

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark)

**Prospektive Untersuchung zur Lebensqualität
und Schluckfunktion vor, während und nach
Radio(chemo)therapie bei Ösophaguskarzinom**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Franziska Eisenbrandt
geb. am: 06. Juni 1984, in Karl-Marx-Stadt

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
2. Prof. Dr. med. Karin Jordan
3. Prof. Dr. med. Oliver Kölbl

14.01.2014

17.10.2014

Referat

Zielstellung dieser Arbeit war die Untersuchung der Lebensqualität und Schluckfunktion von Patienten mit Ösophaguskarzinom unter verschiedenen Gesichtspunkten. Zum einen, wann tritt eine Verbesserung oder Verschlechterung der Schluckfunktion unter Therapie und danach ein? Inwieweit hat dies Auswirkungen auf die Lebensqualität? Zum anderen, welchen Einfluss hat die Wahl der endoskopischen Vorbehandlung und welche Unterschiede gibt es innerhalb bestimmter Untergruppen bezüglich Lebensqualität und Schluckfunktion? Die gebildeten Untergruppen bezogen sich auf das Alter, das T- und M-Stadium sowie die Strahlengesamtdosis. Dafür wurden von Dezember 2009 bis Mai 2012 31 Patienten mit therapiebedürftigem Ösophaguskarzinom, im Alter zwischen 48 und 86 Jahren in der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle rekrutiert. Davon waren 22 männliche und 9 weibliche Teilnehmer. Die Befragungen fanden jeweils vor, während der Radioonkotherapie (wöchentlich 1 mal) sowie 3 Monate nach Therapiebeendigung mittels dreier Fragebögen statt. Dafür wurde der Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30), das entsprechende Organmodul für den Ösophagus EORTC-QLQ-OES18 und der Sydney Swallow Questionnaire verwendet. Allgemeine Patientendaten wurden durch einen Erhebungsbogen erfasst. Betrachtet wurden die Zeitpunkte T1 (vor Therapiebeginn), T2 bis Tn (wöchentlich während der Therapie), T_{Ende} (Therapieende) und T_{NB} (nach 3-monatiger Nachbeobachtungszeit).

Unsere Ergebnisse ergaben, dass bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs die physische und Rollenfunktion sowie die globale Gesundheit und Lebensqualität sich besonders signifikant zum Nachbeobachtungszeitpunkt T_{NB} verbessert haben. Auch die Dysphagieskala und Essensskala zeigen (hoch-)signifikante Verbesserungen der Symptomatik besonders zu Therapieende (T_{Ende}) und 3 Monate danach (T_{NB}). Beim Vergleich Stent-Gruppe versus PEG-Gruppe klagte die Stent-Gruppe signifikant häufiger über Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Appetitlosigkeit und Mundtrockenheit. Wir konnten weiterhin zeigen, dass das T-Stadium Einfluss auf die Lebensqualität und Schluckfunktion hat. Kaum signifikante Ergebnisse gingen bei der Untersuchung der Untergruppen Alter, M-Stadium und Strahlengesamtdosis hervor.

Zusammenfassend ergab diese Arbeit, dass die Radio(chemo)therapie einen positiven Einfluss auf die globale Gesundheit und Lebensqualität sowie Schluckfunktion hat. Insbesondere zu Therapieende und 3 Monate nach Beendigung der Radioonkotherapie. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Schluckfunktion die Lebensqualität beeinflusst.

Eisenbrandt, Franziska: Prospektive Untersuchung zur Lebensqualität und Schluckfunktion vor, während und nach Radio(chemo)therapie bei Ösophaguskarzinom, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2013.

Inhaltsverzeichnis

Seite		
1	Einleitung	9
1.1	Das Ösophaguskarzinom	9
1.1.1	Epidemiologische Datenlage	10
1.1.2	Ätiopathogenese und Pathophysiologie	10
1.1.3	Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	11
1.1.4	Das Adenokarzinom des Ösophagus	11
1.1.5	Klassifikation und Diagnostik des Ösophaguskarzinoms	13
1.1.6	Therapiekonzepte	15
1.2	Schluckfunktion und Schluckstörungen	17
1.2.1	Physiologie des Schluckens – die 4 Phasen des Schluckaktes	17
1.2.2	Dysphagie und deren Evaluierung	18
1.2.3	PEG und Stenting als supportive Maßnahmen	19
1.3	Lebensqualität	20
2	Zielstellung	22
3	Material und Methodik	23
3.1	Studiendesign und Auswahl der Patienten	23
3.2	Datenerfassung und Datenschutz	23
3.3	Einschlusskriterien	24
3.4	Untersuchungsmethoden	24
3.4.1	Fragebögen	24
3.4.2	EORTC QLQ-C30 (version 3.0)	25
3.4.3	EORTC QLQ-OES18	26
3.4.4	Sydney Swallow Questionnaire	28
3.4.5	Erhebungsbogen	29
3.5	Statistische Testverfahren	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Patientencharakteristika und klinischer Verlauf	30
4.2	Betrachtung der Schluckfunktion und Lebensqualität im zeitlichen Verlauf	33
4.2.1	Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs	33

4.2.2	Ergebnisse der isolierten Betrachtung des Nachbeobachtungskollektivs	40
4.3	Ergebnisse der Betrachtung der endoskopischen Vorbehandlung	43
4.3.1	Perkutane endoskopische Gastrostomie versus endoluminales Stenting	43
4.4	Betrachtung der Untergruppen	49
4.4.1	Ergebnisse der Untergruppe „Alter“	49
4.4.2	Ergebnisse der Untergruppe „T-Stadium“	53
4.4.3	Ergebnisse der Untergruppe „M-Stadium“	60
4.4.4	Ergebnisse der Untergruppe „Gesamtdosis“	64
5	Diskussion	69
5.1	Interpretation der Ergebnisse in der Gesamtstichprobe	69
5.2	Interpretation der Ergebnisse nach endoskopischer Vorbehandlung (PEG versus Stent)	74
5.3	Interpretation der Ergebnisse nach Altersmedian, T-Stadium, M-Stadium sowie Gesamtdosis	77
5.4	Stärken und Schwächen der Arbeit	80
6	Zusammenfassung	81
7	Literaturverzeichnis	83
8	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	89
8.1	Tabellenverzeichnis	89
8.2	Abbildungsverzeichnis	90
9	Thesen	92
10	Lebenslauf	93
11	Eidesstattliche Selbstständigkeitserklärung	95
12	Danksagung	96

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AP	Appetitlosigkeit
BMIa	Body-Mass-Index zu Therapieanfang
BMIe	Body-Mass-Index zu Therapieende
Bzw.	Beziehungsweise
CA-19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinomembryonales Antigen
CF	kognitive Funktion
CH	Verschlucken
cm	Zentimeter
CO	Obstipation oder Schwierigkeiten beim Husten
CT	Computertomografie
CT(X)	Chemotherapie
CTV	klinisches Zielvolumen
D-A-C-H	Zusammenschluss der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) und der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (SVE)
DI	Diarrhö
DM	Mundtrockenheit
DY	Dyspnoe
DYS	Dysphagie
EAT	Essensskala
EF	Emotionale Funktion
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
EORTC C30 Cancer	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FA	Fatigue
FI	Finanzielle Schwierigkeiten
GD	Gesamtdosis
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
Ggf.	Gegebenenfalls
Gy	Grey
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HRQOL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
H2-Blocker	Histamin-Rezeptor-Typ-2-Blocker

kA	keine Angabe
LK	Lymphknoten
M	Mittelwert
M-Status/-Stadium	Metastasenstatus, -Stadium
M0	Metastasenstadium 0: keine Anzeichen für Fernmetastasen
M1	Metastasenstadium 1: Fernmetastasen vorhanden
Mx	keine Aussage über Fernmetastasen möglich
MeV	Megaelektronenvolt
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
N.	Nervus
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nr	Nummer
NV	Übelkeit und Erbrechen
OES18	Ösophagusorganmodul des EORTC QLQ
Ö-CA	Ösophaguskarzinom
p	p-Wert
PA	Schmerz
PAIN	Schmerzskala
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PF	Physische Funktion
PTV	Planungszielvolumen
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RF	Rollenfunktion
RFX	Refluxskala
RKI	Robert-Koch-Institut
RT(X)	Radiotherapie
R0	kein Resttumor
R1	mikroskopisch sichtbarer Resttumor
R2	makroskopisch sichtbarer Resttumor
SCC	Squamous-cell-carcinoma-Antigen
SD	Standardabweichung
SF	Soziale Funktion
SL	Schlafprobleme
SP	Schwierigkeiten beim Sprechen
SSQ	Sydney Swallow Questionnaire
SV	Schwierigkeiten den Speichel zu Schlucken
T1	Befragungszeitpunkt vor Therapiebeginn
T1 bis T7	Befragungszeitpunkte Therapiewoche 1 bis 7

TA	Probleme beim Schmecken
Tab.	Tabelle
T _{Ende}	Befragungszeitpunkt zum Therapieende
Tis	Tumor in situ
TNB	Befragungszeitpunkt 3 Monate nach Therapieende
TNM	TNM-Klassifikation (Tumorausdehnung, Lymphknotenstatus, Metastasen)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
3-D	Dreidimensional
5-FU	5-Fluoruracil

1 Einleitung

1.1 Das Ösophaguskarzinom

Das Ösophaguskarzinom stellt eine schwerwiegende und hochmaligne Krebserkrankung dar. Die 5-Jahres-Überlebensraten konnten im zeitlichen Verlauf zwar seit 1980 von kleiner 10% auf mittlerweile 20 bis 25% verbessert werden (Müller et al., 1990; Hulscher et al., 2001; Robert-Koch-Institut, 2012), trotzdem ist die Prognose weiterhin sehr schlecht. Ein Großteil der Erkrankung wird oft erst zu einem sehr späten Zeitpunkt und damit fortgeschrittenen Stadium (Stadium III bis IV) diagnostiziert (Layke et al., 2006). Die Ursachen dafür liegen unter anderem in den anatomischen Gegebenheiten der Speiseröhre, aber auch in der unspezifischen Symptomatik beziehungsweise fehlenden Frühsymptomen.

