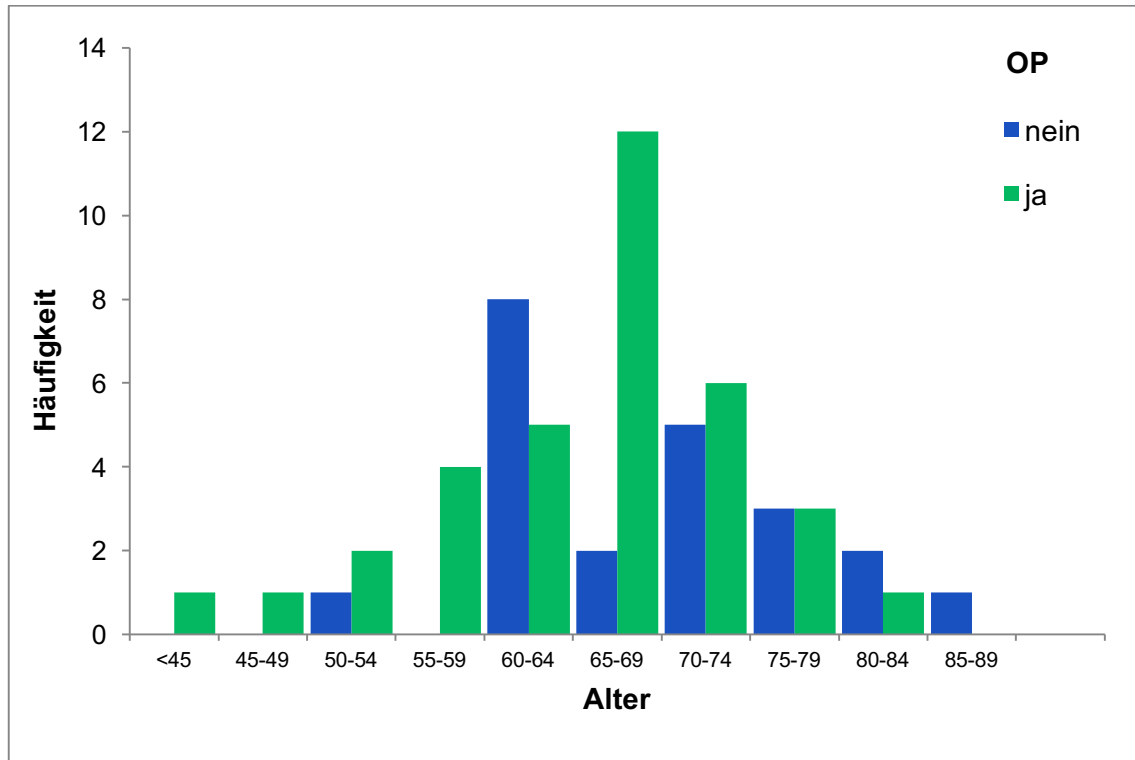


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Befragung der Operierten und Nicht-Operierten Patienten

Wie in Tabelle 3 dargestellt, betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Gruppe der Operierten 65,5 Jahre und der Nicht-Operierten 69,4 Jahre, kein unbeträchtlicher Unterschied von knapp 4 Jahren (grenzwertig statistisch signifikant). Größer ist der Unterschied im Alter bei Beginn der Therapie; die Gruppe der Operierten ist um Durchschnitt 55,6 Jahre alt und die der Nicht-Operierten 63,9 Jahre (statistisch signifikant).

		Gesamt	Operation		Test	
			Nein	Ja	p-Wert	Typ
<b>Alter bei Befragung</b>	N	57	22	35	0,087	t-Test
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	66,9	69,4	65,5		
	Median	67,0	68,4	67,0		
	Standardabweichung	8,64	8,63	8,39		
	Minimum	44	53	44		
	Maximum	89	89	80		
<b>Alter bei Therapiebeginn</b>	N	57	22	35	0,003	t-Test
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	58,8	63,9	55,6		
	Median	60,0	61,0	57,0		
	Standardabweichung	10,51	9,65	8,85		
	Minimum	38	43	38		
	Maximum	86	86	73		

Tabelle 3: Alter bei Befragung und Therapiebeginn für die Gesamtgruppe die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)

### 3.3 Krankheitsspezifische Daten

Das TNM Stadium des Patientenkollektives bezieht sich bei allen Patienten auf das klinische TNM Stadium cTNM, da nur die Patienten, die auch operiert wurden, ein pathologisches, also pTNM erhalten konnten.

Die Mehrheit der Patienten, 47 (82,5 %), die an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erkrankt sind, hatte ein Tumorstadium cT3, in der Gruppe der Operierten sogar in 91% der Fälle. In der Gruppe der Nicht-Operierten sind dafür etwas häufiger auch die anderen Stadien vertreten, sowohl 1 und 2 wie auch 4. Einen klinisch positiven Lymphknotenstatus wiesen 48 (84,2%) der Patienten auf. Die Tumore ließen sich mehrheitlich dem histopathologischen Differenzierungsgrad G2 und G3 zuordnen. 29 (52,7 %) entsprachen einem G2 Tumor und 23 (41,8 %) einem G3 Tumor. Fernmetastasen konnten in keinem der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die genaue Aufteilung findet sich in Tabelle 4.

			Gesamt (N=57)	Operation		Test
				Nein (N=22)	Ja (N=35)	Exakt p-Wert
<b>cT Status</b>	1	Anzahl	2	2	0	0,062
		(%)	3,5%	9,1%	0,0%	
	2	Anzahl	4	2	2	
		(%)	7,0%	9,1%	5,7%	
	3	Anzahl	47	15	32	
		(%)	82,5%	68,2%	91,4%	
	4	Anzahl	4	3	1	
		(%)	7,0%	13,6%	2,9%	
<b>cN Status</b>	0	Anzahl	9	4	5	0,722
		(%)	15,8%	18,2%	14,3%	
	1	Anzahl	48	18	30	
		(%)	84,2%	81,8%	85,7%	
<b>cM Status</b>	0	Anzahl	57	22	35	-
		(%)	100,0%	100,0%	100,0%	
	1	Anzahl	0	0	0	
		(%)	0,0%	0,0%	0,0%	
<b>Grading</b>	1	Anzahl	1	1	0	0,345
		(%)	1,8%	4,5%	0,0%	
	2	Anzahl	29	9	20	
		(%)	52,7%	40,9%	60,6%	
	3	Anzahl	23	11	12	
		(%)	41,8%	50,0%	36,4%	
	4	Anzahl	2	1	1	
		(%)	3,6%	4,5%	3,0%	
<b>Rezidiv</b>	Nein	Anzahl	51	18	33	0,192
		(%)	89,5%	81,8%	94,3%	
	Ja	Anzahl	6	4	2	
		(%)	10,5%	18,2%	5,7%	

Tabelle 4: Krankheitsspezifische Daten der Gesamtgruppe und der Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)

Im **Aktivitätsstatus (ECOG)** unterscheiden sich die Gruppen deutlich. In der Gruppe der Nicht-Operierten sind deutlich mehr Einschränkungen vor Therapiebeginn zu beobachten (Tabelle 5). Keine Einschränkungen wurde bei 7 Patienten (20%) der Operierten festgestellt im Vergleich zu 3 (13,6 %) der Nicht -Operierten. Den ECOG Status 2 „sich Selbstversorgen, aber keiner Arbeit mehr nachgehen können“ wurde bei den Operierten gar nicht, jedoch bei 8 Patienten (14%) der Nicht-Operierten dokumentiert.

		<b>Gesamt</b> (N=57)	<b>Operation</b>		<b>Test</b>
			<b>Nein</b> (N=22)	<b>Ja</b> (N=35)	CHI <sup>2</sup> p-Wert
Normal (voll aktiv, kann alle Tätigkeiten selbst verrichten)	Anzahl	10	3	7	<0,001
	(%)	17,5%	13,6%	20,0%	
Eingeschränkt bei anstrengenden Tätigkeiten	Anzahl	39	11	28	
	(%)	68,4%	50,0%	80,0%	
Selbstversorgen möglich, aber nicht arbeiten	Anzahl	8	8	0	
	(%)	14,0%	36,4 %	0,0%	

Tabelle 5: Aktivitätsstatus (ECOG) der Gesamtgruppe und der Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)

### 3.4 Behandlungsspezifische Daten

Die Patienten dieser Studie haben eine Radiochemotherapie erhalten. In Dauer und Dosierung unterscheiden sich die Studiengruppen signifikant: Die Operierten wurden im Mittel nur 31 Tage behandelt im Vergleich zu 38 Tagen bei den Nicht-Operierten; entsprechend ist die Strahlendosis im Mittel um 11 Gy geringer (Tabelle 6). Bei der begleitenden Chemotherapie kamen hauptsächlich Cisplatin und 5-Fluoruracil, einzeln oder in Kombination, zum Einsatz.

		Gesamt (N=57)	Operation		Test	
			Nein (N=22)	Ja (N=35)	p-Wert	Typ
<b>Dauer der Radiotherapie [Tage]</b>	N	57	22	35	< 0,001	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	33,6	37,7	31,0		
	Median	34,0	39,0	32,0		
	Standardabweichung	8,38	10,36	5,62		
	Minimum	11	11	20		
	Maximum	51	51	42		
<b>Totale Strahlendosis [Gy]</b>	N	57	22	35	< 0,001	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	46,6	53,5	42,3		
	Median	45,0	54,0	45,0		
	Standardabweichung	8,27	10,36	7,14		
	Minimum	30	45	30		
	Maximum	60,4	60	60,4		

Tabelle 6: Dauer und totale Strahlendosis für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)

### 3.5 Soziodemographische Daten

Die soziodemografischen Daten wurden zum Zeitpunkt der Befragung erhoben.

In der Gruppe der operierten Patienten ist der Anteil der Verheirateten höher, als in der Gruppe der Nicht-Operierten, jedoch statistisch nicht signifikant. Hinsichtlich Partnerschaft unterscheiden sich die Gruppen statistisch signifikant; während bei den Nicht-Operierten 43% nicht in einer Partnerschaft leben, sind es bei den Operierten nur 9%.

Es sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten bezüglich Nationalität, Anzahl Kinder, Schulabschluss und Erwerbstätigkeit, sowie Einkommen und die selbsteingeschätzte persönliche wirtschaftliche Situation.

Eine genaue Übersicht der soziodemographischen Daten finden sich in Tabelle 7.

			Gesamt (N=57)	Operation		Test
				Nein (N=22)	Ja (N=35)	Exakt p-Wert
<b>Nationalität</b>	Deutsch	Anzahl	51	19	32	0,667
		(%)	91,1%	84,4%	91,4%	
	nicht deutsch	Anzahl	6	3	3	
		(%)	8,9%	15,2%	8,6%	
<b>Familienstand</b>	Ledig	Anzahl	4	1	3	0,152
		(%)	7,0%	4,5%	8,6%	
	Verheiratet	Anzahl	41	13	28	
		(%)	71,9%	59,1%	80,0%	
	geschieden/getrennt lebend	Anzahl	7	5	2	
		(%)	12,3%	22,7%	5,7%	
	Verwitwet	Anzahl	5	3	2	
		(%)	8,8%	13,6%	5,7%	
<b>Partnerschaft</b>	keine Partnerschaft	Anzahl	12	9	3	0,006
		(%)	21,8%	42,9%	8,8%	
	Partnerschaft, zusammen lebend	Anzahl	40	12	28	
		(%)	72,7%	57,1%	82,4%	
	Partnerschaft, nicht zusammen lebend	Anzahl	3	0	3	
		(%)	5,5%	0,0%	8,8%	
<b>Höchster Schulabschluss</b>	Hauptschule/ Volksschule	Anzahl	25	8	17	0,123
		(%)	43,9%	36,4%	48,6%	
	Realschule/Mittlere Reife/POS	Anzahl	10	5	5	
		(%)	17,5%	22,7%	14,3%	
	Fachhochschulreife	Anzahl	7	1	6	
		(%)	12,3%	4,5%	17,1%	
	Abitur/allgemeine Hochschulreife	Anzahl	10	7	3	
		(%)	17,5%	31,8%	8,6%	
	keine Angabe	Anzahl	5	1	4	
		(%)	8,8%	4,5%	11,4%	



<b>Erwerbstätigkeit</b>	ja, ganztags	Anzahl	5	2	3	0.726
		(%)	8,8%	9,1%	8,6%	
	Hausfrau/ Hausmann	Anzahl	1	1	0	
		(%)	1,8%	4,6%	0,0%	
	nein, Altersrente	Anzahl	47	18	29	
		(%)	82,5%	81,8%	82,9%	
	nein, anderes/ keine Angabe	Anzahl	4	1	3	
		(%)	7,0%	4,6%	8,6%	
<b>Anzahl Kinder</b>	Keine	Anzahl	17	8	9	0,696
		(%)	30,4%	36,4%	26,5%	
	1 Kind	Anzahl	17	7	10	
		(%)	30,4%	31,8%	29,4%	
	2 Kinder und mehr	Anzahl	22	7	15	
		(%)	39,3%	31,8%	44,1%	
<b>Einkommen</b>	< 1000€	Anzahl	19	7	12	0.811
		(%)	33,3%	31,8%	34,3%	
	1000-1999€	Anzahl	24	11	13	
		(%)	42,1%	50,0%	37,1%	
	≥ 2000€	Anzahl	13	4	9	
		(%)	22,8%	18,2%	25,7%	
	keine Angabe	Anzahl	1	0	1	
		(%)	1,8%	0%	2,9%	
<b>Wirtschaftliche Situation</b>	Sehr gut / gut	Anzahl	23	8	15	0,204
		(%)	40,4%	36,4%	42,9%	
	Zufriedenstellend	Anzahl	27	9	18	
		(%)	47,4%	40,9%	51,4%	
	Weniger gut / schlecht	Anzahl	7	5	2	
		(%)	12,3%	22,7%	5,7%	

Tabelle 7: Kategoriale soziodemographische Daten der Gesamtgruppe und der Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)

### 3.4 Progredienzanstfragebogen (PA-F-KF)

Die Verteilung des Summscores, gebildet über die 12 Items, ist in Abbildung 4 dargestellt. Es wurden Werte zwischen 12 und 49 ermittelt, der Mittelwert lag bei 24,9 (STD 8,3).