Die Speiseröhre als 25 cm langer muskulärer Strang besteht aus 4 Schichten: *Mucosa*, *Submucosa*, *Muscularis* und *Adventitia*, jedoch ohne einen serösen Überzug wie bei den restlichen sich anschließenden gastralen Organen distal des Diaphragmas. Dadurch wird eine rasche metastatische Streuung und Infiltration von Nachbarorganen begünstigt (Lin und Chang, 2010). Die häufigsten Symptome, mit denen die betroffenen Patienten sich beim Arzt vorstellen, sind besonders die Spätsymptome Dysphagie und Gewichtsverlust. Dabei werden die Schluckbeschwerden zunächst bei festen Speisen und weiter über weiche bis flüssige Speisen zunehmend, beschrieben (Lin und Chang, 2010). Besonders die Schluckproblematik wird von vielen Patienten als belastend und als die Lebensqualität einschränkend empfunden. Weitere Symptome sind Odynophagie, Heiserkeit und Stridor (Lähmung des N. laryngeus recurrens oder N. phrenicus), Husten, Brustschmerzen und Meläna (Lin und Chang, 2010).

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms stellt weiterhin eine Herausforderung dar und bedarf immer eines multidisziplinären therapeutischen Ansatzes. Es konnten jedoch besonders in den letzten Jahren durch den Einsatz kombinierter Therapiestrategien zunehmend Erfolge und Fortschritte erzielt werden (Polednak et al., 2003; Pennathur et al., 2013).

Eine immer größer werdende Bedeutung wird dem Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beigemessen. Beim Ösophaguskarzinom ist diese unter anderem assoziiert mit der Schluckfunktion und –situation, der physischen und psychischen Beeinflussung durch den Krebs und etwaigen therapiebedingten Nebenwirkungen.

Die Datenlage zur Betrachtung und Untersuchung dieser Zusammenhänge ist bislang recht gering und soll durch diese Arbeit erweitert werden.

1.1.1 Epidemiologische Datenlage

Laut „Krebs in Deutschland“ des Robert-Koch-Instituts, Stand 2012, erkrankten im Jahr 2008 rund 4800 Männer und 1380 Frauen an einem Ösophaguskarzinom. Insgesamt rund 3655 Männer und 1135 Frauen verstarben an dieser Erkrankung. In Deutschland verursachen Tumoren der Speiseröhre ca. 3% aller Todesfälle bei Männern und ca. 1% der Krebssterbefälle bei Frauen (Robert-Koch-Institut, 2012). Die meisten Patienten befinden sich zum Diagnosezeitpunkt im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt (Lin und Chang, 2010). Männer erkranken zudem vier- bis fünfmal häufiger als Frauen. Vermutet wird ein geschlechtsabhängig häufigerer Konsum von Alkohol und Tabak (Robert-Koch-Institut, 2012).

Der Anteil von Plattenepithlkarzinomen liegt bei 50 bis 60 %, gefolgt von 25 bis 30% Adenokarzinomen. Dabei wurde besonders in den letzten Jahren eine steigende Zahl an Neuerkrankungen bei den Adenokarzinomen festgestellt (Lin und Chang, 2010; Lundell, 2010; Pennathur et al. 2013).

Tab. 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C15 (Robert-Koch-Institut „Krebs in Deutschland“ 2012)

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	4860	1330	4800	1380	5300	1400
rohe Erkrankungsrate ¹	12,1	3,2	11,9	3,3	13,2	3,5
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	9,3	2,0	9,0	2,1	9,1	2,2
mittleres Erkrankungsalter ³	67	69	67	69		
Sterbefälle	3725	1120	3655	1135		
rohe Sterberate ¹	9,3	2,7	9,1	2,7		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	7,0	1,6	6,8	1,6		
5-Jahres-Prävalenz	6200	1700	6300	1800	6700	1900
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008)*			14 (8-21)	17 (7-27)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007 - 2008)*			16 (10-24)	20 (8-30)		

¹ je 100 000 Personen; ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung; ³ Median; * in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

1.1.2 Ätiopathogenese und Pathophysiologie

Ursachen für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms beruhen auf einer multifaktoriellen Genese. Neben den weiter unten im Text aufgeführten verschiedenen ätiopathogenetischen Aspekten spielen auch genetische Faktoren bei der Entstehung eines Ösophaguskarzinoms eine Rolle, welche eine gewisse Prädisposition detektieren können (Xing et al., 2003;

Hiyama et al., 2007). Eine wichtige Rolle in der Karzinogenese spielt das Tumorsuppressor-Gen p53 (TP53), welches durch DNA-Zerstörung, Hypoxie und Onkogene aktiviert wird. Eine Deaktivierung des TP53 ist eine häufige genetische Veränderung innerhalb von Tumoren, unter anderem auch des Plattenepithel- und Adenokarzinoms der Speiseröhre (Lambert und Hainaut, 2007a). Des Weiteren konnte bei beiden Tumorentitäten, jedoch häufiger beim (gastro-)ösophagealen Adenokarzinom, der angiogenesefördernde Wachstumsfaktor VEGF (*Vascular Endothelial Growth factor*) nachgewiesen werden (Peters und Fitzgerald, 2007). Die Cyclooxygenase 2 (COX-2) mit antiapoptotischen Mechanismen wird in 70 bis 80% der (gastro-)ösophagealen Adenokarzinome exprimiert (Lambert und Hainaut, 2007b). Weiterhin wird angenommen, dass COX-2 die Tumorangiogenese durch Induktion von VEGF fördert (Peters und Fitzgerald, 2007).

95% aller ösophagealen Tumoren werden durch Plattenepithel – und Adenokarzinome gebildet. Die verbleibenden 5% von nichtepithelialen Tumoren, wie zum Beispiel Metastasen, Lymphome oder Sarkome kommen relativ selten vor (Layke und Lopez, 2006).

1.1.3 Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Die zwei am häufigsten im Zusammenhang mit dem Plattenepithelkarzinom genannten und gesicherten ätiopathogenetischen Faktoren sind das Zigarettenrauchen und regelmäßiger Alkoholkonsum (Layke und Lopez, 2006; Umar und Fleischer, 2008). Vor allem die Kombination beider Faktoren steigert das Risiko für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Pennathur et al., 2013). Laut einer Studie von Pandeya et al. erhöht der Konsum von Alkohol über die empfohlene Tagesmenge (D-A-CH-Referenzwerte: 10g/Tag Alkohol für gesunde Frauen und 20g/Tag Alkohol für gesunde Männer) signifikant das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Gleichzeitiges Zigarettenrauchen verstärkte diesen Effekt noch weiter (Pandeya et al., 2009).

Weitere wichtige Ursachen sind ein geringer sozioökonomischer Status, eine schlechte Oralhygiene sowie eine schlecht bilanzierte Ernährung (Pennathur et al., 2013). Bei einer Fall-Kontroll-Studie von Navarro et al. konnte nachgewiesen werden, dass eine fleisch- und nitritreiche Ernährung sowie eine obst- und gemüsearme Ernährung das Risiko für die Ausbildung eines Ösophaguskarzinoms erhöhen kann (Navarro et al., 2011).

Plattenepithelkarzinome kommen außerdem vermehrt bei der afroamerikanischen Bevölkerung und häufiger bei Männern als bei Frauen vor (Layke und Lopez, 2006)

1.1.4 Das Adenokarzinom des Ösophagus

Die Ätiopathogenese für die Entstehung eines Adenokarzinoms unterscheidet sich in gewissen Punkten vom Plattenepithelkarzinom. Belegt ist der Zusammenhang zwischen der Ausbildung eines adenomatösen Karzinoms des Ösophagus und dem Barrett-Ösophagus, hervorgerufen durch eine langjährige gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) (Pisegna et al., 2004; Wong und Fitzgerald, 2005). In den westlichen Industriestaaten ist Adipositas eine der maßgeblichsten Ursachen für gastroösophagealen Reflux. Dies wiederum erhöht das

Risiko für eine gastroösophageale Refluxkrankheit und somit auch die Entstehung eines Barrett-Ösophagus, welcher eine obligate Präkanzerose für ein Adenokarzinom darstellt (McCann, 2001; Freeman, 2004). Prinzipiell wird immer mehr ein Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und allgemeiner Kanzerogenese untersucht und bestätigt (Calle et al, 2003). Auch Diabetes Typ II und weitere Faktoren des metabolischen Syndroms werden diskutiert (Ryan 2011). In einer Studie von Ryan et al. wurde berichtet, dass das untersuchte Patientenkollektiv mit einem Barrett-Ösophagus in 46% der Fälle unter einem metabolischen Syndrom und in 78 % der Fälle unter Fettleibigkeit litten (Ryan et al., 2008). Man vermutet, dass Menschen, die unter einem metabolischen Syndrom leiden, im Zusammenspiel mit dadurch induzierten proinflammatorischen Prozessen, häufiger an einem Barrett-Ösophagus erkranken, wodurch das Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms zunimmt (Ryan et al., 2008). Weitere Risikofaktoren sind unter anderem Sklerodermie, myotomitherapierte Achalasie und das Zollinger-Ellison-Syndrom. Jeder dieser Faktoren ist mit einer Refluxösophagitis und ihren Folgen assoziiert (Layke und Lopez, 2006). Ähnlich wie bei der Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus stellt mittlerweile auch für das Adenokarzinom das langjährige Zigarettenrauchen, eine fleisch- und nitritreiche sowie obst- und gemüsearme Ernährung eine potentielle Ursache dar (Lagergren et al. 1999; Lagergren et al., 2000; Reid et al., 2010).

Außerdem gibt es die Annahme, dass das Risiko durch eine *Helicobacter-pylori*-Infektion vermindert werden kann. Es wird vermutet, dass die CagA-positiven Erregerstämme, welche die Mehrheit der *Helicobacter-pylori*-Stämme ausmachen, eine protektive Wirkung bezüglich der Ausbildung eines Adenokarzinoms des Ösophagus haben. Daraus schlussfolgernd soll der zunehmende Rückgang von *Helicobacter-pylori*-Infektionen durch geeignete Therapieverfahren, neben der zunehmenden Fettleibigkeit und ihren Folgen, mit eine Ursache für das gehäufte Vorkommen dieses (gastro-)ösophagealen Tumors darstellen (Islami und Kamangar, 2008).

Eine familiäre Prädisposition wird diskutiert. Man vermutet jedoch, dass hier der Zusammenhang vor allem auf gemeinsame lebensstilähnliche Risiken zurückzuführen ist. Ob Humane Papillomaviren einen möglichen ätiopathogenetischen Einfluss haben, ist bei derzeitigem Stand noch unsicher (Robert-Koch-Institut, 2012).

Tabelle 2 stellt die wesentlichen Risikofaktoren für die Ausbildung eines Plattenepithelkarzinoms und eines Adenokarzinoms des Ösophagus gegenüber.

Tab. 2: Gegenüberstellung der Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms und Adenokarzinoms des Ösophagus

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Adenokarzinom des Ösophagus
Regelmäßiger Alkoholkonsum über die empfohlene Menge	Barret-Ösophagus
Rauchen	GERD
Stärkehaltige, fleisch- und nitritreiche sowie obst- und gemüsearme ernährung	Adipositas
Achalasie	Männliches Geschlecht
Männliches Geschlecht	Hiatushernien
Schlechte Oralhygiene	Medikamente, welche den UÖS relaxieren
Niedriger sozioökonomischer Status	Alter 50 bis 60 Jahre
Thorakale Radiotherapie in der Vergangenheit	Thorakale Radiotherapie in der Vergangenheit
Alter 60 bis 70 Jahre	fleisch- und nitritreiche sowie obst- und gemüsearme Ernährung

1.1.5 Klassifikation und Diagnostik des Ösophaguskarzinoms

Die Tumorklassifikation des Ösophaguskarzinoms erfolgt nach der Histologie (meist Platten- oder Adenokarzinome), nach Lokalisation (Plattenepithelkarzinome im gesamten Ösophagus, Adenokarzinome vor allem im distalen Ösophagus und gastroösophagealen Übergang), nach Metastasierung und Tumorausdehnung. Die Einteilung kann mittels des TNM-Schemas oder der UICC-Klassifikation (*Union Internationale Contre le Cancer*) vorgenommen werden. Zuvor durchgeführte Staging-Untersuchungen umfassen das gesamte Spektrum von der Anamnese und körperlichen Untersuchung, insbesondere des Thorax sowie den supra- und zervikalen Lymphknoten, über Endoskopie mit Zungenbiopsie und Endosonografie, ggf. Röntgen-Breischluck, CT-Thorax/CT-Abdomen, Bronchoskopie bei zervikalen Tumorlokalisationen, Skelettszintigrafie zum Ausschluss ossärer Metastasen, PET/PET-CT zum Ausschluss eines regionären Lymphknotenbefall sowie die Bestimmung potentieller Tumormarker (*Squamous-cell-carcinoma-Antigen*, SCC bei Plattenepithelkarzinomen sowie *Carcinoembryonales Antigen*, CEA oder *Carbohydrate-Antigen 19-9*, CA-19-9 bei Adenokarzinom). Danach erfolgt die Entwicklung einer stadienadaptierten Therapie durch ein multidisziplinäres Kompetenzteam. Schmiedberger et al. erwähnen in ihrer Übersichtsarbeit, dass auch eine HNO-ärztliche Untersuchung erfolgen sollte, da Karzinome der Speiseröhre häufig mit weiteren nasopharyngealen Tumoren assoziiert sein können (Schmidberger et al., 2009, S. 319).

Tab. 3: *TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (2010, 7. Auflage)*

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Nichtinvasives Karzinom
T1	Tumor begrenzt auf <i>Lamina propria</i> T1a und <i>Submukosa</i> T1b
T2	Tumor infiltriert <i>Muscularis propria</i>
T3	Tumor infiltriert <i>Adventitia</i>
T4	Tumor breitet sich auf extraösophageale Strukturen aus: T4a: Pleura, Perikard oder Zwerchfell T4b: Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N0	Keine lokoregionären Lymphknoten
N1	Befall lokoregionärer* Lymphknoten N1: 1 bis 2 LK N2: 3 bis 6 LK N3: ≥ 7 LK
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

* eingeschlossen sind die LK des lymphatischen Abflussgebietes, einschließlich der zölikalen und paraösophagealen LK, nicht die supraclaviculäre LK

Tab. 4: *Subklassifizierung des T1-Stadiums (2010, 7. Auflage)*

T1m	T1 beschränkt auf die <i>Mukosa</i>
T1sm	T1 infiltriert die <i>Submukosa</i>
T1sm1	T1sm im oberflächlichen Drittel der <i>Submukosa</i>
T1sm2	T1sm im mittleren Teil der <i>Submukosa</i>
T1sm3	T1sm im tiefen Teil der <i>Submukosa</i>

Tab. 5: UICC-Stadien Ösophaguskarzinom (2010, 7. Auflage)

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1– T2	N1	M0
IIIA	T1– T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N1 – N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.6 Therapiekonzepte

Das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom wurde im Kapitel 1.1.3. schon kurz beschrieben. Nachdem entsprechende Stagingmaßnahmen vorgenommen und der Tumor klassifiziert werden konnte, erfolgt eine umfangreiche, patientenorientierte und interdisziplinäre Therapiekonzeptionierung bezüglich der Möglichkeiten des Krebsmanagements (chirurgische Intervention und/oder Radiotherapie und/oder Chemotherapie) (Lin und Chang, 2010). Die chirurgische Resektion und Lymphknotendissektion kommt vornehmlich bei kurativen Behandlungskonzepten zum Einsatz. Eine zunehmende Bedeutung erreicht sie jedoch auch in der palliativen Therapie zur Beseitigung der Lumeneinengung und Erleichterung von obstruktiven Symptomen, wie Dysphagie und dysphagieassoziierten Problemen (Lin und Chang, 2010). Weitere Therapiemöglichkeiten umfassen das Spektrum der neoadjuvanten Chemoradiotherapie plus operatives Vorgehen, der definitiven Chemoradiotherapie bei Irresektabilität sowie Chemotherapie und Radiotherapie allein. Supportive Maßnahmen stellen die Möglichkeiten des Stenting zur Passagewiederherstellung und/oder die Anlage einer Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie (PEG) dar. Diese kommen besonders bei palliativen Therapieabsichten, bei denen die Aspekte der Beschwerdelinderung und längstmögliche Erhaltung der subjektiven Lebensqualität im Vordergrund stehen, zum Einsatz. Abbildung 1 gibt einen Überblick zu den Therapieempfehlungen der NCCN für das Ösophaguskarzinom wieder.