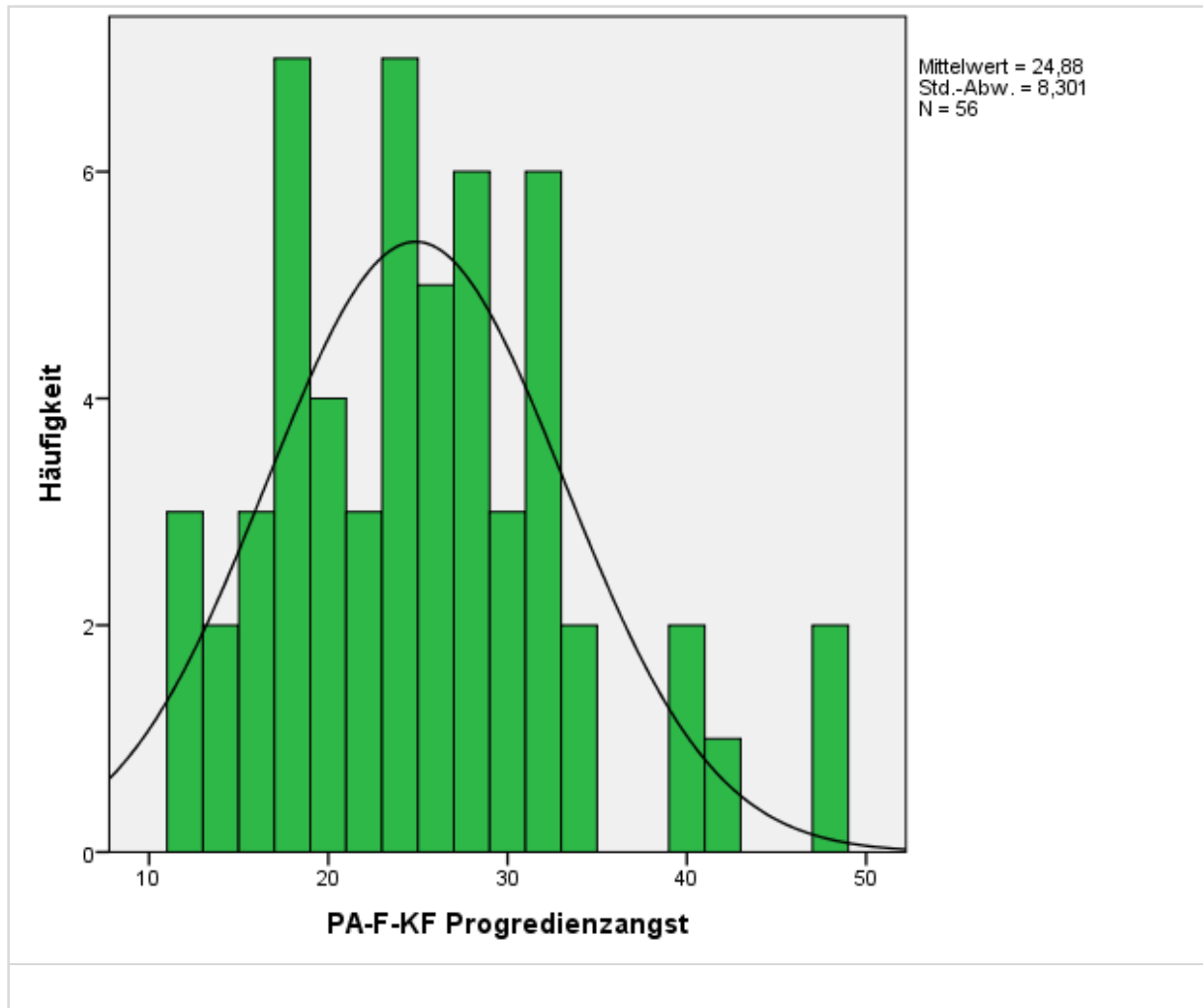


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Summscores zur Progredienzanst

Wird die Verteilung des Summscores für Progredienzanst beider Gruppen miteinander verglichen (Tabelle 8), ist kein Unterschied zu erkennen: Die Gruppe der operierten Patienten, hatte einen Mittelwert von 24,5 (STD 7,6), die Patienten ohne Operation hatten einen Mittelwert von 25,5 (STD 9,5), d.h. die Mittelwerte unterscheiden sich kaum und der Test auf Gleichheit der Mittelwerte war statistisch nicht signifikant ( $p=0,637$ ).

		Gesamt	Operation		Test	
			Nein	Ja	p-Wert	Typ
<b>PA-F-KF Progredienzanngst</b>	N	56	21	35	0,673	t-test
	Fehlend	1	1	0		
	Mittelwert	24,9	25,5	24,5		
	Median	24,0	24,0	24,0		
	Standardabweichung	8,30	9,47	7,64		
	Minimum	12	12	12		
	Maximum	49	49	41		

Tabelle 8: Progredienzanngst für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)

Um mittels des Fragebogens eine Progredienzanngst zu diagnostizieren sind Cut off Werte von Herschbach benannt worden. Der Cut Off Wert liegt bei > 34 Punkten. Wie in der Tabelle 9 zu erkennen ist, haben nur 5 Patienten den Cut Off Wert überschritten. Von den Patienten, die eine Operation erhielten, hatten 3 (8,6%) Werte über 34. Von den Patienten, die keine Operation erhielten, hatten 2 (9,5%) Werte über 34. Die untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Progredienzanngst, der Test war statistisch nicht signifikant.

			Gesamt (N=57)	Operation		Test	
				Nein (N=22)	Ja (N=35)	p-Wert	Typ
<b>PA-F-KF</b>	≤ 34	Anzahl	51	19	32	1,000	Exakt
		(%)	91,1%	90,5%	91,4%		
	> 34	Anzahl	5	2	3		
		(%)	8,9%	9,5%	8,6%		

Tabelle 9: Häufigkeit der Progredienzanngst bei Cut Off Wert von 34 Punkten für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten

### 3.5 General Anxiety Disorder 7 (GAD 7)

Die Verteilung des Summenscores für die allgemeine Angst, gebildet über die 6 Items, ist in Abbildung 5 dargestellt. Es wurden Werte zwischen 0 und 16 ermittelt, der Median lag bei 3 und 1/3 der Patienten (19 von 57) hat angegeben, „keine Angst“ zu haben.

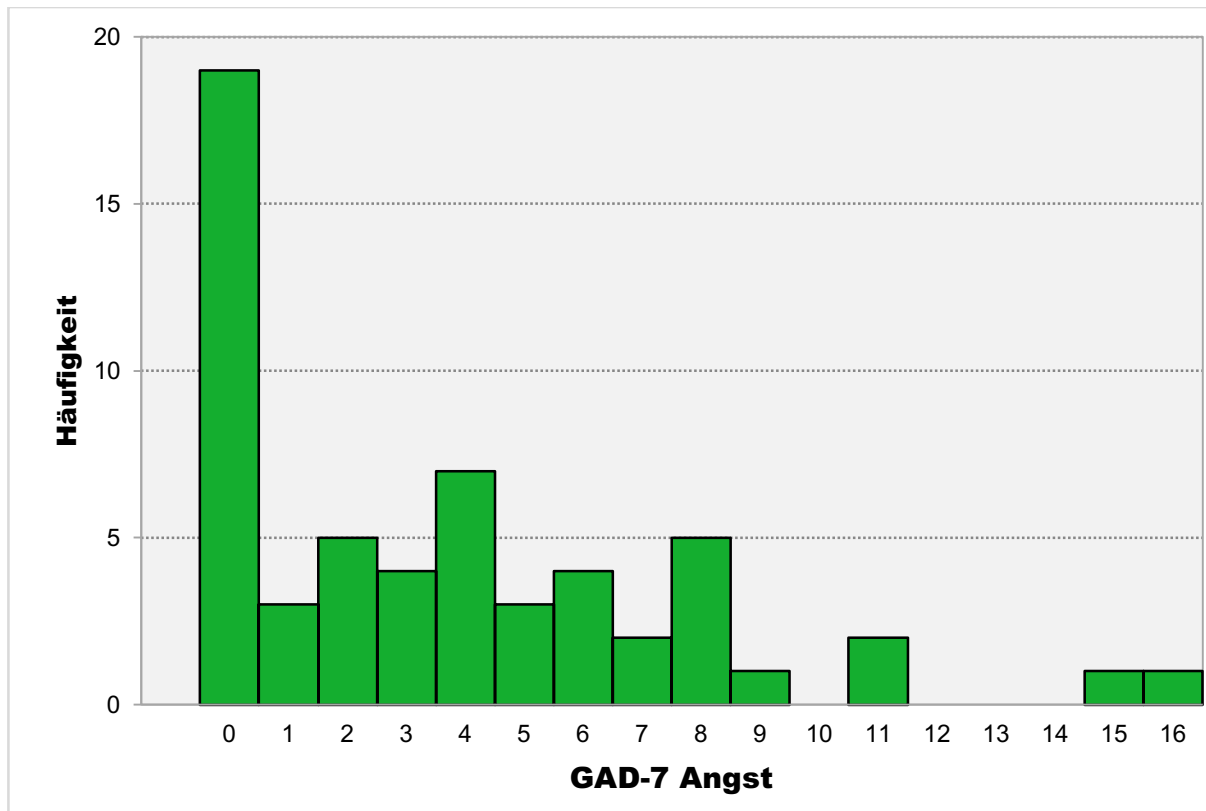


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der allgemeinen Angst (GAD-7)

Die Verteilungen der zwei Therapiegruppen unterscheiden sich nicht, die Verteilungsparameter sind in Tabelle 10 angegeben. Beide Gruppen haben als Maximum 15 bzw. 16 und die Mediane liegen nahe beieinander (2,5 und 3,0), was der Test bestätigt ( $p=0,980$ ).

Wird der Schweregrad der allgemeinen Angst betrachtet (Tabelle 11), so sind auch hier keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Nur 4 Patienten insgesamt überschreiten den Cut Off > 10 Punkte, d.h. sie werden der Kategorie „moderat bis starke“ Angst zugeteilt. In der Gruppe der Patienten die eine Operation erhielten, wurde lediglich ein Patient (2,9%) mit moderater/starker Angst beobachtet und in der Gruppe, die keine Operation erhielten waren es drei Patienten (13,6%), auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Tabelle 12).

		Gesamt	Operation		Test	
			Nein	Ja	p-Wert	Typ
<b>GAD-7</b>	N	57	22	35	0,980	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	3,6	3,9	3,5		
	Median	3,0	2,5	3,0		
	Standardabweichung	3,90	4,45	3,58		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	16	15	16		

Tabelle 10: Generalisierte Angst (GAD-7) für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)

Angst Schweregrad			Gesamt (N=57)	Operation		Test	
				Nein (N=22)	Ja (N=35)	p-Wert	Typ
<b>GAD-7</b>	keine	Anzahl	19	8	11	0,434	Exakt
		(%)	33,3%	36,4%	31,4%		
	minimal	Anzahl	19	6	11		
		(%)	33,3%	27,3%	37,1%		
	mild	Anzahl	15	5	10		
		(%)	26,3%	22,7%	28,6%		
	moderat	Anzahl	2	2	0		
		(%)	3,5%	9,1%	0,0%		
	stark	Anzahl	2	1	1		
		(%)	3,5%	4,6%	2,9%		

Tabelle 11: Schweregrad der generalisierten Angst (GAD-7) für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)

Angst-Schweregrad			Gesamt (N=57)	Operation		Test	
				Nein (N=22)	Ja (N=35)	p-Wert	Typ
<b>GAD-7</b>	Keine/ Minimal/ mild	Anzahl	53	19	34	0,288	Exakt
		(%)	93,0%	86,4%	97,1%		
	Moderat/ stark	Anzahl	4	3	1		
		(%)	7%	13,6%	2,9%		

Tabelle 12: Moderate bis starke Angst (GAD-7) für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)

### 3.6 EORTC QLQ - C30

Um zu überprüfen, ob die Therapiemodalität in Bezug auf Operation und Nicht-Operation einen Einfluss auf die Lebensqualität hat, wurden die Patienten gebeten den EORTC QLQ-C30 Fragebogen und den Ösophagus spezifischen Teil EORTC QLQ-OES18 auszufüllen. Wie im Material und Methoden Teil beschrieben, bedeutet bei den Funktionalenskalen und bei dem Globalen Gesundheitsstaus ein hoher Wert eine gute Lebensqualität.

Die Datenauswertung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt in Abbildung 6 in keinem der sechs Funktionsskalen einen signifikanten Mittelwertunterschied. Bis auf die Skala der Sozialfunktion weisen die Patienten ohne Operation einen minimal höheren Mittelwert auf, d.h. die Patienten ohne Operation geben weniger Beschwerden an. Der größte, aber statistisch nicht signifikante Unterschied ist bei der Skala der Rollenfunktion zu beobachten.

Nicht-Operierte weisen einen Mittelwert von 78 auf im Vergleich zu 68 bei den Operierten. Auch wenn der Unterschied nicht signifikant ist, so kann es ein Hinweis darauf sein, dass Patienten, die ohne ein operatives Verfahren behandelt wurden, weniger Probleme bei alltäglichen Beschäftigungen wie (Arbeit, Hobbys) haben.

## Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

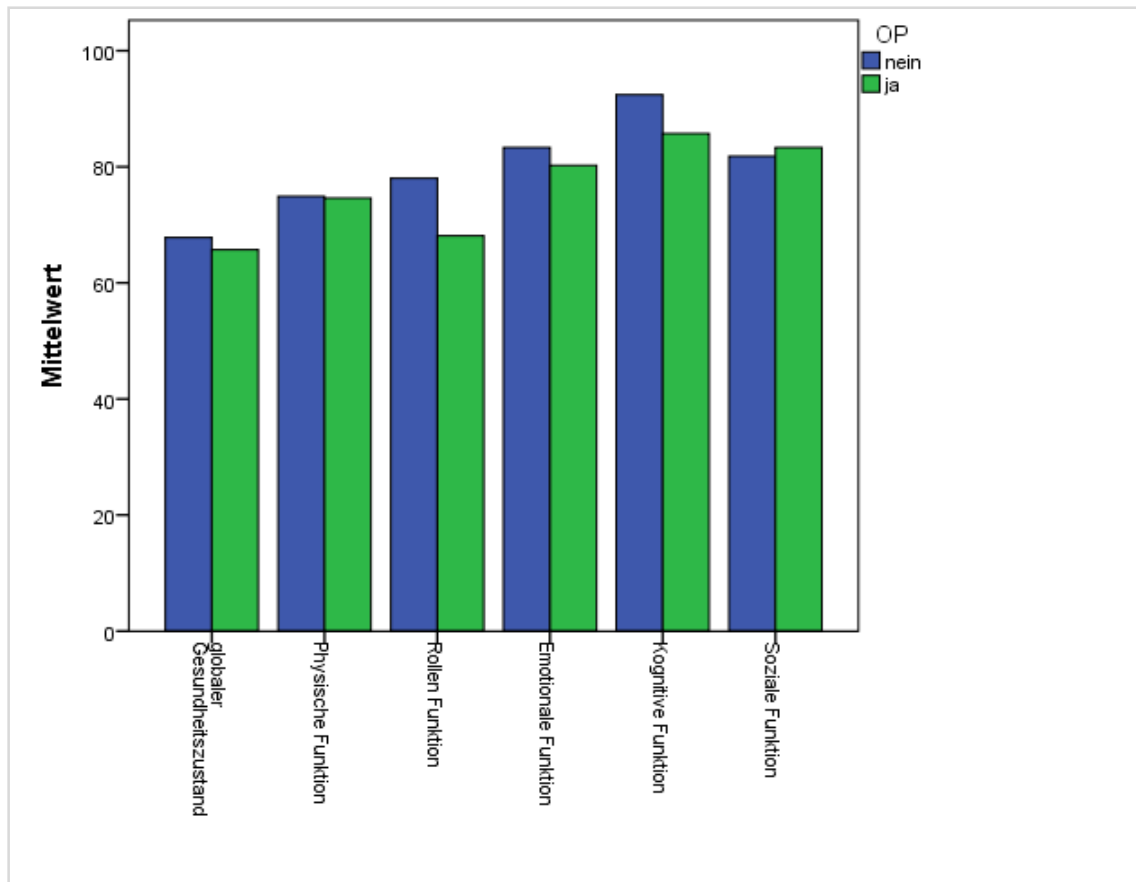


Abbildung 6: Mittelwerte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit und ohne Operation

		Gesamt	Operation		Test	
			Nein	Ja	p-Wert	Typ
<b>Lebensqualität</b>	N	57	22	35	0,711	t-test
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	66,5	67,8	65,7		
	Median	66,6	66,6	66,6		
	Standardabweichung	21,51	18,60	23,38		
	Minimum	8,3	16,7	8,3		
	Maximum	100	100	100		
<b>Physische Funktion</b>	N	57	22	35	0,965	t-test
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	74,7	74,9	74,6		

	Median	80,0	86,6	73,3		
	Standardabweichung	23,92	27,52	21,80		
	Minimum	20,0	20,0	20,0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Rollen Funktion</b>	N	57	22	35	0,210	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	71,9	78,0	68,1		
	Median	100,0	100,0	83,3		
	Standardabweichung	35,24	33,88	36,01		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Emotionale Funktion</b>	N	57	22	35	0,648	t-test
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	81,4	83,3	80,2		
	Median	91,6	95,8	91,6		
	Standardabweichung	23,62	26,23	22,15		
	Minimum	8,3	8,3	8,3		
	Maximum	100	100	100		
<b>Kognitive Funktion</b>	N	57	22	35	0,140	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	88,3	92,4	85,7		
	Median	100,0	100,0	100,0		
	Standardabweichung	19,66	16,85	21,06		
	Minimum	33,3	33,3	33,3		
	Maximum	100	100	100		
<b>Soziale Funktion</b>	N	57	22	35	0,893	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	82,7	81,8	83,3		
	Median	100,0	100,0	100,0		
	Standardabweichung	28,86	31,25	27,71		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		

Tabelle 13: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)



Bei den **Symptomskalen und Einzelfragen** weist ein höherer Wert auf stärkere Probleme mit dem angegebenen Symptom hin.

Vergleicht man die Mittelwerte der Symptomskalen beider Patientenkollektive miteinander, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die operierte Gruppe weist höhere Werte bei Diarrhoe, Schmerz und Dyspnoe auf, während bei Schlaflosigkeit und finanziellen Problemen die Gruppe der Nicht-Operierten mehr Beschwerden angeben. Der größte Unterschied wird bei Diarrhoe beobachtet, die Mittelwerte betragen 10,6 und 21,9, wobei der p-Wert mit 0,067 grenzwertig statistisch nicht signifikant ist.

Betrachtet man die Gruppe ohne Operation für sich, hatten die meisten Patienten Probleme mit Schlaflosigkeit, Verstopfung, finanziellen Problemen und Übelkeit / Erbrechen.

In der Gruppe der Operierten in Bezug auf die Symptomskalen war die größte Belastung in Bezug auf Atemprobleme, gefolgt von Müdigkeit, Schmerz und Diarrhoe.

### Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30

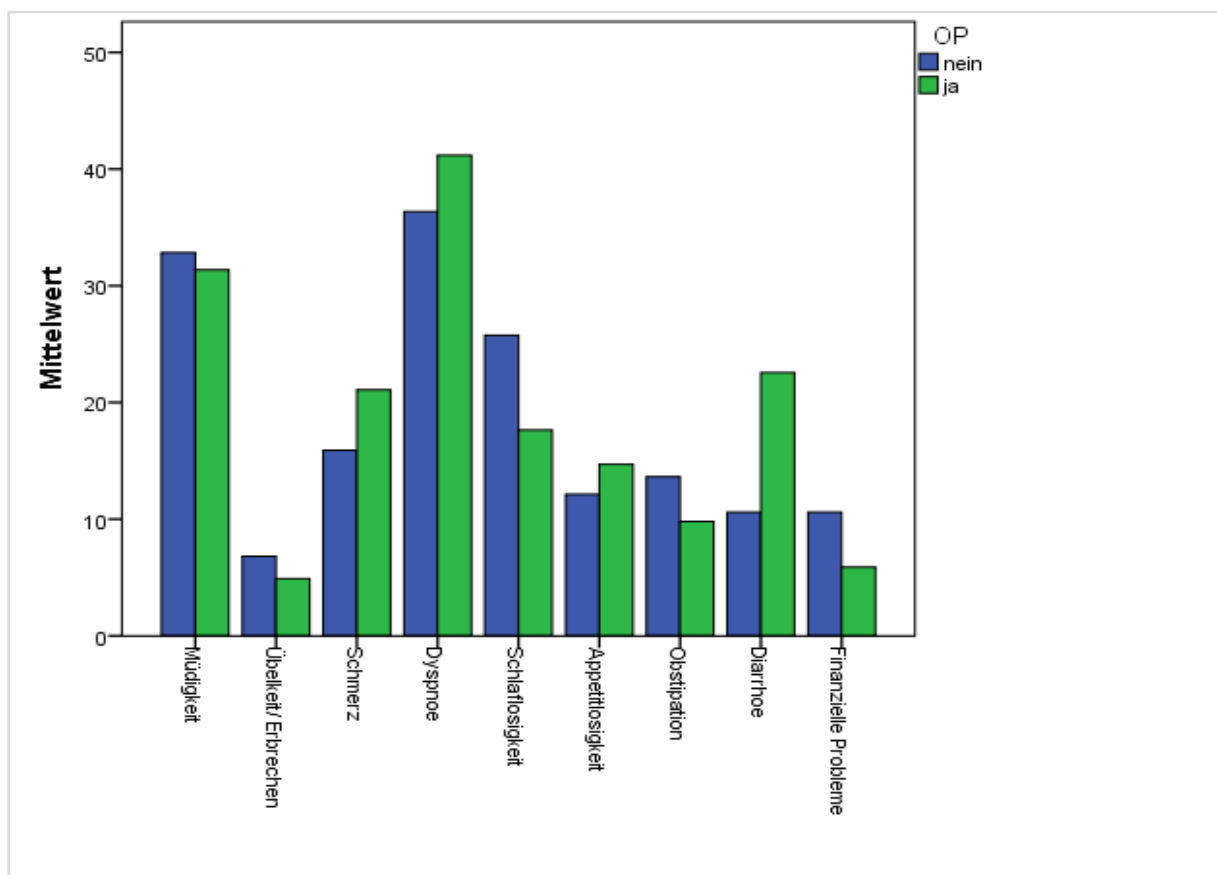


Abbildung 7: Mittelwerte der Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit und ohne Operation

		Gesamt	Operation		Test	
			Nein	Ja	p-Wert	Typ
<b>Müdigkeit</b>	N	57	22	35	0,952	t-test
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	33,1	32,8	33,3		
	Median	22,2	22,2	33,3		
	Standardabweichung	29,81	32,07	28,77		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Übelkeit/ Erbrechen</b>	N	57	22	35	0,489	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	5,8	6,8	5,2		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	15,59	19,70	12,64		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	66,7	66,7	66,7		
<b>Schmerz</b>	N	57	22	35	0,404	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	20,5	15,9	23,3		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	27,28	22,70	29,76		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	83,3	100		
<b>Dyspnoe</b>	N	57	22	35	0,513	t-test
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	40,4	36,4	42,9		
	Median	33,3	33,3	33,3		
	Standardabweichung	35,48	36,96	34,84		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Schlaflosigkeit</b>	N	57	22	35	0,575	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	22,2	25,6	20,0		

	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	33,53	36,99	31,52		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Appetitverlust</b>	N	57	22	35	0,927	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	13,5	12,1	14,3		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	28,77	24,22	31,61		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	66,7	100		
<b>Obstipation</b>	N	57	22	35	0,685	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	12,9	13,6	12,4		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	28,00	26,54	29,25		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	66,7	100		
<b>Diarrhoe</b>	N	57	22	35	0,067	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	17,5	10,6	21,9		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	29,62	27,96	30,19		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Finanzielle Probleme</b>	N	56	22	34	0,989	MWU
	Fehlend	1	0	1		
	Mittelwert	7,7	10,6	5,9		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	22,01	29,79	15,29		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	66,7		

Tabelle 14: Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)

### 3.7 EORTC QLQ-OES18

Der EORTC QLQ-OES18 Fragebogen gliedert sich in vier Symptomskalen und in sechs Einzelitems, wobei hier jeweils ein hoher Wert für starke Symptome sowie starke Beschwerden spricht.

In der Abbildung 8 zu den Funktionsskalen zeigt sich, dass die Patienten in Bezug auf Reflux und Essen nach einer Operation stärkere Symptome haben als Patienten ohne eine Operation. Dies trifft nicht auf die Unterpunkte Dysphagie und Schmerz zu, hier geben Patienten ohne Operation häufiger Beschwerden an.

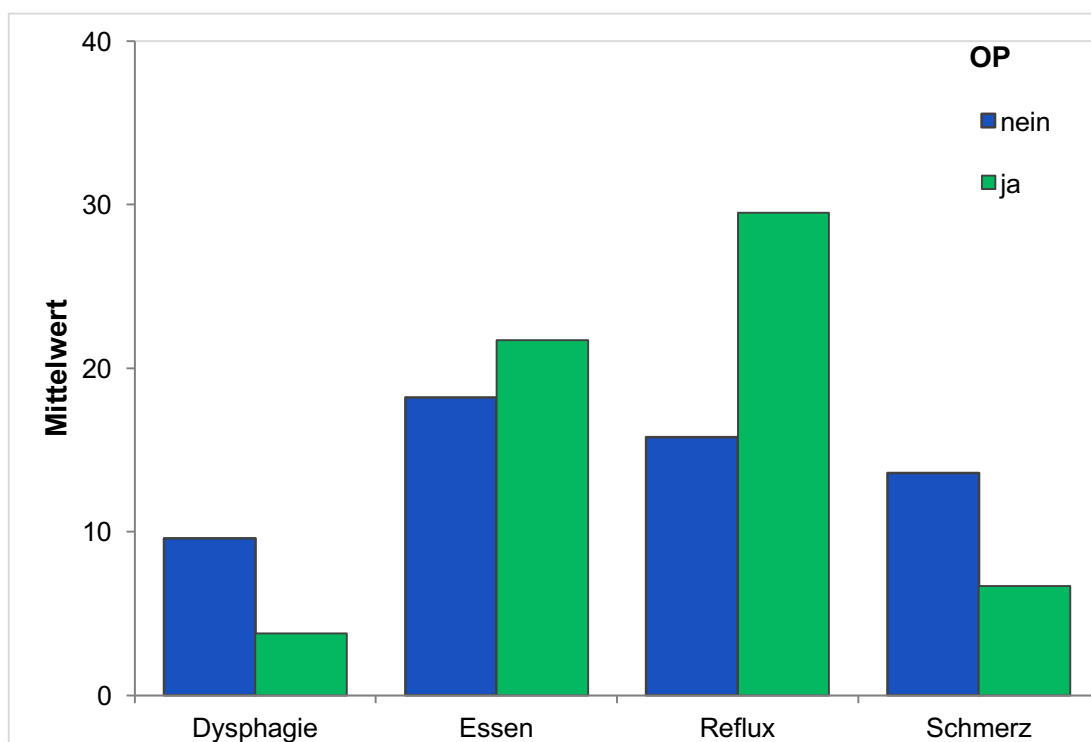


Abbildung 8: Mittelwerte der Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 für Patienten mit und ohne Operation

Der größte Unterschied wird bei Reflux beobachtet, die Mittelwerte betragen 15,9 und 29,5, wobei der p-Wert mit 0,076 grenzwertig statistisch nicht signifikant ist. Die Unterschiede bei Schmerz und Dysphagie betragen auch fast 7 bzw. 6 Punkte.