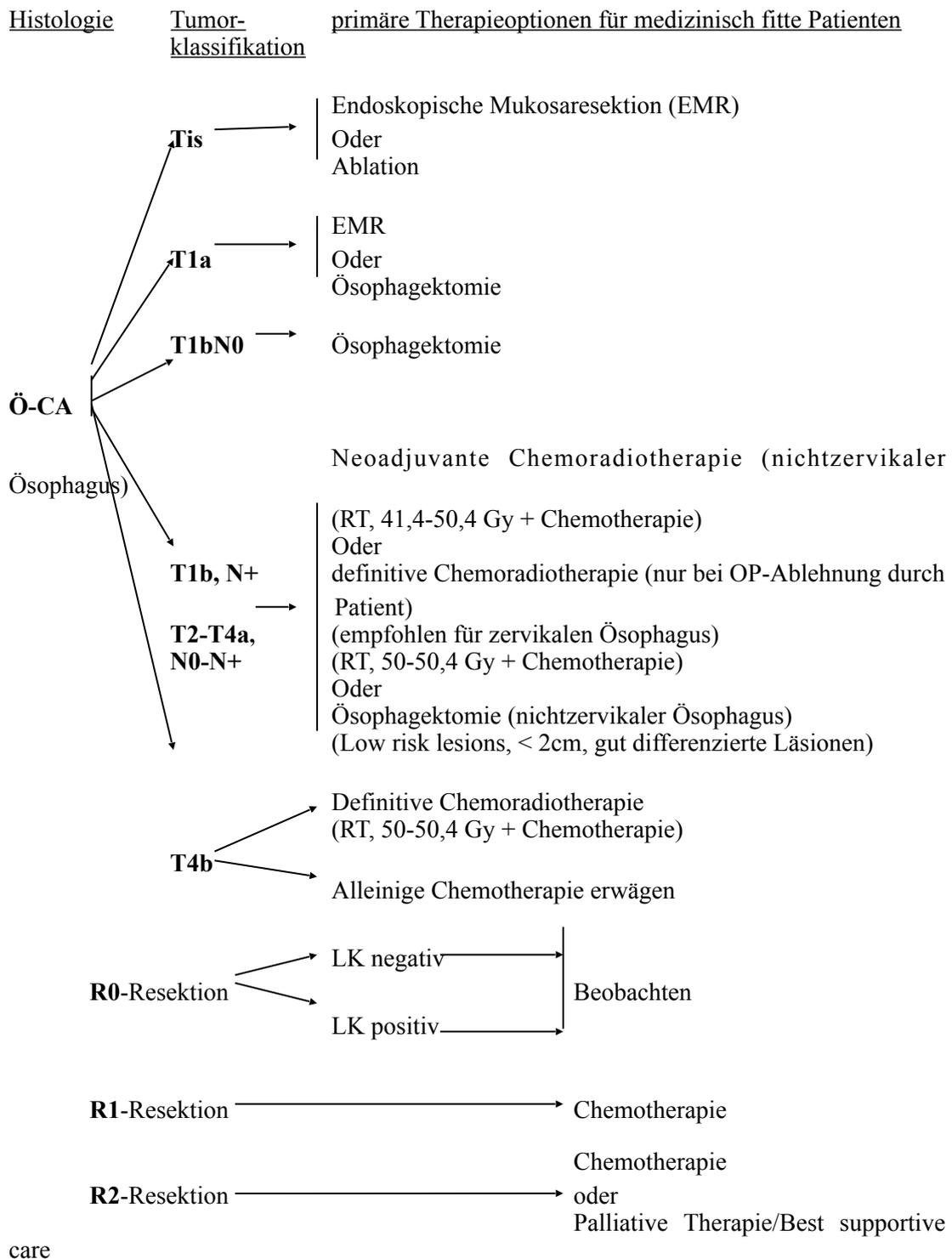


Abb. 1: Therapieempfehlungen der NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2.2013)

Ungefähr 40% der ösophagealen Tumoren sind operabel. Die Resektion wird häufig en bloc mit paraösophagealer Lymphknotendissektion durchgeführt. Bei den eher proximal lokalisierten Plattenepithelkarzinomen folgt oft eine definitive Radiochemotherapie, hingegen man bei den distal gelegenen Adenokarzinomen präoperativ chemo- und/oder radiotherapiert (Lohr, 2007, S. 71). In ihrer Übersichtsarbeit beschreiben Schmiedberger und Kollegen, dass bei Irresektabilität und palliativem Ansatz die Radiochemotherapie im

Vordergrund steht. Dabei richtet sich die applizierte Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung nach dem Allgemeinzustand des Patienten, dem M-Status, der allgemeinen Prognose und der vorherrschenden Beschwerdesymptomatik. Davon abhängig können 30 bis 60 Gy Gesamtdosis appliziert werden (Schmidberger et al., 2009, S. 328). Mittels leistungsfähiger 3-D-Planungssysteme wird eine primäre Bestrahlungsplanung durchgeführt. Zur Simulation stellt man den Ösophagus mit Kontrastmittel dar. Die Bestrahlung erfolgt in den überwiegenden Fällen in Rückenlage. Um eine stabile Kopf- und Armlagerung zu gewährleisten, werden entsprechende Immobilisationshilfen verwendet. Bei der Planung des Zielvolumens (PTV) muss die Atemverschieblichkeit der Speiseröhre beachtet werden. Die Applikation erfolgt mittels eines Linearbeschleunigers über Mehrfeldertechnik perkutan mit ultraharten Röntgenstrahlen (6-21 MeV) (Zimmermann et al., 2006, S. 11). Der Tumor wird mit einem kranio-kaudalen Sicherheitsabstand von 5 bis 6 cm fraktioniert zu 5 x 1,8-2,0 Gy/Woche bis zu einem Zielvolumen (CTV) von 45,0 bis maximal 50,4 Gy bestrahlt. Die Boostbehandlung erfolgt mittels eines 1,5 bis 2 cm umfassenden Sicherheitsabstandes mit anschließender Dosiserhöhung auf 54 bis maximal 60 Gy (Zimmermann et al., 2006, S. 11). Bei Tumoren, welche sich im zervikalen Ösophagusdrittel befinden, werden neben der erweiterten Tumorregion die zervikalen Lymphabflüsse bis 50 Gy bestrahlt. Bei Tumoren des distalen Drittels umfasst das PTV die zöliakalen Lymphnoten und die Lymphknoten entlang der kleinen Kurvatur des Magens (Schmidberger et al., 2009, S. 327).

Für die Bestrahlung des Ösophaguskarzinoms typische Risikoorgane sind das Rückenmark, die Lungen, der Herzbeutel, das Myokard, der Armplexus und der Ösophagus selbst (Schmidberger et al., 2009, S. 331). Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie äußern sich besonders durch eine radiogene Ösophagitis mit Gewichtsverlust. In einigen Fällen kann die Anlage einer PEG sinnvoll sein. Ansonsten erfolgt die Ösophagistherapie symptomatisch mittels Lokalanästhetika, Antazida, H₂-Blockern oder Protonenpumpeninhibitoren. Motilitätsstörungen können eine weitere frühe Nebenwirkung darstellen. Typische Spätfolgen sind Stenosierung und Ulzerbildung. Hierbei sollte zunächst ein Tumorrezidiv ausgeschlossen werden. Eine radiogen bedingte Stenose wird durch eine Dilatationstherapie behandelt (Schmidberger et al., 2009, S. 337).

1.2 Schluckfunktion und Schluckstörungen

1.2.1 Physiologie des Schluckens – die 4 Phasen des Schluckaktes

Der Schluckakt folgt einem Ablauf reflektorisch gesteuerter Vorgänge, bei dem die Schlundschleimhaut durch Nahrungsaufnahme gereizt wird und dieser Reiz nerval über den N. glossopharyngeus und N. trigeminus zum Schluckzentrum in der Medulla oblongata geleitet wird. Von da aus schließt sich reflektorisch ein koordinierter Schluckvorgang, ausgelöst über den N. vagus und N. glossopharyngeus, an. Der Schluckakt verläuft in 4 Phasen. Die *orale Vorbereitungsphase* beschreibt die erste Phase, in welcher die Nahrung im

Mund zerkaut, eingespeichelt und in einen schluckbaren Bolus portioniert wird. Nach Positionierung des Nahrungsbolus auf der Zunge beginnt die Phase zwei, die *orale Transportphase*. Durch wellenartige Bewegungen der Zunge gegen den Gaumen wird die Nahrung in den Pharynx weitergeleitet. Auf Höhe der Gaumenbögen wird ein Schluckreflex ausgelöst, von da an ist der Schluckakt nicht mehr willkürlich steuerbar. In der nun folgenden dritten Phase, der *pharyngealen Phase*, erfolgt der Schluckvorgang unwillkürlich, ausgelöst durch Rezeptoren der Gaumenschleimhaut. Die Abdichtung der oberen Luftwege wird durch Kontraktion der Mundbodenmuskulatur und Hochziehen des Zungenbeins durch den *M. stylohyoideus*, ermöglicht. Dadurch wird der Larynx nach vorne oben gezogen und die Epiglottis kann sich auf den Kehlkopfeingang (Aditus laryngis) legen und diesen verschließen. Des Weiteren dichtet das Gaumensegel während des Schluckens den Mund vom Nasenraum ab. Nun kann die Nahrung durch Öffnung des oberen Ösophagussphinkters in den Ösophagus abgegeben werden. In der finalen Phase, der *ösophagealen Phase*, wird durch unwillkürliche peristaltische Bewegungen des Ösophagus die Nahrung von oral nach aboral in Richtung Magen transportiert (Medizinische Universität Frankfurt, 2006; Hotzenköcherle, 2012).

Aus diesem komplexen Zusammenspiel erkennt man die Bedeutsamkeit eines funktionstüchtigen Schluckablaufes. Eine gestörte Schluckfunktion resultiert in einer gestörten Nahrungsaufnahme und dies wiederum in einer Einschränkung von Lebensqualität und autonomer Versorgung.

Inwieweit die Dysphagie und dysphagieassoziierte Probleme die Lebensqualität beeinflussen, soll ein Schwerpunkt dieser Arbeit sein.

1.2.2. Dysphagie und deren Evaluierung

Mit Dysphagie beschreibt man die Störung des Schluckvorgangs und der Schluckfunktion. Sie tritt auf, wenn eine der am Schluckakt beteiligten Strukturen in ihrer Funktion beziehungsweise deren Zusammenwirken beeinträchtigt ist. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Im Falle des Ösophaguskarzinomes zählt die Dysphagie, hervorgerufen durch eine zunehmende Lumeneinengung der Speiseröhre und der daraus resultierenden Passagebehinderung für zunächst feste, später auch weiche und flüssige Nahrung, neben dem tumorbedingten immensen Gewichtsverlust, zu den Kardinalsymptomen. Dies kann einerseits mit einem Druck- und Engegefühl einhergehen. In einigen Fällen berichten Patienten auch über eine Odynophagie. Der Schweregrad der Schluckstörung und die Funktionseinschränkung bei der Nahrungsaufnahme haben maßgeblich einen Einfluss auf die Lebensqualität. Eine Evaluierung dieses Zusammenhanges versucht man durch geeignete Fragebögen, wie zum Beispiel den EORTC-QLQ-OES18-Fragebogen oder den Sydney Swallow Questionnaire vorzunehmen. Beide Fragebögen werden im Kapitel 3 noch einmal ausführlich vorgestellt und besprochen.

Bei dem EORTC-QLQ-OES18-Fragebogen handelt es sich um einen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsfragebogen (*HRQOL, Health-related Quality of Life*). Er stellt das

Organmodul zum EORTC-QLQ-C30 dar. Bergquist et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass die Ergebnisse der HRQOL-Messwerte eine valide und reliable Vorhersage bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit unheilbarer Tumorekrankung des Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs darstellen (Bergquist et al., 2008).

Der Sydney Swallow Questionnaire ist ein Mittel zur Evaluierung der Schluckbeeinträchtigung (Dwivedi et al., 2010). Ursprünglich entwickelt, um Schluckstörungen und Funktionsbeeinträchtigungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu eruieren, wurde er in dieser Arbeit auch zur Einschätzung von Schluckstörungen bei Ösophaguskarzinom verwendet.

Durch Einsatz dieser beiden Fragebögen zur Eruierung von Dysphagie und dysphagieassoziierten Symptomen und Problemen in Kombination mit dem gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsfragebogen QLQ-C30 soll in dieser Arbeit unter anderem ein möglicher Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Schluckfunktion bei (gastro-)ösophagealen Tumoren untersucht werden. Die Annahme, dass die Lebensqualität maßgeblich von der Schluckfunktion und -situation mitbestimmt wird, stellt eine zentrale Frage und einen Untersuchungsschwerpunkt dieser Arbeit dar. In einigen Studien wurde dieser Zusammenhang schon bestätigt (Xinopoulos et al., 2005; Maroju et al., 2006; Madhusudhan et al., 2009; Eroglu et al., 2010; Diamantis et al., 2011).

Es gibt jedoch bisher keine eindeutige Aussage zu Auftreten, Verschlechterung beziehungsweise Verbesserung der Symptomatik in Korrelation mit der Lebensqualität unter Beachtung des zeitlichen Verlaufes der Therapie und Nachbeobachtung bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom.

1.2.3 PEG und Stenting als supportive Maßnahmen

Das Ösophaguskarzinom hat aufgrund der erst spät einsetzenden Symptomatik, aber frühen Infiltration von Nachbarorganen und Metastasierung eine schlechte Überlebensprognose. Daraus ergibt sich vor allem im therapeutischen Ansatz ein vermehrter Fokus auf palliative und supportive Maßnahmen zur längstmöglichen Aufrechterhaltung der patientenezogenen Lebensqualität. Darunter fällt, insbesondere beim Ösophaguskarzinom, die Behandlung der Dysphagie- und Obstruktionssymptomatik sowie die Therapie des obstruktionsbedingten Gewichtsverlustes und der Malnutrition. Es ergeben sich dabei vor allem die Möglichkeiten des endoluminalen Stentings oder der Anlage einer Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie. Der Einsatz eines meistens selbstexpandierenden Metallstents ermöglicht dem Patienten nicht nur eine ausreichende Nahrungszufuhr, sondern in gewisser Weise auch eine Autonomie bei der Nahrungsaufnahme. Zurückzuführen ist dies auf die sehr rasche Verminderung der Dysphagie nach Stentimplantation. Eine Verbesserung der Schlucksymptomatik wurde in einigen Studien bei 83 bis 100 % der Patienten nachgewiesen (Lee, 2001; Siersema et al., 2003). Schon in früheren Studien konnte allgemein gezeigt werden, dass, um eine adäquate und ausgewogene Ernährung zu erreichen, die enterale Nahrungszufuhr der parenteralen vorzuziehen ist (Anderson et al., 1992).

1.3 Lebensqualität

Es war lange Zeit schwierig die Begrifflichkeit der Lebensqualität einheitlich und allumfassend zu definieren. Die World Health Organization (WHO) formulierte 1997 folgende Definition:

Demnach ist Lebensqualität „[...] die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt.“ (WHO, 1997).

Es handelt sich somit bei Lebensqualität um ein komplexes und mehrdimensionales Gebilde sowie um subjektiv wahrgenommenes Wohlbefinden, basierend auf physischen, psychischen, sozialen und ökologischen Faktoren. Sie erlangt zunehmende Bedeutung und wird immer häufiger auch als Bewertungskriterium für den Therapieerfolg bzw. –verlauf herangezogen. Fang et al. (2003) beschrieben zum Beispiel in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen Quality-of-Life-Scores mit der Überlebenszeit (Fang et al., 2003).

Neben der Verlängerung der Überlebenszeit ist die Verbesserung der Lebensqualität eines der wichtigsten Behandlungsziele für Krebspatienten von Therapiebeginn bis zum Behandlungsende (Küchler et al., 2009). Die Evaluierung der Lebensqualität wird von den meisten Patienten als positiv bewertet, da sie sich in dem Moment auch in ihrer Ganzheit wahrgenommen fühlen, mit individuellen Bedürfnissen, unterschiedlichen Ausgangs- und Lebenssituationen sowie verschiedenen Erwartungen. Ebenso sollte bedacht werden, dass Lebensqualität für Kranke etwas anderes bedeutet als für Gesunde. Neben der körperlichen Funktionseinschränkung ruft Krebs Angstgefühle, Depression und viele andere, komplexe psychologische Probleme hervor (Stürmer et al., 2006). Die Prognose kann durch diese individuell unterschiedlich ausgeprägten Probleme negativ beeinflusst werden. Zusätzlich zur konventionellen Therapie des sich vordergründig körperlich äußernden Tumors, sollte auch Wert auf eine psychologische Begleitung und Behandlung gelegt werden. Eine Verbesserung der mentalen und psychischen Gesundheit kann maßgeblich auch das klinische Outcome positiv beeinflussen (Pirl et al., 2012). Somit hält die Lebensqualitäts- und Gesundheitsbezogene Evaluierung von Patienten mit Krebsleiden immer mehr Einzug in den klinischen Alltag und wird mehr und mehr Gegenstand wissenschaftlicher Auseinandersetzung.

Zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität stehen heute valide und reliable Methoden zur Verfügung. Die hauptsächlich verwendeten Fragebögen sind der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen (Aaronson et al., 1993), SF36 (Short Form 36) sowie der FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy).