		Gesamt	Operation		Test	
			Nein	Ja	p-Wert	Typ
<b>Dysphagie</b>	N	57	22	35	0,122	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	6,1	9,6	3,8		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	11,70	14,67	8,91		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	44,4	44,4	33,3		
<b>Essen</b>	N	57	22	35	0,670	t-test
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	20,3	18,2	21,7		
	Median	8,3	0,0	16,7		
	Standardabweichung	27,41	33,20	23,50		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	83		
<b>Reflux</b>	N	57	22	35	0,076	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	24,3	15,9	29,5		
	Median	16,7	0,00	16,7		
	Standardabweichung	29,39	25,45	30,81		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Schmerz</b>	N	57	22	35	0,492	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	9,4	13,6	6,7		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	18,76	25,87	12,11		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	89	89	44		

Tabelle 15: Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)

Bei der Betrachtung der Einzelitems des EORTC QLQ-OES18 in Abbildung 9 fällt auf, dass Patienten, die keine Operation erhielten und somit einer höheren Strahlendosis ausgesetzt waren, stärkere Probleme mit Mundtrockenheit, dem Schlucken von Speichel und dem Geschmackssinn hatten. Außerdem hatten sie größere Schwierigkeiten beim Sprechen. Lediglich beim Einzelitem Husten war der Mittelwert bei den operierten Patienten etwas höher.

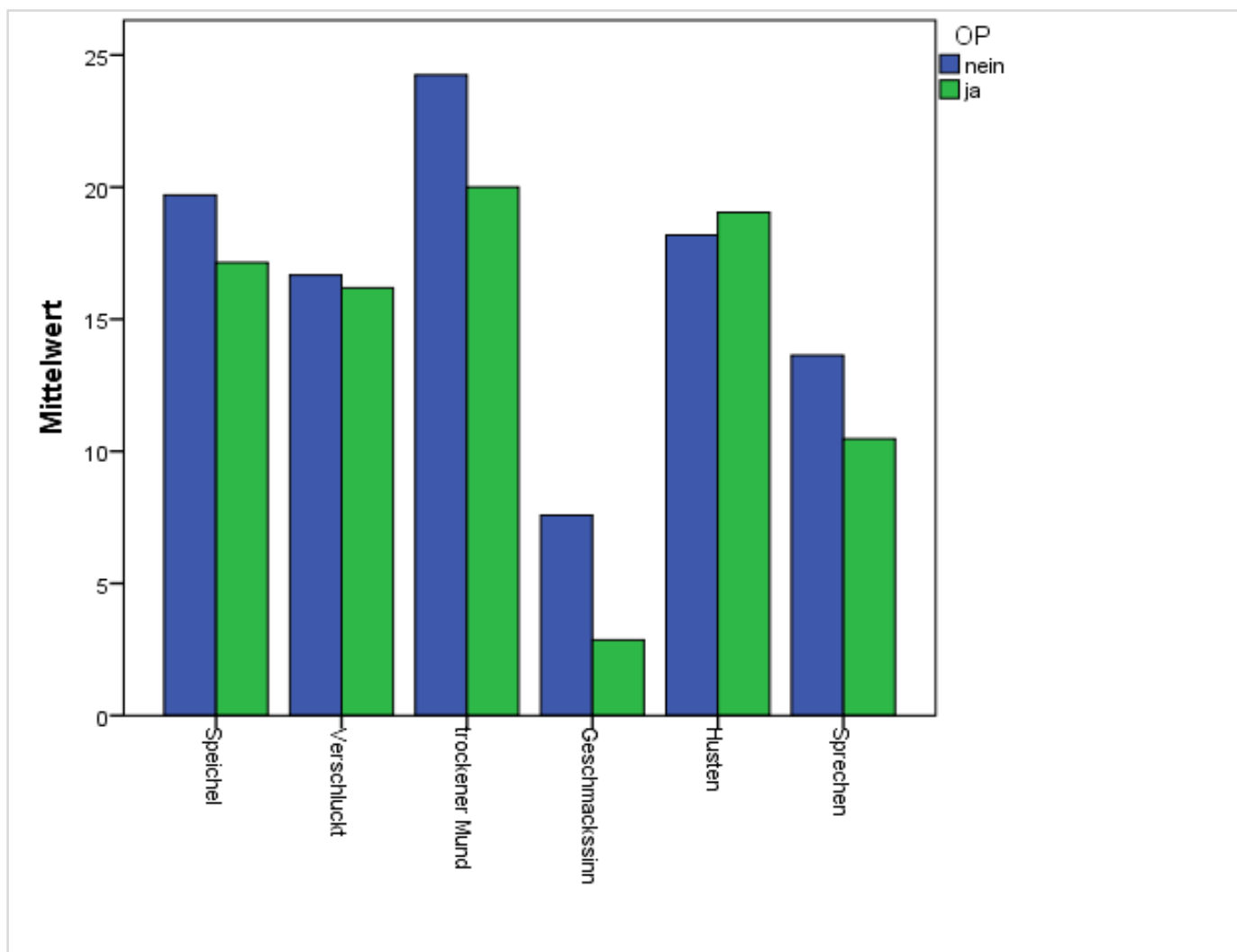


Abbildung 9: Mittelwerte der Einzelitems des EORTC QLQ-OES18 für Patienten mit und ohne Operation

Wie in Tabelle 16 zu sehen ist, haben alle Items den Median von 0, das heißt weniger als die Hälfte der Patienten hat Schwierigkeiten und zwar bei den operierten wie den Nicht-Operierten Patienten. Der verteilungsfreie Test auf Unterschiede zwischen den Therapiegruppen war für alle Einzelitems nicht signifikant.

		Gesamt	Operation		Test	
			Nein	Ja	p-Wert	Typ
<b>Speichel</b>	N	57	22	35	0,849	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	18,1	19,7	17,1		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	33,96	36,60	32,71		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Verschluckt</b>	N	57	22	35	0,751	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	16,4	16,7	16,2		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	30,94	35,26	28,44		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Trockener Mund</b>	N	57	22	35	0,440	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	21,6	24,2	20,0		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	31,81	31,17	32,54		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Geschmackssinn</b>	N	57	22	35	0,300	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	4,7	7,6	2,9		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	15,98	20,40	12,46		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	67	67	67		
<b>Husten</b>	N	57	22	35	0,823	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	18,7	18,2	19,1		

	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	32,13	32,08	32,63		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		
<b>Sprechen</b>	N	57	22	35	0,698	MWU
	Fehlend	0	0	0		
	Mittelwert	11,7	13,6	10,5		
	Median	0,0	0,0	0,0		
	Standardabweichung	28,52	30,27	27,74		
	Minimum	0	0	0		
	Maximum	100	100	100		

Tabelle 16: Einzelitems des EORTC QLQ-OES 18 für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)

## 4. Diskussion

Der Gedanke dieser Arbeit liegt darin, die Lebensqualität, die Angst und die Progredienzangst bei Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erkrankt sind, in Bezug auf zwei Therapieoptionen, zu analysieren.

Im ersten Teil der Diskussion soll kurz auf krankheitsspezifischen Daten unseres Patientenkollektivs mit dem in der aktuellen Literatur verwendeten Daten eingegangen werden. Im zweiten Teil werden dann die Lebensqualität und Angst in Abhängigkeit unterschiedlicher Therapiemodalitäten (definitiver Radiochemotherapie versus neoadjuvante Radiochemotherapie und Operation) diskutiert.

### 4.1 Diskussion der krankheitsspezifischen Daten

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs dieser Studie betrug bei Befragung 67 Jahre, wobei die Frauen im Mittel 69 Jahre und die Männer 66 Jahre waren. Im Krebsbericht für Deutschland wird ein mittleres Alter bei Erkrankung von 67 Jahren bei Männern und von 71 Jahren bei Frauen angegeben. Schaut man sich die Geschlechterverteilung an, sind in unserer Population 75,4 % Männer und 24,6 % Frauen vertreten; der Anteil Frauen bei den 2014 Erkrankten in Deutschland beträgt 22,5% (Krebs in Deutschland für 2013/2014, 2017). Es ist



nicht zu erwarten, dass unsere Population repräsentativ für alle Erkrankten ist, doch es ist eine gute Übereinstimmung bezüglich Alter und Geschlechtsverteilung festzustellen.

Populationsbezogene Daten zum Tumorstadium sind problematisch, da gemäß dem Krebsregister in Deutschland für nur knapp 60% der an Krebs Erkrankten Informationen zum T Stadium zur Verfügung stehen. Von den Erkrankten mit Informationen weisen knapp 55% der Männer und 53 % der Frauen T3 und 16% der Männer und 17% der Frauen T4 auf (Krebs in Deutschland für 2013/2014, 2017). Ebenso besteht die Problematik in der Vergleichbarkeit der Diagnostik, alle Patienten haben das Staging durch klinische Diagnostik oder kleine Eingriffe wie z.B. eine Ösophagogastroskopie mit Biopsie erhalten, so dass eine Aussage über das cTNM, also das klinische Stadium gemacht werden konnte. Das pathologische pTNM haben nur die Patienten erhalten, welche auch operiert wurden. Da frühe Tumorstadien häufig asymptomatisch sind, werden die meisten Karzinome erst in T3 Stadien diagnostiziert, so dass ein Anteil über 60% plausibel erscheint. Bei unserem Patientenkollektiv waren bereits 82,5 % im T3 Stadium. In einer Studie von Stahl et al. waren es lediglich 65 % (Stahl et al., 2005) .

Die zu vergleichenden Gruppen unterscheiden sich zwar nicht signifikant bezüglich des Tumorstadiums, aber es fällt auf, dass 91% der Operierten das Stadium 3 und nur 1 Patient das Stadium 4 aufweist.

In Bezug auf den ECOG Status weisen unsere Patienten mit einer Operation einen deutlich besseren ECOG Status auf. Auch die Arbeit von Sheil et al., welche im Mai 2018 veröffentlicht wurde, in der es um die Frage nach dem Goldstandard der Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus geht, berichtet, dass in den Behandlungsgruppen der Operierten, sowohl mit neoadjuvante Radiochemotherapie als auch mit alleiniger Operation, ein deutlich besserer ECOG Status beobachtet wurde als in der Behandlungsgruppe mit definitiver Radiochemotherapie (Sheil et al., 2018). Dies lässt sich damit erklären, dass Patienten, welche in einem besseren Allgemeinzustand sind, sich auch besser für eine Operation qualifizieren. In unserer Studie sind die Patienten mit Operation zum Zeitpunkt der Therapiewahl auch deutlich jünger und dies ist wahrscheinlich mit weniger Komorbidität assoziiert.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse zu Angst**

Es sei zu erwähnen, dass es bisher nur wenige Studien gibt, die die Angst und Progredienzangst mit den diagnostischen Fragebögen wie dem GAD - 7, sowie dem PA-F-KF in Bezug auf bösartige Tumore und im speziellen auf Ösophaguskarzinome erfassen.

Von Mehnert wurde im Jahr 2006 die Kurzform des Progredienzangstfragebogens an Brustkrebspatientinnen validiert (Mehnert et al., 2006) und man kam zu dem Ergebnis, dass der

Kurzfragebogen (PA-F-KF) in dem klinischen Alltag zur Messung der Progredienzangst bei Krebspatienten angewandt werden kann.

Schaut man sich unsere Ergebnisse an, überschreiten nur sehr wenige Patienten (mit OP 3 (8,6%), ohne OP 2 (9,5%)), den Cut Off von 34 Punkten, der die Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung wiedergibt. Der Mittelwert unserer Studienteilnehmer beträgt 24,9.

Im Jahr 2006 wurde von Hinz et al. unter anderem der PA-F-KF an 2059 Patienten sechs Monate nach einem Rehabilitationsaufenthalt angewandt. Die Tumorentitäten umfassten mehrheitlich Prostatakarzinome mit 31.1%, sowie Brustkrebs mit 16,8%, Ösophaguskarzinome sind nur mit einem Prozentsatz von 1,5 % vertreten (Hinz et al., 2015).

Der Mittelwert des Summenscores deckt sich genau mit unserem Mittelwert, dieser liegt ebenso bei 24,9 (Tabelle 17). Für die wenigen Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde der gering höhere Wert von 26,4 angegeben. Betrachtet man die Einzelfragen (Tabelle 17), dann zeigen sich gute Übereinstimmungen mit den Referenzwerten mit Ausnahme von Frage 4, 7 und 12.