Die Studienlage zur Lebensqualität vor, während und nach Radio(chemo)therapie beim Ösophaguskarzinom ist bisher noch sehr rar. Es gibt Lebensqualitätsstudien, welche die

Auswirkung von endoluminalen Stents versus Brachytherapie oder Stenting versus Chemotherapie oder Stenting allein im gegenseitigen Vergleich, bezogen auf Auswirkungen auf die Lebensqualität, betrachten (Homs et al., 2004; Avery et al., 2007; Madhusudhan et al., 2009; Djarv et al., 2010; Diamantis et al., 2011).

Die Datenlage zur Veränderung von Lebensqualität und Schluckfunktion bei Speiseröhrenkrebs im zeitlichen Verlauf ist bis dato sehr gering. Auch über die vergleichende Auseinandersetzung endoskopischer Vorbehandlungen (Stent versus PEG) wurde bisher sehr wenig bis gar nichts berichtet. Dies gilt auch für den Vergleich der therapieabhängigen Veränderung von Lebensqualität und Schluckfunktion innerhalb verschiedener Untergruppen (Alter, T- und M-Stadium, Gesamtdosis). Er wurde in dieser Art so noch nicht durchgeführt.

2 Zielstellung

Bei Patienten mit Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs sind sowohl in der kurativen als auch in der palliativen Situation der Erhalt beziehungsweise bei tumorbedingter Passagebehinderung die Wiederherstellung der Schluckfunktion ein wichtiges Therapieziel. Während einer Strahlentherapie kann häufig eine Rückbildung des Tumors beobachtet werden, jedoch tritt nicht selten gleichzeitig eine Beeinträchtigung der Schluckfunktion durch eine radiogene Ösophagitis auf, wodurch sowohl die Nahrungsaufnahme als auch das Körpergewicht sich verringern und die Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigt werden kann. Das wiederum hat ein schlechteres therapeutisches Outcome zur Folge. Viele Patienten weisen bereits vor Diagnosestellung und Therapiebeginn eine deutliche Gewichtsreduktion auf. Darauf Bezug nehmend soll mit der vorliegenden Arbeit die Schluckfunktion und Lebensqualität im Therapieverlauf untersucht werden. Das heißt, zu welchem Therapiezeitpunkt kann eine Verschlechterung beziehungsweise Verbesserung der Schluckfunktion beobachtet werden? Inwieweit hat dies Auswirkungen auf die Lebensqualität?

Des Weiteren weisen viele Patienten bereits vor Diagnosestellung und Therapiebeginn, bedingt durch zunehmende tumorbedingte Dysphagie und Krankheitsprogredienz, eine deutliche Gewichtsreduktion auf, was eine endoskopische Vorbehandlung als nutritive Supportivmaßnahme zur Radio(chemo)therapie nötig macht. Typischerweise werden folgende Patienten zur Strahlentherapie vorgestellt:

- nach Anlage eines Stents (Metall-, biodegradierbarer Stent)
- nach Anlage einer PEG
- ohne stattgehabten endoskopischen Eingriff

Resultierend ergibt sich eine weitere Ziel- und Fragestellung dieser prospektiven Befragungsstudie:

Welche endoskopische Vorbehandlung gewährleistet eine optimale Lebensqualität, Schluckfunktion sowie Nahrungsaufnahme: Stent oder PEG?

Durch Bildung weiterer Untergruppen, orientierend am Altersmedian, der Gesamtstrahlendosis sowie dem M- und T-Stadium wurden ergänzende mögliche Faktoren, welche Einfluss auf die Schluckfunktion und die Lebensqualität haben könnten, betrachtet. Hierbei soll geklärt werden, ob es innerhalb der gebildeten Untergruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Lebensqualität und Schluckfunktion gibt.

Tabelle 6 fasst die wesentlichen Kernfragen dieser prospektiven Befragungsstudie noch einmal zusammen.

Tab. 6: Zusammenfassung der Fragestellungen

Fragestellungen
1. Zu welchem Therapiezeitpunkt kann eine Verschlechterung bzw. Verbesserung der Schluckfunktion beobachtet werden?
2. Inwieweit hat dies Auswirkungen auf die Lebensqualität?
3. Welche endoskopische Vorbehandlung gewährleistet eine optimale Lebensqualität, Schluckfunktion sowie Nahrungsaufnahme: Stent oder PEG?
4. Gibt es innerhalb der gebildeten Untergruppen, welche sich am Alter, dem T- und M-Stadium sowie der Strahlengesamtdosis orientieren, signifikante Unterschiede bezüglich Lebensqualität und Schluckfunktion?

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Auswahl der Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels einer prospektiven Befragungsstudie zur Lebensqualität und Schluckfunktion vor, während und nach Radio(chemo)therapie des Ösophaguskarzinoms 31 Patienten mit Ösophaguskarzinom rekrutiert. Ausgewertet wurden die Daten und Fragebögen von Patienten, die sich aufgrund eines behandlungsbedürftigen Ösophaguskarzinoms in besagtem Befragungszeitraum in radioonkologischer Betreuung in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg befanden. In die Befragung und Datenerhebung eingeschlossen wurden alle Patienten der beteiligten Klinik, bei denen ein Ösophaguskarzinom entsprechend der Einschlusskriterien vorlag. Patienten, die nicht ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gaben, wurden ausgeschlossen.

3.2 Datenerfassung und Datenschutz

Die Patientenbefragung fand mittels dreier Fragebögen statt, dem EORTC-QLQ-C30 (version3.0), bestehend aus 30 Fragen, dem EORTC-QLQ-OES18, bestehend aus 18 Fragen und dem Sydney Swallow Questionnaire, welcher sich aus 17 Fragen zusammensetzt. Die Befragungen fanden vor Radiotherapiebeginn (1. Befragung = T1), wöchentlich während der

Therapie (2. bis n Befragung = T2 bis Tn), zum Therapieende (T_{Ende}) und 3 Monate nach Abschluss der Therapie (= T_{NB}) statt. Des Weiteren wurde zu jedem Patienten anhand der Patientenakte ein Erhebungsbogen zu patientenspezifischen Daten angelegt.

Vor Beginn der Befragung und Datenerhebung erhielten die Teilnehmer eine Patienteninformation. Es erfolgte ein ausführliches Aufklärungsgespräch und das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme wurde eingeholt.

Alle erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form gespeichert und bearbeitet. Die allgemeinen Richtlinien des Datenschutzes wurden eingehalten.

Die zuständige Ethikkommission hatte nach Vorlage des Studienprotokolls ein positives Votum im Dezember 2009 erteilt.

3.3 Einschlusskriterien

In die prospektive Befragungsstudie eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im oben genannten Referenzzeitraum wegen eines Ösophaguskarzinoms in radioonkologischer Behandlung befanden. Die Befragten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und ihr schriftliches Einverständnis zur Befragung und Datenerhebung gegeben haben.

3.4 Untersuchungsmethoden

Die Erhebung der Daten wurde mittels dreier standardisierter Fragebögen und eines im Vorfeld entwickelten Erhebungsbogens vorgenommen.

3.4.1 Fragebögen

Bei den in dieser Arbeit zur Datenerhebung verwendeten Fragebögen handelt es sich um den EORTC-QLQ-C-30-, den EORTC-QLQ-OES18-Fragebogen und den Sydney Swallow Questionnaire. Alle drei erfüllen die Voraussetzungen und Gütekriterien, wie Objektivität, Reliabilität sowie Validität, eines standardisierten Fragebogens (Aaronson et al., 1993; Blazeby et al., 2003; Dwivedi et al., 2010).

Die Gruppe der EORTC-QLQ-Fragebögen wurde von der Quality of Life Group der Europäischen Organisation für die Erforschung und Behandlung von Tumorleiden, kurz EORTC (European Organization on Research and Treatment of Cancer) entwickelt. Dadurch sollte eine ganzheitliche, modulare Betrachtungsweise zur Evaluierung von Lebensqualität bei Patienten mit Tumorleiden erreicht werden.

Beim Sydney Swallow Questionnaire handelt es sich eigentlich um ein speziell für die Erfassung schluckbedingter Probleme und Schwierigkeiten entwickeltes Befragungsinstrument des St. George's Hospital der Universität New South Wales, Sydney, Australien für Patienten mit neuromyogener, oropharyngealer Dysphagie (Dwivedi et al., 2012). Bei allen drei Fragebögen wurden die niedergeschriebenen Ausführungshinweise auch noch einmal verbal bei jeder Befragung persönlich vom Untersuchenden (Franziska

Eisenbrandt) erläutert, welcher auch während der Bearbeitung des Fragebogens für etwaige konzeptionelle Fragen und Fragen, die das allgemeine Verständnis betreffen zur Verfügung stand.

3.4.2 EORTC QLQ C-30 (version 3.0)

Der EORTC-QLQ-C-30-Fragebogen ist ein gesundheitsbezogener Lebensqualitätsfragebogen (*HRQOL, Health-related quality of life*), welcher von der Europäischen Organisation für die Erforschung und Behandlung von Tumorleiden, kurz EORTC (European Organization on Research and Treatment of Cancer), entwickelt wurde. Er bezieht sich vor allem auf die Erfassung allgemeiner Aspekte gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Krebspatienten (Michelson et al., 2000). Der EORTC QLQ C30 Version 3.0 besteht aus einem sogenannten Kernfragebogen, welcher Fragen zu den drei wichtigsten Kernbereichen der Lebensqualität enthält, dem körperlichen, dem psychisch-seelischen sowie dem sozialen Bereich. Hinzukommen Fragen zu häufig auftretenden Symptomen und allgemeinen Beschwerden (Küchler et al., 2009). Ergänzt wird der Kernfragebogen durch Module, die die für spezielle Situationen notwendigen Zusatzfragen, z.B. hinsichtlich Symptomatik oder Nebenwirkungen der Behandlung, enthalten (Küchler et al., 2009).

Der EORTC QLQ C-30 (version 3.0) umfasst insgesamt 30 Fragen, von denen die Fragen 1 bis 28 mit den folgenden Antwortmöglichkeiten von 1 bis 4 beantwortet werden konnten. 1 steht für „überhaupt nicht“, 2 für „wenig“, 3 für „mäßig“ und 4 für „sehr“. Bei den Fragen 29 und 30 konnte der Patient eine Zahl zwischen 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) wählen. Daraus resultierend ergaben sich fünf sogenannte Funktionsskalen, bestehend aus insgesamt fünfzehn Fragen, drei Symptomskalen, bestehend aus insgesamt sieben Fragen, eine allgemeine globale Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala, die sich aus zwei Fragen zusammensetzte und schlussendlich sechs sogenannte single items, bestehend aus jeweils einer Frage bezüglich Dyspnoe, Schlafverhalten, Appetit, Obstipation, Diarrhoe und finanziellen Schwierigkeiten.

Bei der Datenauswertung wurde von den Skalenwerten und items jeweils der Mittelwert ermittelt und daraus eine lineare Transformation errechnet, um diesen zu standardisieren, wodurch die Werte auf einer Skala von 0 bis 100 aufgetragen werden konnten. Die Berechnungen erfolgten entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ C-30 scoring manuals.

Daraus resultierend ergibt sich, dass hohe Werte für die Funktionsskalen ein hohes beziehungsweise gesundes Level an Funktion repräsentieren. Ein hoher Wert in der Lebensqualitätsskala spricht für eine gute globale Gesundheit und hohe Lebensqualität. Dem gegenüber steht jedoch, dass ein hoher Wert in den Symptomskalen und den single items einen hohen Grad an Symptomatik und symptombezogenen Problemen widerspiegelt.

	Abkürzung	Anzahl der Einzelfragen (n)	Einzelfrage (Nr. im Fragebogen)
Globale Lebensqualität			
Globale Lebensqualität	QL2	2	29, 30
Funktionsskalen			
Physische Funktion	PF	5	1-5
Rollenfunktion	RF	2	6, 7
Emotionsfunktion	EF	4	21-24
Kognitive Funktion	CF	2	20, 25
Soziale Funktion	SF	2	26, 27
Symptomskalen			
Fatigue	FA	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	NV	2	14, 15
Schmerz	PA	2	9, 19
Single items			
Dyspnoe	DY	1	8
Schlaflosigkeit	SL	1	11
Appetitverlust	AP	1	13
Obstipation	CO	1	16
Diarrhoe	DI	1	17
Finanzielle Probleme	FI	1	28

Abb. 2: Aufbau des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens

3.4.3 EORTC QLQ OES18

Ein weiterer in dieser Arbeit verwendeter Fragebogen war der EORTC-QLQ-OES18, das entsprechende Organmodul zum EORTC-QLQ-C30. Auch hier handelt es sich um einen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsfragebogen (HRQOL, Health-related quality of life), entwickelt von der Europäischen Organisation für die Erforschung und Behandlung von Tumorleiden, welcher im Speziellen der Bewertung und Abschätzung der Schluckfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit Ösophaguskarzinom dient. Basierend auf dem Konzept der Erforschung der Lebensqualität des EORTC-QLQ-C-30-Fragebogens setzt sich der EORTC-QLQ-OES18-Fragebogen aus entsprechenden Fragen zusammen, die sich besonders auf Probleme im Zusammenhang mit der Tumorlokalisierung und –therapie bei Ösophaguskarzinom beziehen. Er besteht aus insgesamt 18 Fragen, wobei für die Befragten die Möglichkeit bestand die Fragen 1 bis 18 mit den Zahlen 1 bis 4 individuell auf ihre

Situation bezogen zu beantworten. Dabei stand 1 wieder für „überhaupt nicht“, 2 für „wenig“, 3 für „mäßig“ und 4 für „sehr“.

In der Auswertung wird der EORTC-QLQ-OES18 ebenfalls in Skalen und single items unterteilt. Dabei ergaben sich vier Skalen und sechs einzelne Symptomitems.

Bei den anschließenden Berechnungen wurde von den Skalenwerten und single items wieder jeweils der Mittelwert ermittelt und daraus eine lineare Transformation errechnet, um den Mittelwert zu standardisieren, wodurch die Werte auf einer Skala von 0 bis 100 aufgetragen werden konnten. Die Berechnungen erfolgten entsprechend den Vorgaben des EORTC-QLQ-OES18 scoring manuals.

In der Datenauswertung und Ergebnisinterpretation sprechen ein hoher Wert bei allen vier Skalen und sechs Einzel-Items für eine hohe Schmerzsymptomatik, niedrige Lebensqualität und schwere krankheits- und therapiebedingte Probleme bei den Befragten.

Die überarbeiteten Skalen des QLQ-OES18 können in Zusammenhang mit den Skalen des QLQ-C30-Fragebogens gesetzt werden, wodurch eine mögliche Verbindung zwischen krankheitsspezifischen Symptomen und generellen Aspekten der Lebensqualität untersucht werden kann (Blazeby et al., 2003). Blazeby et al. erwähnen in ihrer Studie weiterhin, dass die spezifischen Module dieses Fragebogens sehr gut geeignet sind, um einen möglichen Behandlungsbefit (Linderung der Dysphagie) festzustellen und dass er der einzige QLQ-Fragebogen für Ösophaguskarzinome ist, der sehr umfangreichen Tests unterzogen wurde (Blazeby et al., 2003).

	Abkürzung	Anzahl der Einzelfragen (n)	Einzelfrage (Nr. im Fragebogen)
Skalen			
Dysphagieskala	DYS	3	1-3
Essensskala	EAT	4	6-9
Refluxskala	RFX	2	14, 15
Schmerzskala	PAIN	3	16-18
Single items			
Schwierigkeiten Speichel zu schlucken	SV	1	4
Verschlucken beim Essen	CH	1	5
Mundtrockenheit	DM	1	10
Schwierigkeiten beim Schmecken	TA	1	11
Schwierigkeiten beim Husten	CO	1	12
Schwierigkeiten beim Sprechen	SP	1	13