Bei Frage 4 wird nach der beruflichen Leistungsfähigkeit gefragt und der Wert unseres Studienkollektivs liegt weit unter dem der Referenzpopulation, niedriger ist auch die Beunruhigung des beruflichen Arbeitsausfalls. Dies ist nicht verwunderlich, da unserer Patientenklientel zu gut 83% bereits in Altersrente ist und nur noch knapp 9% erwerbstätig sind. Dass diese Fragen in unserer Studie keine Relevanz haben, ist auch an der niedrigeren Response bei den Fragen zu sehen; nur 40 der 57 Patienten haben diese Fragen beantwortet. Etwas häufiger geben unsere Patienten an, beunruhigt zu sein, im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein zu müssen. Zwischen den zwei Therapiegruppen konnten hier keine Unterschiede beobachtet werden. Möglicherweise ist die leichte Erhöhung mit dem höheren Alter unserer Patienten im Vergleich zu der Studienpopulation von Hinz et al. zu erklären. Hier waren die Patienten im Durchschnitt 62 Jahre, unsere im Mittel 67 Jahre alt.

Die Therapiegruppen haben bei der Befragung keine Unterschiede bezüglich der Progredienzangst gezeigt, lediglich sorgen sich die nicht-operierten Patienten stärker als die operierten Patienten um körperliche Schäden durch die Medikamente (Mittelwert 2,4 versus 1,9;  $p=0,111$ ). Dies könnte dadurch begründet liegen, dass die Strahlendosis der nicht-operierten Patienten höher ist, als die der operierten Patienten.

Einzelfragen <sup>#</sup>	Studie München (N=57)			Referenz Hinz <sup>*</sup> (N=2059)	
	N	Mittelwert	95% Konfidenz- Intervall	Mittelwert	Standardabweichung
1) Angst vor Verlauf der Erkrankung	57	2,0	1,8 - 2,3	2,03	0,97
2) Nervosität vor Arztterminen und Kontrollen	57	2,4	2,1 - 2,7	2,41	1,23
3) Angst vor Schmerzen	56	2,2	1,9 - 2,5	2,12	1,10
4) Angst vor Einschränkung der Leistungsfähigkeit im Beruf	<b>40</b>	<b>1,3</b>	<b>1,1 - 1,5</b>	<b>2,04</b>	<b>1,12</b>
5) Somatische Beschwerden aus Angst	54	2,2	1,9 - 2,6	2,11	1,10
6) Angst, dass die Kinder auch die Krankheit bekommen	52	1,9	1,6 - 2,2	2,09	1,18
7) Beunruhigung im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen zu sein	<b>56</b>	<b>2,5</b>	<b>2,2 - 2,7</b>	<b>2,20</b>	<b>1,20</b>
8) Sorge den Hobbys nicht mehr nachgehen zu können	54	1,9	1,6 - 2,1	1,89	1,05
9) Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen	55	2,1	1,8 - 2,3	2,07	1,12
10) Angst, dass Medikamente Schaden könnten	54	2,1	1,8 - 2,4	2,11	1,15
11) Beunruhigung was aus der Familie wird, wenn mir was passiert	54	2,5	2,2 - 2,8	2,37	1,21
12) Beunruhigung wegen der Krankheit in der Arbeit auszufallen	<b>40</b>	<b>1,3</b>	<b>1,1 - 1,5</b>	<b>1,51</b>	<b>0,94</b>
Summenscore	56	24,9	22,7 - 27,1	24,93	9,14

\*: 2059 Krebspatienten, 6 Monate nach Entlassung aus Rehabilitation, im mittleren Alter von 62 Jahren, Anteil Frauen 41%  
# Fragebogen im Anhang

Tabelle 17: Einzelfragen des Progredienzfragebogens für die gesamte Studienpopulation im Vergleich zu Patienten in Rehabilitation (Hinz et al., 2015)

Der GAD-7 Fragebogen soll die generalisierte Angst messen. Er wurde im Jahr 2006 an der deutschen Allgemeinbevölkerung mit 5030 Teilnehmern mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren von Löwe et al. validiert und standardisiert (Löwe et al., 2008). Für die deutsche

Allgemeinbevölkerung wurde ein mittlerer Summenscore von 2,95 ermittelt. Bei unseren Studienteilnehmern lag der Mittelwert bei 3,6 und der Median bei 3,0. Dieser gering höhere Mittelwert kann damit erklärt werden, dass unsere Studienteilnehmer an einer schwerwiegenden Krankheit leiden und im Mittel 20 Jahre älter sind. Vergleicht man beide Stichproben in Bezug auf die Schwere der Angst, hatten in der Allgemeinbevölkerung insgesamt 5% eine moderate und starke Angst, während es bei unseren Patienten 7% waren, also unwesentlich höher.

### **4.3 Diskussion der Ergebnisse zur Lebensqualität in den Therapiegruppen**

Zwischen den Therapiegruppen konnten nur geringe Unterschiede bei den Funktions-, und Symptomskalen beobachtet werden. Statistisch signifikant war kein Test auf Unterschiede der Werte zwischen den Gruppen. Neben der statischen Signifikanz sollte auch die Relevanz berücksichtigt werden. Die statistische Signifikanz hängt nicht nur vom Effekt ab, sondern auch vom Messfehler und der lässt sich mit Zunahme des Stichprobenumfangs so weit reduzieren, dass auch kleinste, nicht relevante, Unterschiede als signifikant ausgewiesen werden. Für den EORTC QLQ-C30 gilt ein Mittelwertunterschied von 10 und mehr Punkten als klinisch relevant (King, 1996; Osoba et al., 1998).

Für alle einzelnen Funktions- und Symptomskalen sowie Einzelfragen haben Cocks und Kollegen (Cocks et al., 2012) nach Beurteilung und Auswertung von 118 longitudinalen Studien Kriterien für Veränderungen ermittelt. Die Mindestwerte für moderate Verbesserungen liegen zwischen 7 und 13 Punkten.

Unterschiede von mindestens 10 Punkten wurden bei der Rollenfunktion, der Diarrhoe und dem Reflux beobachtet und es waren jeweils die Operierten, die stärkere Beeinträchtigungen berichteten. Die Nicht-Operierten hatten eine um 6 bis 8 Punkte bessere Lebensqualität bei Schmerz (EORTC QLQ-C30), kognitiver Funktion und Dyspnoe, was gemäß den Cocks Kriterien als geringe, fast moderate Verbesserung eingestuft werden kann. Als stärkste Beeinträchtigung wird von beiden Gruppen Dyspnoe und Müdigkeit angegeben.

Es gibt bisher keine Studien mit genau der identischen Fragestellung. Jacobs et al. haben eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt und 62 Studien zum Thema Lebensqualität nach kurativer Behandlung von Ösophaguskarzinom zwischen 1995 und 2011 gefunden und bewertet (Jacobs et al., 2012). Von den 56 nicht-randomisierten Studien wurde nur eine (Lagergren et al., 2007) als qualitativ hochwertig eingestuft. Als Qualitätskriterien wurde u.a. gefordert, dass die Studiengruppe bei Befragung mindestens 26 Patienten umfassen und

mindestens 80% der Überlebten teilnehmen. Als Vergleichsgruppe wurden meist Patienten mit alleiniger Operation herangezogen oder es wurden nur über Ergebnisse einer Behandlungsgruppe berichtet. Auch die Beobachtungsdauer variierte. So werden zwar bei Avery et al. die Gruppen neoadjuvante Radiochemotherapie und definitive Radiochemotherapie miteinander vergleichen, doch endete die letzte Erhebung der Lebensqualität bereits mit 9 Monaten Avery et al., 2007). Die einzige randomisierte kontrollierte Studie mit entsprechenden Therapiegruppen (neoadjuvant und definitive Radiochemotherapie) und Langzeitbeobachtung zur Lebensqualität hat weder den EORTC QLQ C 30 noch das Zusatzmoduls EORTC QLQ-OES 18 eingesetzt (Bonnetain et al., 2006) .

Im Focus von Studien zur Lebensqualität steht häufig, wie der Verlauf der Lebensqualität von Beginn bis einige Wochen oder Monate nach der Radiochemotherapie oder Operation ist. Dabei werden nicht nur EORTC QLQ - Bögen bei den Patienten eingesetzt, sondern auch Scores, die auf die Beurteilung der Ärzte basieren. Übereinstimmend wird in fast allen Studien gefunden, dass sich nach jeder Therapie die Lebensqualität zunächst deutlich verschlechtert und dann wieder mehr oder weniger auf Ausgangsniveau steigt.

Im Jahr 2005 wurde von Blazeby eine Studie veröffentlicht, in der die Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 sowie des Zusatzmoduls EORTC QLQ-OES 18 vor, während und nach unterschiedlichen Therapiemodalitäten bei Patienten mit Ösophaguskarzinom verglichen wurde (Blazeby et al., 2005). Die Patienten waren, sowohl an Plattenepithelkarzinomen, als auch an Adenokarzinomen des Ösophagus erkrankt. Es gab drei Therapiegruppen, die erste Gruppe erhielt eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation, die zweite Gruppe erhielt Chemotherapie gefolgt von Operation und die dritte Gruppe eine alleinige Operation. Generell kann gesagt werden, dass in allen drei verglichenen Gruppen die physische und soziale Funktion sechs Wochen nach der Operation am geringsten ist. Sechs Monate nach Therapieende jedoch erreichen die Daten zur Lebensqualität die Ausgangswerte vor der Operation. Zusammenfassend wurde von Blazeby gezeigt, dass die Genesung der Patienten, die neoadjuvant vorbehandelt wurden, nicht behindert wurde. Diese Patientengruppe gab weniger Probleme mit Übelkeit, Erbrechen und Schluckstörungen an, als diejenigen Patienten, welche direkt operiert wurden.

Studien zur Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden sind seltener. In einer Übersichtsarbeit von Scarpa wurden Studien zur Lebensqualität betrachtet, bei denen die Patienten mindestens zwischen 4 - 63 Monate nach Ösophagektomie befragt wurden (Scarpa et al., 2011).

Es wurden sowohl Plattenepithelkarzinome, als auch Adenokarzinome mit eingeschlossen. Insgesamt wurden 21 Studien eingeschlossen, welche im Zeitraum von 1995 – 2010 veröffentlicht wurden und 11 Studien untersuchten die Lebensqualität länger als 12 Monate. Von diesen benutzten 6 den EORTC QLQ–C30 und den Ösophaguspezifischen Teil EORTC QLQ-OES18.

Betrachten wir einige longitudinale Studien genauer:

Fagevik Olsén et al. haben 18 Patienten 2 Jahre nach einer thorako-abdominalen Ösophagusresektion untersucht und befragt (Fagevik Olsén et al., 2005). Sie konnten zeigen, dass nach zwei Jahren kein Unterschied zu den Lebensqualitätswerten der Normalbevölkerung bestanden, bis auf klinisch signifikant schlechtere Werte für Diarrhoe, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Müdigkeit. Bei der körperlichen Untersuchung wurden signifikant schlechtere Lungenfunktionswerte als vor der Operation festgestellt.

Ähnliche Ergebnisse zeigen Lagergren et al. bei 47 Patienten, welche drei Jahre nach Ösophagektomie (62% neoadjuvant behandelt) noch am Leben waren (Lagergren et al., 2007). Auch hier waren die meisten Lebensqualitätsmerkmale der EORTC Fragebögen nach drei Jahren wieder auf dem präoperativen Level, ausgenommen, die physische Funktion mit 7 Punkten Differenz, Atemlosigkeit mit 13, Reflux mit 20 und die Diarrhoe mit 16. Nichtsdestotrotz war drei Jahre nach der Behandlung die emotionale Funktion signifikant besser als vor der Therapie.

Ariga et al. führten einen prospektiven direkten Vergleich an 62 Patienten durch, welche an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erkrankt sind (Ariga et al., 2009). Die Patienten erhielten entweder Radiochemotherapie oder eine alleinige Operation. Die Therapie lag bei den Patienten zwischen 2 Jahre und ca. 5 Jahren zurück. Sie kamen zum Schluss, dass die Lebensqualität in beiden Gruppen die Gleiche war. Jedoch hatte die Gruppe der Patienten mit der alleinigen Operation mehr Beschwerden in Bezug auf Diarrhoe, Appetitverlust und Probleme mit der Nahrungsaufnahme.

Obwohl die Studien eine Wiederherstellung der Lebensqualität im Allgemeinen nach mehr als 1 - jährigem Überleben feststellen, so fällt doch auf, dass von Ösophagektomie Patienten im Vergleich zu definitiver Radio- oder Radiochemotherapie häufiger Beschwerden wie Diarrhoe, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Reflux genannt werden und zusätzlich beim Vergleich zu Normwerten auch Müdigkeit.

Klinisch relevant schlechtere Werte für Operierte hatten auch wir für Diarrhoe und Reflux gesehen, aber nicht bei Appetitlosigkeit.

Dyspnoe und Müdigkeit war bei uns in beiden Gruppen eine starke Beeinträchtigung, wobei Dyspnoe nach Operation etwas häufiger war. Dass Müdigkeit häufig genannt wird, überrascht angesichts der schweren Erkrankung und Radiochemotherapie mit oder ohne Operation nicht. Vermehrte Dyspnoe wurde auch in anderen Studien nach Operation beobachtet und sogar mit Untersuchungen der Lungenfunktion bestätigt (Fagevik Olsèn et al. 2005). Neu an unserer Studie ist, dass auch die nicht-operierten Patienten fast ebenso häufig darunter leiden. Bisher konnte Dyspnoe als Folge der Operation gesehen werden, doch unsere Daten zeigen, dass es ein generelles Problem bei Patienten nach behandeltem Ösophaguskarzinom ist. Weil Alkohol und Rauchen die häufigsten Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus sind, könnten die Patienten durch ihr langes Rauchen ein hohes Risiko für eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung haben und damit für Dyspnoe.

Ergebnisse zur Lebensqualität 5 und 10 Jahre nach der Therapie stellen Schandl et al. vor (Schandl et al., 2016). Die Studienpopulation umfasste 90% aller Ösophagektomie Patienten (N=616) der Jahre 2001 bis 2005 in Schweden; 95% hatte alleinige Operation und es waren 22% Plattenepithelkarzinome. Nach 10 Jahren lebten nur noch 17% und von 92 Patienten konnte die Lebensqualität im Langzeit-followup erhoben werden. Veränderungen waren kaum zu beobachten, lediglich die Rollenfunktion und Appetitlosigkeit verschlechterte sich deutlich (10 Punkte) und signifikant. Damit erscheint der in unserer Studie gefundene Unterschied in der Rollenfunktion plausibel, die Operierten wiesen eine um 10 Punkte schlechtere Rollenfunktion auf, die auch wesentlich später nach der Therapie erhoben wurde. (Abb. 2)

Die randomisierten kontrollierten CROSS Studie berichtet 2018, dass die neoadjuvante Therapie keinen Einfluss auf die Lebensqualität von den Langzeitüberlebenden hat; die EORTC QLQ-C30 Skalen und Scores der 110 Patienten mit und ohne neoadjuvante Radiochemotherapie unterscheiden sich im Median 9 Jahre nach der Operation nicht voneinander (Noordman et al., 2018).

Eine Langzeitstudie zur Lebensqualität von Ösophagusresektionspatienten ist aus Deutschland bekannt. Gockel et al. haben den EORTC QLQ-C30 bei 50 Patienten eingesetzt, die sich einer Ösophagusresektion unterzogen und mindestens 5 Jahre nachbeobachtet werden konnten (Gockel et al., 2009). Nur 4% (2 Patienten) hatten eine neoadjuvante Therapie und wurden nicht getrennt betrachtet. Die Studienpopulation unterscheidet sich von unserer; sie bestand zu 50% aus Patienten mit Plattenepithelkarzinom und 2/3 der Patienten hatten Tumorstadium T0 (nach neoadjuvanter Therapie) bis T2. Die Autoren kommen zu folgendem Fazit: „Die Ergebnisse

zeigen, dass ein Langzeitüberleben mit guter Lebensqualität nach operativer Therapie des Ösophaguskarzinoms möglich ist.“

Interessant ist, dass für die Rollenfunktion die schlechtesten Werte berichtet werden, was eine Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen bei den Resektionspatienten darstellt, denn die Rollenfunktion beurteilen auch unsere Patienten am schlechtesten, wenn auch im Niveau nicht ganz so schlecht. Die Rollenfunktion erfasst die Einschränkungen in der Arbeit und den Tätigkeiten im Alltag sowie in der Freizeit und den Hobbies. Unsere Patienten ohne OP fühlten sich weniger eingeschränkt, so dass diese Einschränkung möglicherweise von der OP verursacht wird. Unsere Patienten mit Resektion gaben auch vermehrt Probleme mit Reflux, Diarrhoe und etwas mehr Dyspnoe an, was die Rollenfunktion beeinträchtigen kann.

Betrachten wir die Symptome und einzelnen körperlichen Beschwerden des EORTC QLQ-C30 und der ösophaguspezifischen Lebensqualität, dann stellen Dyspnoe und Müdigkeit in unserer Studie das größte Problem dar, bei den Patienten mit Operation folgt dann schon der Reflux. Anders ist die Rangfolge in der Studie von Gockel: Als weitaus häufigste Beeinträchtigung wird Reflux genannt, gefolgt von Müdigkeit, Dyspnoe und Schlaflosigkeit. Die häufige Nennung von Reflux in Studien mit Resektion und der um 14 Punkte erhöhte Wert für Reflux bei unseren operierten Patienten lassen vermuten, dass die Beeinträchtigung eine Langzeitfolge der Operation ist und dass das Operationsverfahren von Bedeutung ist. Die Patienten von Gockel et al. (Gockel et al., 2009), die Reflux als häufigste Beeinträchtigung hatten, wurden alle mittels Ösophagektomie mit anschließendem Magenhochzug operiert. Durch das Operationsverfahren wird der physiologische Nahrungsweg verändert. Der untere Ösophagussphinkter, der die saure Magensäure aufhält, wird entfernt und aus dem Magen wird ein neuer Ösophagus geformt. Auch bei unseren Patienten wurde mehrheitlich (27 der 35) die Speiseröhrentfernung mit anschließendem Magenhochzug angewandt, was den deutlichen Unterschied bei Reflux erklären könnte und von den Ergebnissen von Gockel unterstützt wird. Wenn es um Appetit, Geschmack und trockenem Mund ging, konnten wir keine großen Unterschiede zwischen den Gruppen beobachten. Anders bei Diarrhoe, die bei den Patienten ohne Operation kaum eine Beeinträchtigung darstellt, sondern eher bei denen mit Operation. Gockel et al. folgern in ihrer Arbeit, dass Diarrhoe keine Beeinträchtigung darstellt, doch die dargestellten Daten (Fig. 2 (Gockel et al., 2009)) zeigen, dass zwar 50% keine Beschwerden angeben, aber doch 75% der Patienten Werte unter 33,3 (d.h. wenig Beschwerden) haben, so dass kein Widerspruch zu unseren Ergebnissen zu erkennen ist, da auch 50% unserer OP Patienten keine Beschwerden haben und 75% der Patienten Werte unter 33,3 aufweisen.



Im EORTC QLQ-C30 wird nach Schmerz im Allgemeinen und deren Beeinträchtigung gefragt und es wurden erhöhte Werte (+7 Punkte) für OP Patienten beobachtet. Hingegen, wenn im EORTC QLQ-OES18 gezielt nach Schmerzen beim Essen, Magen- und Brustschmerzen gefragt wird, geben operierte Patienten weniger Beschwerden an als Patienten mit alleiniger Radiochemotherapie (-7 Punkte).

#### **4.4 Vergleich der Lebensqualität mit Normwerten**

Um die Ergebnisse einordnen und besser bewerten zu können, vergleichen wir im Folgenden die Werte der Studienteilnehmer mit den Normwerten der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die von der EORTC veröffentlichten Normwerte für Europa (Hinz et al., 2014) zeigen teilweise beträchtliche Unterschiede zwischen den Ländern, deshalb ziehen wir die Daten für Deutschland heran. Dafür stehen zwei Quellen zur Verfügung.

1. Waldmann et al., Lübeck 2012 (Waldmann et al., 2013)
2. Schwarz & Hinz, Leipzig 2001 (Schwarz & Hinz, 2001)

Beim Vergleich unserer Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Alters- und Geschlechtsstruktur Einfluss auf den Mittelwert hat. Daher wurden die Normwerte auf unsere Population angepasst, d.h. „Alter und Geschlecht standardisiert“. Für die Ergebnisse unserer Studienpopulation wurden 95% Konfidenzintervalle berechnet, um den Zufallsfehler bei der Schätzung der Mittelwerte gerade bei kleinen Stichproben zu berücksichtigen. In der Tabelle 18 sind die Studienergebnisse mit 95% Konfidenzintervallen und daneben die standardisierten Normwerte angegeben. Wenn der Normwert nicht im Intervall liegt, liegt eine Abweichung vor.

Die Normwerte der beiden Erhebungen unterscheiden sich teilweise beträchtlich, die Werte von Schwarz & Hinz sind wesentlich positiver für die Normalbevölkerung. Eindeutig schlechter als die Allgemeinbevölkerung ist die Lebensqualität der Ösophaguskarzinompatienten bei der physischen Funktion und Atemproblemen.

Bei Diarrhoe ist der Wert aller Patienten auch schlechter, wobei die Patienten mit OP den Ausschlag geben. Bei der Rollenfunktion hängt es vom verwendeten Referenzwert ab und es ist zu bedenken, dass wir für Patienten mit OP einen mittleren Score von nur 68 gemessen hatten, so dass wir differenzieren müssen: Patienten ohne OP schätzen ihre Rollenfunktion ähnlich wie die Normalbevölkerung ein, aber die mit OP eher schlechter.

Im Vergleich zu Schwarz & Hinz werden im Patientenkollektiv wesentlich schlechtere Werte bei Müdigkeit gemessen und im Vergleich zu Waldmann mit der Norddeutschen Bevölkerung bessere Werte bei Schmerz und finanziellen Problemen.

	Studie München			Normwert*	
	N	Mittel-Wert	95% Konfidenz—intervall	Mittel-Wert <sup>(a)</sup>	Mittel-Wert <sup>(b)</sup>
Globale Lebensqualität	57	66,5	60,8 - 72,2	65,67	64,63
<b>Physische Funktion</b>	57	74,7	68,4 - 81,1	<b>82,50</b>	<b>84,22</b>
Rollen Funktion	57	71,9	62,6 - 81,3	77,77	<b>82,71</b>
Emotionale Funktion	57	81,4	75,2 - 87,7	75,09	79,93
Kognitive Funktion	57	88,3	83,1 - 93,5	84,17	87,90
Soziale Funktion	57	82,7	75,1 - 90,4	81,60	87,93
Müdigkeit	57	33,1	25,2 - 41,0	30,21	<b>22,95</b>
Übelkeit und Erbrechen	57	5,8	1,7 - 10,0	3,08	2,67
Schmerz	57	20,5	13,2 - 27,7	<b>29,79</b>	23,12
<b>Atemprobleme</b>	57	40,4	30,9 - 49,8	<b>21,24</b>	<b>14,43</b>
Schlaflosigkeit	57	22,2	13,3 - 31,1	28,74	23,68
Appetitverlust	57	13,5	5,8 - 21,1	7,55	6,75
Obstipation	57	12,9	5,4 - 20,3	7,63	5,45
<b>Diarrhoe</b>	57	17,5	9,7 - 25,4	<b>8,86</b>	<b>2,63</b>
Finanzielle Probleme	56	7,7	1,8 - 13,6	<b>15,05</b>	9,29

\*Errechnete zu erwartende Durchschnittswerte der Scores für die Normalbevölkerung mit an die Stichprobe angepasster Alters- und Geschlechterverteilung

a Waldmann (Waldmann et al., 2013) N=4684

b Schwarz & Hinz (Schwarz & Hinz, 2001) N=2081

Tabelle 18: Mittelwerte des EORTC QLQ – C30 der Studienpopulation im Vergleich zu zwei Referenzpopulationen

Eine Kohorte in Schweden (Djarv et al., 2008) hat die Lebensqualität von 84 Ösophaguskarzinom Patienten untersucht und die Autoren berichten, dass diejenigen, die die OP 3 Jahre überlebt hatten, signifikant schlechtere Rollen-, und Sozialfunktion und signifikant mehr Probleme mit Müdigkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen haben, als die Referenzpopulation. Auch Fagevik Olsén et al. berichten von ihren 18 Patienten, die 2 Jahre überlebt haben, mehr Probleme bei Diarrhoe, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Müdigkeit als die Normbevölkerung (Fagevik Olsén et al.).

Die gefundenen Abweichungen zur Normalbevölkerung bei physischer Funktion, Rollenfunktion, Dyspnoe, Diarrhoe und Müdigkeit sind konform mit den Ergebnissen anderer Studien. Positiv ist festzuhalten, dass es bei der globalen Lebensqualität, der emotionalen und kognitiven Funktion überhaupt keine Beeinträchtigungen im Vergleich zur Normalbevölkerung gibt.

Der Vergleich mit Referenzwerten ist nicht unproblematisch und darf nicht überinterpretiert werden. Hätten wir nur die Daten der Lübecker Bevölkerung, wäre das Fazit positiver ausgefallen. Es ist Vorsicht geboten, denn die Referenzwerte basieren auch nur auf einer überschaubaren Anzahl von Befragten, bei Schwarz & Hinz konnten 1016 und bei Waldmann immerhin 2572 in den für uns relevanten Altersgruppen über 50 Jahren befragt werden. Hinzu kommt noch, dass die Referenzwerte für 10-Jahresaltersgruppen angegeben werden und bei Hinz alle über 70 zusammengefasst werden. Dabei ist gerade beim Übergang von „60-69“ zu „>70“ eine Veränderung in den Werten zu sehen.

#### **4.5 Diskussion zur Studienpopulation und der Effekte**

Für den Vergleich der Therapiegruppen wurden nur Patienten mit Plattenepithelkarzinom ausgewählt, um bezüglich Überlebensprognose und Stadien der Erkrankung eine homogene Gruppe zu haben. Von den 106 angeschriebenen Patienten haben 57 teilgenommen und es ist abzuwägen, ob durch diese Selektion eine Verzerrung der Ergebnisse möglich ist. Bezüglich Alter (Median 67 vs. 66 Jahre), Geschlecht (25% vs. 31% weiblich), T3 Stadien der Erkrankung (82% vs. 71%) und Aktivitätsstatus vor Beginn der Therapie (18% vs. 12% normal) ist kein Bias (der 57 Teilnehmer versus 49 Nichtteilnehmer) zu erkennen. Aus bevölkerungsbasierten Studien ist bekannt, dass Morbide eher die Teilnahme verweigern. Wenn wir davon ausgehen, dass der Anteil in beiden Therapiegruppen gleich ist, dann ändert es am Ergebnis beim Vergleich nichts, auch wenn die Werte der Lebensqualität eher überschätzt sind. Andererseits

ist bekannt, dass die Nicht-Operierten schlechtere Überlebenschancen haben und Blazeby hat 2000 gezeigt, dass diejenigen, die innerhalb von 2 Jahren versterben, unabhängig von ihrer Behandlung von einer deutlichen Minderung der Lebensqualität betroffen sind (Blazeby et al., 2000).

D.h. bei der Langzeitbefragung sind diejenigen mit der besseren Lebensqualität stärker vertreten, insbesondere das Verhältnis bei den Nicht-Operierten dürfte überproportional sein. Das wäre eine Erklärung, warum bei den meisten Lebensqualitätsscores die Nicht-operierten gering bessere Werte haben. Für die starke Selektion spricht, dass der Anteil Nicht-Operierter in der Basispopulation noch 58% (n=313) und bei der Befragung nur noch 39% (n=22) war. Auch als Folge der besseren Überlebenschance liegt der Therapiebeginn der Patienten mit OP um 3 bis 4 Jahre länger zurück, d.h. 86% der Operierten (30 von 35) haben mindestens 5 Jahre überlebt, während es bei den Patienten ohne OP nur 36% (6 von 22) sind (Abb.2 Dauer seit Therapiebeginn). Zwischen dem 1. und 5. Jahr sinkt die Überlebenschance immerhin noch von ca. 50% auf 20%. Das bedeutet für die Vergleichskollektive, dass in der nicht OP Gruppe mehr Patienten mit Progression und höherer Morbidität zu erwarten wären. Andererseits haben wir in der Gruppe der Operierten gar keine Patienten, deren Behandlung vor weniger als 4 Jahren begonnen wurde, was bedeuten könnte, dass seit 2007 weniger Operationen durchgeführt wurden und andererseits, dass die Nicht-operierten unserer Studie von der sich ständig verbesserten Radiochemotherapie profitiert haben könnten.

Eine Limitation dieser Arbeit ist ihr retrospektives Studiendesign und die Rekrutierung über einen sehr langen Zeitraum, was zur Inhomogenität der Studiengruppen beigetragen hat. In den Patientenakten konnten zum Teil nicht alle Daten exakt erhoben werden. Als die Rekrutierung der Patienten 1988 begann, war das Thema Lebensqualität noch nicht so im Focus und es liegen leider keine Erhebungen zu Beginn der Therapie vor. Es wäre auch wünschenswert, alle Krebspatienten regelmäßig z.B. nach 12, 24 Monaten und 5 Jahren nach Therapie zu befragen, um damit eine deutlich bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erhalten. Die relativ geringe Anzahl von Patienten beim Vergleich führt zu Limitierungen bei der statistischen Analyse und Aussage. Andererseits hat die Studie den Vorteil, dass sie nur Patienten mit Plattenepithelkarzinom eingeschlossen hat und damit die Gruppen bezüglich der Erkrankung homogener und vergleichbar sind. Die Aussagekraft wäre größer, wenn individuelle Langzeitveränderungen vorliegen würden. Informationen zu Komorbiditäten und ECOG wurden bei der Datenerhebung zur Lebensqualität nicht erfasst und konnten nicht bei der Bewertung der Ergebnisse zur Lebensqualität berücksichtigt werden. Ziel weiterer Studien

sollte sein, genauer die Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung und die Lebensqualität bei verschiedenen Tumorentitäten zu beurteilen, weil dies sicherlich eine zentrale Bedrohung für Patienten mit einer Krebserkrankung darstellt. Die Studie ist unseres Wissens die einzige Patientenkohorte, die Lebensqualität und Angst von neoadjuvanter Therapie mit Resektion und definitive Therapie nach mehr als 5 Jahren (Median = 6,5 und Range: 1 bis 22) untersucht hat. Eine Stärke dieser Arbeit ist, dass validierte vergleichbare Fragebögen eingesetzt wurden und Referenzwerte zu den EORTC Fragebögen vorhanden sind.

#### **4.6. Zusammenfassung**

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist leider heutzutage immer noch eine Erkrankung mit einer schlechten Prognose. Grund hierfür ist sicherlich, dass die Krankheit erst in fortgeschrittenen Tumorstadien entdeckt wird. Eine Tumorerkrankung stellt für die betroffene Person eine starke psychische Belastung dar. In der Literatur gibt es bisher wenige Daten in denen Angst und die Angst vor dem Fortschreiten einer Erkrankung in Bezug auf Ösophaguskarzinompatienten untersucht wurde. Daten zur Lebensqualität mit dem verwendeten Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 dagegen gibt es schon häufiger.

Im März 2012 wurden Ösophaguskarzinompatienten, welche im Klinikum rechts der Isar im Zeitraum von 1988 – 2011 kurativ intendiert behandelt wurden, telefonisch kontaktiert und gebeten, mehrere Fragebögen auszufüllen. 57 Patienten willigten ein, 22 wurden einer definitiven Radiochemotherapie unterzogen und 35 einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer anschließenden Operation.

Weder bei der Progredienzangst noch der Angst, gemessen mit GAD – 7, waren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen.

Auf die Progredienzangst bezogen zeigt sich in beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied. Den Cut Off-Wert von Werten über 34 Punkte erreichten 5 Patienten.

Ebenso beim GAD – 7 zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

Insgesamt wurde bei 4 Patienten eine moderate oder starke Angst gemessen.

Weder beim EORTC QLQ-C30 noch beim EORTC QLQ-OES18 konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden, doch klinisch relevante schlechtere Werte (nach Osaba und King gelten Mittelwertunterschiede von mehr als 10 Punkten als klinisch relevant) für Patienten mit OP bei der Rollenfunktion, bei Diarrhoe und Reflux. Als stärkste Beeinträchtigung wird von beiden Gruppen Dyspnoe und Müdigkeit angegeben. Die gefundenen Abweichungen zur

Normalbevölkerung bei physischer Funktion, Dyspnoe und Diarrhoe sind konform mit den Ergebnissen anderer Studien. Die Beeinträchtigung bei Reflux und Diarrhoe ist als Folge der OP zu sehen.

Andererseits wird die Überlebenszeit nach heutigem Wissen durch OP nach neoadjuvanten Therapie verlängert und es ist abzuwarten, wie die Entwicklung bei der definitiven Radiochemotherapie sein wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich zwischen den beiden Therapiemodalitäten in Bezug auf Progredienzangst, Angst und Lebensqualität keine Unterschiede mehr als 1 Jahr nach der Therapie zeigen.

## 5. Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Flechner, H., Fleishman, S.B., de Haes, J.C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376.
- Ariga, H., Nemoto, K., Miyazaki, S., Yoshioka, T., Ogawa Y., Sakayacha, T., Jingu, K., Miyata, G., Onodera, K., Ichikawa, H., Kamei, T., Kato, S., Ishioka, C., Satomi, S., Yamada, S. (2009). Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiation Oncology Biology*, 75(2), 348–356. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.086>
- Avery, K. N. L., Metcalfe, C., Barham, C. P., Alderson, D., Falk, S. J., Blazeby, J. M. (2007). Quality of life during potentially curative treatment for locally advanced oesophageal cancer. *British Journal of Surgery*, 94(11), 1369–1376. <http://doi.org/10.1002/bjs.5888>
- Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.) (2009). Radioonkologie. Band 1. Grundlagen. 2. Auflage. Zuckerschwerdt Verlag, München
- Bedenne, L., Michel, P., Bouché, O., Milan, C., Mariette, C., Conroy, T., Pezet, D., Rouillet, B., Seitz, J.F., Herr, J.P., Paillot, B., Arveux, P., Bonnetain, F., Binquet, C. (2007). Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(10), 1160–1168. <http://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7118>
- Best, L. M., Mughal, M., Gurusamy, K. S. (2016). Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 85(4), 763–62. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011498.pub2>
- Bland, M. (2015). An Introduction to Medical Statistics. Oxford University Press (UK).
- Blazeby, J. M., Farndon, J. R., Donovan, J., Alderson, D. (2000). A prospective longitudinal study examining the quality of life of patients with esophageal carcinoma. *Cancer*, 88(8), 1781–1787.
- Blazeby, J. M., Conroy, T., Hammerlid, E., Fayers, P., Sezer, O., Koller, M., Arraras, J., Bottomly, A., Vickerly, C.W., Etienne, P.L., Alderson, D., (2003). Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *European Journal of Cancer*, 39(10), 1384–1394. [http://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00270-3](http://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00270-3)
- Blazeby, J. M., Sanford, E., Falk, S. J., Alderson, D., Donovan, J. L. (2005). Health-related quality of life during neoadjuvant treatment and surgery for localized esophageal carcinoma. *Cancer*, 103(9), 1791–1799. <http://doi.org/10.1002/cncr.20980>
- Bonnetain, F., Bouché, O., Michel, P., Mariette, C., Conroy, T., Pezet, D., Rouillet, B., Arveux, P., Milan, C., Bedenne, L. (2006). A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally

- advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Annals of Oncology*, 17(5), 827–834. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdl033>
- Chavaudra, J., Bridier, A. (2001). [Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]. *Cancer Radiotherapie : Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique*, 5(5), 472–478.
- Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., de Castro, G., Jr, St-James, M. M., Fayers, P. M., Brown, J. M. (2012). Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *European Journal of Cancer*, 48(11), 1713–1721. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.059>
- Cooper, J. S., Guo, M. D., Herskovic, A., Macdonald, J. S., Martenson, J. A., Al-Sarraf, M., Byhardt, R., Russel, A.H., Beitler, J.J., Spencer, S., Asbell, S.O., Graham, M.V., Leichman, L.L. (1999). Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama*, 281(17), 1623–1627.
- Dankert, A., Duran, G., Engst-Hastreiter, U., Keller, M., Waadt, S., Henrich, G., Herschbach, P. (2003). [Fear of progression in patients with cancer, diabetes mellitus and chronic arthritis]. *Die Rehabilitation*, 42(3), 155–163. <http://doi.org/10.1055/s-2003-40094>
- Djarv, T., Lagergren, J., Blazeby, J. M., Lagergren, P. (2008). Long-term health-related quality of life following surgery for oesophageal cancer. *British Journal of Surgery*, 95(9), 1121–1126. <http://doi.org/10.1002/bjs.6293>
- Fagevik Olsén, M., Larsson, M., Hammerlid, E., Lundell, L. (2005). Physical Function and Quality of Life after Thoracoabdominal Oesophageal Resection. *Digestive Surgery*, 22(1-2), 63–68. <http://doi.org/10.1159/000085348>
- Fakhrian, K., Heilmann, J., Schuster, T., Thamm, R., Reuschel, W., Molls, M., Geinitz, H. (2011). Primary radiotherapy with or without chemotherapy in non-metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *Diseases of the Esophagus*, 25(3), 256–262. <http://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01244.x>
- Gockel, I., Gönner, U., Domeyer, M., Lang, H., Junginger, T. (2009). Long-term survivors of esophageal cancer: Disease-specific quality of life, general health and complications. *Journal of Surgical Oncology*, 102(5), 516–522. <http://doi.org/10.1002/jso.21434>
- Hinz, A., Singer, S., Brähler, E. (2014). 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 Oncologica*, 53(7), 958–965. <http://doi.org/10.3109/0284186X.2013.879998>
- Hinz, A., Mehnert, A., Ernst, J., Herschbach, P., Schulte, T. (2015). Fear of progression in patients 6 months after cancer rehabilitation-a- validation study of the fear of progression questionnaire FoP-Q-12. *Supportive Care in Cancer*, 23(6), 1579–1587. <http://doi.org/10.1007/s00520-014-2516-5>



- Jacobs, M., Macefield, R. C., Blazeby, J. M., Korfage, I. J., van Berge Henegouwen, M. I., de Haes, H. C. J. M., Smets, E.M., Sprangers, M.A. (2012). Systematic review reveals limitations of studies evaluating health-related quality of life after potentially curative treatment for esophageal cancer. *Quality of Life Research*, 22(7), 1787–1803. <http://doi.org/10.1007/s11136-012-0290-8>
- Jin, H.L., Zhu, H., Ling, T.S., Zhang, H.J., Shi, R.H. (2009). Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 15(47), 5983–9. <http://doi.org/10.3748/wjg.15.5983>
- King, M. T. (1996). The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Quality of Life Research*, 5(6), 555–567.
- Krebs in Deutschland für 2013/2014. (2017) 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, ISBN: 978-3-89606-288-8 DOI: 10.17886/rkipubl-2017-007
- Kranzfelder, M., Schuster, T., Geinitz, H., Friess, H., Büchler, P. (2011). Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *British Journal of Surgery*, 98(6), 768–783. <http://doi.org/10.1002/bjs.7455>
- Lagergren, P., Avery, K. N. L., Hughes, R., Barham, C. P., Alderson, D., Falk, S. J., Blazeby, J. M. (2007). Health-related quality of life among patients cured by surgery for esophageal cancer. *Cancer*, 110(3), 686–693. <http://doi.org/10.1002/cncr.22833>
- Lagergren, J., Smyth, E., Cunningham, D., Lagergren, P. (2017). Oesophageal cancer. *Lancet (London, England)*, 390(10110), 2383–2396. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31462-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31462-9)
- Löwe, B., Decker, O., Müller, S., Brähler, E., Schellberg, D., Herzog, W., Herzberg, P. Y. (2008). Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Medical Care*, 46(3), 266–274. <http://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318160d093>
- Mehnert, A., Herschbach, P., Berg, P., Henrich, G., Koch, U. (2006). [Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)]. *Zeitschrift Für Psychosomatische Medizin Und Psychotherapie*, 52(3), 274–288.
- Tumorregister München (2016). ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom - Inzidenz und Mortalität, 1–34.
- Noordman, B. J., Verdam, M. G. E., Lagarde, S. M., Hulshof, M. C. C. M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B.P.L., van Laarhoven, H.V.M., Nieuwenhuijzen, G.A.P., Hospers, G.A.P. Bonenkamp, J.J., Cuesta, M.A., Blaisse, R.J.B., Busch, O. R., Ten Kate, F.J.W., Creemers, G.M., Punt, C.J.A., Plukker, J.T.M., Verheul, H.M.W., Spillenaar Bilgen, E.J., van Dekken, H., van der Sangen, M.J.C, Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J.C., Piet, A.H.M., van Rij, C.M., Reinders, J.G., Tilanus, H.W., Steyerberg, E.W., Sprangers, M.A.G., van Lanschot, J.J.B. (2018). Effect of Neoadjuvant

- Chemoradiotherapy on Health-Related Quality of Life in Esophageal or Junctional Cancer: Results from the Randomized CROSS Trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(3), 268–275. <http://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7718>
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), 649–655.
- Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. (1998). Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology*, 16(1), 139–144. <http://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
- Riedel, M., Hauck, R. W., Stein, H. J., Mounyam, L., Schulz, C., Schömig, A., Siewert, J. R. (1998). Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest*, 113(3), 687–695.
- Sauer, R. (2010). *Strahlentherapie und Onkologie*. Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- Scarpa, M., Valente, S., Alfieri, R., Cagol, M., Diamantis, G., Ancona, E., Castoro, C. (2011). Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 17(42), 4660–4674. <http://doi.org/10.3748/wjg.v17.i42.4660>
- Schandl, A., Lagergren, J., Johar, A., Lagergren, P. (2016). Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 69, 43–50. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.032>
- Schumacher, M., Schulgen-Kristiansen, G. (2013). *Methodik klinischer Studien*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. <http://doi.org/10.1007/978-3-662-08719-0>
- Schwarz, R., Hinz, A. (2001). Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 37(11), 1345–1351.
- Scott, N.W., Fayers P.M., Aaronson N.K., Bottomlley, A., de Graeff A., Groenvold, M., Gundy C., Koller, M., Petersen M.A., Sprangers M. (2008): EORTC QLQ-C30 Reference Values. Hg. v. EORTC Quality of Life Group.
- Sheil, F., Donohoe, C. L., King, S., O'Toole, D., Cunningham, M., Cuffe, S., Narayanasamy, R., Reynolds, J.V. (2018). Outcomes for Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Curative Intent in a Western Cohort: Should Multimodal Therapy Be the Gold Standard? *World Journal of Surgery*, 42(5), 1485–1495. <http://doi.org/10.1007/s00268-017-4289-8>
- Sjoquist, K., Burmeister, B., Smithers, M., Zalcberg, J., Simes, J., Barbour, A., Gebbski V. (2011). Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncology*, 12(7), 681–692. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70142-5](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70142-5)

- Siewert, J. R. (2007). Esophageal carcinoma. *Der Chirurg*, 78(5), 475–486.  
<http://doi.org/10.1007/s00104-007-1327-3>
- Slater, M. S., Holland, J., Faigel, D. O., Sheppard, B. C., Deveney, C. W. (2001). Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma? *American Journal of Surgery*, 181(5), 440–444.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092–1097. <http://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- Stahl, M., Stuschke, M., Lehmann, N., Meyer, H.-J., Walz, M. K., Seeber, S., Klump, B., Budach, W., Teichmann, R., Schmitt, G., Franke, C., Wilke, H. (2005). Chemoradiation With and Without Surgery in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Journal of Clinical Oncology*, 23(10), 2310–2317.  
<http://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.034>
- Swinson, R. P. (2006). The GAD-7 scale was accurate for diagnosing generalised anxiety disorder. *Evidence-Based Medicine*, 11(6), 184–184. <http://doi.org/10.1136/ebm.11.6.184>
- TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (2017). Union for international cancer control. James D. Brierley (Editor), Mary K. Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor). Oxford, Wiley-Blackwell  
 ISBN: 978-1-119-26357-9
- Urschel, J. D., Vasan, H. (2003). A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *American Journal of Surgery*, 185(6), 538–543.
- Uzunoglu, F. G., Reeh, M., Kutup, A., Izbicki, J. R. (2013). Surgery of esophageal cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 398(2), 189–193. <http://doi.org/10.1007/s00423-013-1052-y>
- Van Hagen, P., Hulshof, M. C. C. M., van Lanschot, J. J. B., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., Richel, D.J., Nieuwenhuijzen, G.A., Hospers, G.A., Bonenkamp, J.J., Cuesta, M.A., Blaisse, R.J., Busch, O.R., ten Kate, F.J., Creemers, G.J., Plukker, J.T., Verheul, H.M., Spillenaar Bilgen, E.J., van Dekken, H., van der Sangen, M.J., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J.C., Piet, A.H., Tilanus, H.W., van der Gaast, A. Croos Group (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *The New England Journal of Medicine*, 366(22), 2074–2084.  
<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
- Vellayappan, B. A., Soon, Y. Y., Ku, G. Y., Leong, C. N., Lu, J. J., Tey, J. C. (2017). Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(10), CD010511.  
<http://doi.org/10.1002/14651858.CD010511.pub2>
- Waldmann, A., Schubert, D., Katalinic, A. (2013). Normative Data of the EORTC QLQ-C30 For the German Population: A Population-Based Survey. *PLoS ONE*, 8(9), e74149–8.  
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0074149>

- Watanabe, A., Hosokawa, M., Taniguchi, M., Tsujie, H., Sasaki, S. (2007). Head and neck cancer associated with esophageal cancer. *Auris Nasus Larynx*, 34(2), 207–211.  
<http://doi.org/10.1016/j.anl.2006.07.012>
- Wittekind, C. (Hrsg.) (2017). TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage; Wiley-VCH, Weinheim
- Wong, R. K. S., Malthaner, R. A., Zuraw, L., Rumble, R. B., Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. (2003). Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Radiation Oncology Biology*.
- Wu, L.F. (2003). Preoperative TN staging of esophageal cancer: Comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World Journal of Gastroenterology*, 9(2), 219–6.  
<http://doi.org/10.3748/wjg.v9.i2.219>
- Wucherer, P. (2007). *Entwicklung und Evaluation eines Therapieprogramms zur Bewältigung von Progredienzangst* (pp. 1–103).

## 6. Anhang

### Verzeichnis der Tabellen

- Tabelle 1: Zeit seit Therapiebeginn bis zur Befragung der Gesamtgruppe und Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 2: Geschlecht für die Gesamtgruppe und Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 3: Alter bei Befragung und Therapiebeginn für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 4: Krankheitsspezifische Daten der Gesamtgruppe und der Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)
- Tabelle 5: Aktivitätsstatus (ECOG) der Gesamtgruppe und der Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)
- Tabelle 6: Dauer und totale Strahlendosis für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 7: Kategorielle soziodemographische Daten der Gesamtgruppe und der Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)
- Tabelle 8: Progredienzangst der Gesamtgruppe und der Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 9: Häufigkeit der Progredienzangst bei Cut off Werten von 34 Punkte für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten
- Tabelle 10: Generalisierte Angst für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 11: Schweregrad der generalisierten Angst für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)
- Tabelle 12: Moderate bis starke Angst für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (qualitative Analyse)
- Tabelle 13: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 14: Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 15: Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 16: Einzelitems des EORTC QLQ-OES 18 für die Gesamtgruppe und die Operierten und Nicht-Operierten Patienten (quantitative Analyse)
- Tabelle 17: Einzelfragen des Progredienzangstfragebogens der gesamten Studienpopulation im Vergleich Patienten in Rehabilitation (Hinz et al., 2015)
- Tabelle 18: Mittelwerte des EORTC QLQ-C30 der Studienpopulation im Vergleich zu zwei Referenzpopulationen

## **Verzeichnis der Abbildungen**

Abbildung 1: Studienpopulation

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Zeit von Therapiebeginn bis zur Befragung der Operierten und Nicht-Operierten Patienten

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Befragung der Operierten und Nicht-Operierten Patienten

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Summenscores zur Progredienzangst

Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der allgemeinen Angst

Abbildung 6: Mittelwerte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit und ohne Operation

Abbildung 7: Mittelwerte der Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit und ohne Operation

Abbildung 8: Mittelwerte der Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 für Patienten mit und ohne Operation

Abbildung 9: Mittelwerte der Einzelitems des EORTC QLQ-OES18 für Patienten mit und ohne Operation

## Persönliches Anschreiben



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Klinikum rechts der Isar · MST · 81664 München

Persönlich

München im April 2012

Sehr geehrter Patient,

vor einiger Zeit sind Sie aufgrund eines Ösophaguskarzinoms in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar bestrahlt worden.

Wir führten im Februar und März diesen Jahres eine Befragung durch, welche uns einen detaillierten Überblick über die Effektivität und möglichen Nebenwirkungen der Strahlentherapie vermitteln sollte.

Aufgrund der erfreulichen Teilnahme an dieser Befragung, wären wir sehr dankbar, wenn Sie sich noch einmal einige Minuten Zeit nehmen könnten, um an einer weiteren Befragung teilzunehmen.

Anbei erhalten Sie, wie telefonisch besprochen, von unserer Doktorandin Frau Lisa Deymann Fragebögen. Bitte senden Sie die Fragebögen innerhalb zwei Wochen an folgende Adresse zurück:

Klinikum Rechts der Isar der TU München  
Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
z. H. Frau Hofbauer  
Ismaningerstraße 22  
81675 München

Geme können sie uns diese auch per Fax unter 089 / 4140 – 4587 übermitteln.

Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre Hilfe und würden uns freuen, wenn Sie einige Minuten Ihrer Zeit zur Durchführung der Befragung erübrigen könnten!

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. H. Geinitz  
Leitender Oberarzt

Dr. K. Fakhrian  
Assistenzarzt

Lisa Deymann  
Doktorandin

Klinikum rechts der Isar  
Anstalt des öffentlichen Rechts

Klinik und Poliklinik für  
Strahlentherapie und  
Radiologische Onkologie



Mitglied des Roman-Herzog-  
Krebszentrums (RHCC)

Univ.-Prof. Dr. M. Molls  
Direktor

Ismaninger Straße 22  
81675 München  
Tel: (089) 41 40 - 4510  
Fax: (089) 41 40 - 4882

Tumor-Therapiezentrum  
(Allgemeinambulanz,  
Tomotherapie)  
Tel: (089) 41 40 - 4510  
Fax: (089) 41 40 - 4880

Ambulanz für Stereotaktische  
Strahlentherapie, Radiochirurgie,  
Brachytherapie  
Tel: (089) 41 40 - 4509  
Fax: (089) 41 40 - 4300

Privatambulanz  
Rita Engl  
Tel: (089) 41 40 - 4501  
Fax: (089) 41 40 - 4882

Oberarzt-Sekretariat  
Hedwig Kamareck  
Tel: (089) 41 40 - 4511  
Fax: (089) 41 40 - 4587

Station 610  
Tel: (089) 41 40 - 4304  
Fax: (089) 41 40 - 4947

Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Reiner Gradinger  
(Ärztlicher Direktor, Vorsitzender)  
Dr. Philipp Ostwald  
(Kaufmännischer Direktor)  
Anette Thoke-Colberg  
(Pflegedirektorin)  
Univ.-Prof. Dr. Peter Henningsen  
(Dekan)

Bankverbindung:  
Bayer. Landesbank Girozentrale  
Kto-Nr. 20 272  
BLZ 700 500 00

BIC: BYLADEMM  
IBAN: DE82 7005 0000 0000 0202 72  
UST-IdNr. DE 129 52 3996

MST002\_110412





## Fragebogen GAD-7

Dieser Fragebogen bezieht sich auf Ihre **Ängste und Sorgen**.

Wie oft hatten Sie in den **vergangenen zwei Wochen** die folgenden Probleme?

▼ Bitte hier ankreuzen ▼

		Gar nicht	Einige Tage	mehr als die Hälfte der Tage	Fast jeden Tag
1.	Nervosität, Angst oder Gereiztheit				
2.	Nicht aufhören können, sich Sorgen zu machen				
3.	Zu viele Sorgen über verschiedene Dinge				
4.	Schwierigkeiten, sich zu entspannen				
5.	So viel Ruhelosigkeit, dass das Stillsitzen schwer fällt				
6.	Leicht verärgert oder gereizt sein				
7.	Angst haben, dass etwas Schreckliches passieren könnte				

Wenn Sie ein oder mehrere Probleme angekreuzt haben, wie sehr haben diese Probleme Ihnen Ihre Arbeit, Ihre häusliche Aktivität oder Ihren Umgang mit anderen Menschen erschwert?

gar nicht	ein bisschen	sehr	extrem

## Fragebogen PA-F-KF Progredienzangst

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen, die sich alle auf Ihre Erkrankung und mögliche **Zukunftssorgen** beziehen. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage an, was für Sie zutrifft. Sie werden sehen, dass einige Fragen nicht auf Sie zutreffen.

Wenn Sie beispielsweise keine Familie haben können Sie Fragen zur Familie eigentlich nicht beantworten. Wir bitten Sie, in diesen Fällen ein Kreuz bei "nie" zu machen.

▼ Bitte hier ankreuzen ▼

		Nie	Selten	Manchmal	Oft	Sehr oft
1.	Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst.					
2.	Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös.					
3.	Ich habe Angst vor Schmerzen.					
4.	Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir Angst.					
5.	Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung).					
6.	Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen können, beunruhigt mich.					
7.	Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte.					
8.	Ich habe Sorge, dass ich meinen Hobbies wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann.					
9.	Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung.					
10.	Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper schaden könnten.					
11.	Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte.					
12.	Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich.					

# Fragebogen EORTC QLQ-C30

GERMAN



## EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31 

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

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

### Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden



# Fragebogen EORTC QLQ-OES 18

GERMAN



## EORTC QLQ – OES18

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

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Konnten Sie feste Speisen essen?	1	2	3	4
32. Konnten Sie passierte oder weiche Speisen essen?	1	2	3	4
33. Konnten Sie Flüssigkeiten trinken?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihren Speichel zu schlucken?	1	2	3	4
35. Hatten Sie sich verschluckt?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu geniessen?	1	2	3	4
37. Hatten Sie schnell ein Vollegefühl?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Husten?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Sprechen?	1	2	3	4
44. Hatten Sie saures Aufstossen oder Sodbrennen?	1	2	3	4
45. Hatten Sie Schwierigkeiten damit, dass saure oder gallige Flüssigkeit in Ihren Mund gelangt?	1	2	3	4
46. Hatten Sie Schmerzen beim Essen?	1	2	3	4
47. Hatten Sie Brustschmerzen?	1	2	3	4
48. Hatten Sie Schmerzen in der Magengegend?	1	2	3	4