Abb. 3: Aufbau des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens

3.4.4 Sydney Swallow Questionnaire

Aufgrund des Fehlens eines bis dato entsprechend objektiven, reliablen und validen Messinstruments, speziell zur Erfassung des Schweregrades oraler und pharyngealer Schluckstörungen bei Patienten mit neuromyogener Dysphagie entwickelte das St. George's Hospital der Universität New South Wales in Sydney, Australien, den Sydney Swallow Questionnaire (Dwivedi et al., 2010). Die 2000 von Wallace et al. im *Gastroenterology* veröffentlichte Arbeit beschreibt den Prototyp des späteren Sydney Swallow Questionnaire (Wallace et al., 2000). Dabei wurde vor allem eine Reihe von Fragen berücksichtigt, welche zu drei großen, entscheidenden Variablen zuzuordnen sind: (1) anatomische Lokalisation, (2) Art der Dysfunktion und (3) die Konsistenz der zu schluckenden Nahrung. Die anatomische Lokalisation beinhaltet (a) die Mundhöhle, einschließlich Lippen, Zunge und palatoglossale Schließmechanismen, (b) Glottis sowie (c) Pharynx. Innerhalb jeder Region werden die potentiellen Funktionsstörungen noch einmal beachtet (Wallace et al., 2000). Auf diesem Konzept basierend erarbeitete man einen 19 Fragen umfassenden Prototyp mit einem maximal möglichen Gesamtscore von 1708. Im Nachhinein wurden 2 Fragen entfernt, sodass sich die aktuelle Version aus 17 Fragen mit einem maximal erreichbaren Gesamtwert von 1700 Punkten zusammensetzt. Unter jeder Frage befindet sich eine visuelle Analogskala, ausgenommen Frage 12, bestehend aus einer horizontal verlaufenden, 100 Millimeter messenden Linie, unterteilt in 10 gleichmäßige Abschnitte. Diese wurden von 0 bis 10 durchnummeriert und am jeweiligen Anfang und Ende der Skala mit sich auf die Frage beziehenden Aussagen versehen. Dadurch ergibt sich, dass die linke Seite, beginnend bei 0, die normale, sprich gesunde, problem – und symptomfreie Funktion repräsentiert und die rechte Seite, endend bei 10, eine hochgradige Dysfunktion beziehungsweise schwere Probleme (Bsp.: keine Probleme beim Schlucken ↔ Schlucken ist unmöglich; nie ↔ immer; gar nicht ↔ sehr stark) (Wallace et al., 2000). Mittels eines "X" markierte der Befragte auf der Skala von 0 bis 10 einen Punkt, welcher am meisten das Ausmaß seiner Schluckstörung und den Schweregrad der Beeinträchtigung seiner Schluckfunktion widerspiegelt. Eine Ausnahme von dieser Beantwortungsmöglichkeit stellt die Frage 12 („Wie viel Zeit benötigen Sie um eine durchschnittliche Mahlzeit einzunehmen?“) dar. Hier sind 6 Antwortmöglichkeiten gegeben und mit einem Score von 0 bis 5 versehen. Daraus ergibt sich folgendes, Score 0: „weniger als 15 Minuten“, Score 1: „15 bis 30 Minuten“, Score 2: „30 bis 45 Minuten“, Score 3: „45 bis 60 Minuten“, Score 4: „mehr als 60 Minuten“ und Score 5: „mir ist es überhaupt nicht möglich zu schlucken“. Der jeweilige Score wurde in der Auswertung mit 20 multipliziert, um einen vergleichbaren Wert zu den restlichen Fragen zu erzielen. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Summe der Werte der jeweilig gegebenen Antwort. Dabei wurden die Werte von 0 bis 10 in Millimeter umgerechnet und addiert. So ergibt sich ein maximaler Gesamtscore von 1700 (Wallace et al., 2000). In der Ergebnisbetrachtung bedeuten hohe Werte eine starke Beeinträchtigung der Schluckfunktion und niedrigere Werte eine geringere Schluckstörung.

1. Wie würden Sie Ihre Probleme beim Schlucken **im Moment** einschätzen?

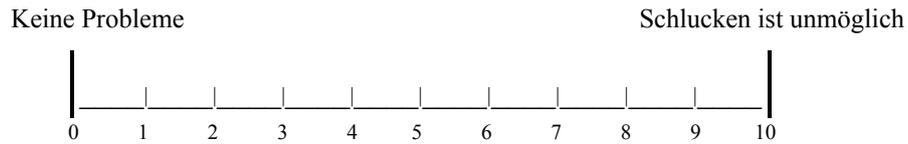


Abb. 4: Fragenbeispiel Sydney Swallow Questionnaire

3.4.5 Erhebungsbogen

Bei dem Erhebungsbogen handelt es sich um eine anhand der Stationsakte angelegte Patientencharakterisierung zu patientenspezifischen Daten, welche pro Teilnehmer einmal zu Beginn der Befragung angelegt wurde. Diese beinhaltete insbesondere die Ermittlung zu stattgefundenen diagnostischen Maßnahmen, wie endoskopische Untersuchungen beziehungsweise Therapie, CT-, MRT-, PET- und Szintigrafieuntersuchungen. Des Weiteren die Erfassung der Tumorlokalisierung ab der Zahnreihe in Zentimetern sowie ob vor Aufnahme der Radio(chemo)therapie eine perkutane endoskopische Gastrostomie und/oder ein Stenting oder keines von beiden durchgeführt wurden. Erhoben wurden außerdem die verwendete Einzeldosis und Gesamtdosis der Bestrahlung in Gy sowie eine etwaig durchgeführte Boosterung. Hinzukommen die wöchentliche Dokumentation des Gewichtsverlaufs sowie die Ermittlung des Body-Mass-Index zu Therapieanfang und Therapieende. Weitere Punkte beziehen sich auf Analgetikaeinnahmen, Operationen, Histologie, Lokalisation, TNM-Klassifikation, Chemotherapie und Sterbedaten.

3.5 Statistische Testverfahren

Die durch die drei genannten Fragebögen und den Erhebungsbogen gewonnenen Studiendaten wurden in eine Excel-Tabelle übernommen. Die deskriptive Analyse erfolgte unter Berücksichtigung folgender Kennwerte:

Mittelwert, Median, Standardabweichungen, Häufigkeiten und zum Teil grafische Darstellungen.

Durch Verwendung des Statistikprogrammes *Statistica* (Version 10) wurden mittels der nichtparametrischen *Mann-Whitney-U-Teststatistik* die Signifikanzen bestimmt. Hierbei galt ein p-Wert $<0,01$ als hochsignifikant, ein p-Wert $<0,05$ als signifikant und ein p-Wert $\leq 0,1$ als Trend.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika und klinischer Verlauf

An der vorliegenden Studie nahmen in einem Zeitraum von 12/2009 bis 05/2012 insgesamt 31 Patienten zwischen 48 und 86 Jahren mit einem radioonkologisch behandlungsbedürftigen Ösophaguskarzinom teil. Darunter 22 männliche und 9 weibliche Patienten. Das mittlere Patientenalter betrug 65,4 Jahre. 30 der 31 Patienten konnten bis mindestens zum Therapieende befragt werden. In die Befragung nach 3-monatiger Nachbeobachtungszeit konnten 19 von ursprünglich 31 Patienten eingeschlossen werden (61,3%).

Insgesamt wurden 28 Patienten endoskopisch vorbehandelt, davon 6 Patienten gestentet, 22 erhielten eine PEG, wovon wiederum 7 regelmäßig Sondennahrung erhielten. 3 hatten weder einen Stent noch eine PEG.

Der durchschnittliche BMI zu Therapieanfang lag bei 23,3, der zu Therapieende bei 22,9. 14 von 30 Patienten hatten einen Gewichtsverlust von im Mittel $-2,09$ kg, bei den restlichen 16 Patienten wurde eine mittlere Gewichtszunahme von $+2,93$ kg registriert. Der Gewichtsverlauf eines Patienten konnte nicht ausreichend verfolgt werden. Eine grafische Darstellung des BMI-Verlaufs, bezogen auf die endoskopische Vorbehandlung findet sich in Abbildung 23, Kapitel 4.3.1, Seite 35.

19 Patienten erhielten parallel eine Chemotherapie mit 5-Fluoruracil (5-FU) an den Tagen 1-4 oder 5 sowie Cisplatin am Tag 1 mit einer Wiederholung am Tag 29.

Von den 31 befragten Patienten gaben 12 an, dass sie während der Therapie auf die Einnahme von Analgetika verzichtet haben.

Eine Operation vor beziehungsweise während der Radio(chemo)therapie fand bei nur einem Patienten statt.

Bei der Histologie des Karzinoms handelte es sich in 28 von 31 Fällen um ein Plattenepithelkarzinom und in den verbliebenen 3 um ein Adenokarzinom. Die durchschnittliche radioonkologische Therapiedauer betrug 4,6 Wochen, die kürzeste 2 Wochen und die längste 6 Wochen. Die täglich verabreichte Einzeldosis lag je nach Behandlungsansatz (kurativ, lokal kurativ, palliativ) und dem sich daraus ergebenden Therapieschemata zwischen 1,8 Gy und 3,0 Gy. Die Menge der Gesamtdosis variierte zwischen 36 Gy und 66,6 Gy. Tabelle 7 gibt einen Überblick zu wesentlichen Patientencharakteristika. Die perkutane Strahlenapplikation erfolgte fraktioniert mittels Linearbeschleunigers mit Mehrfeldtechnik unter Einhaltung des kranio-kaudalen Sicherheitsabstandes von 5-6cm.

Tab. 7: Patientencharakteristika

	Häufigkeiten (n)	Häufigkeit (%)
Anzahl der Patienten	31	100
<i>Geschlecht</i>		
Frauen	9	29
Männer	22	71
<i>Alter zur Befragung (Jahre)</i>		
40-49	2	6
50-59	7	23
60-69	10	32
70-79	11	35
80 +	1	3
<i>Durchschnittsalter (Jahre)</i> (Mittelwert/Median/Min.-Max.)	(65,4 / 67,5 / 48 - 86)	
<i>Body-Mass-Index (kg/m²)</i>		
- Therapieanfang		
< 15	1	3
15-20	7	23
21-25	12	39
26-30	10	32
>30	1	3
(Mittelwert/Median/Min.-Max.)	(22,61 / 21,75 / 13,6 - 32,4)	
- Therapieende		
< 15	2	6
15-20	6	19
21-25	10	32
26-30	10	32
>30	2	6
Loss to follow-up	1	3
(Mittelwert/Median/Min.-Max.)	(22,9 / 22,1 / 13,9 - 31,5)	
<i>Histologie</i>		
Plattenepithelkarzinom	28	90
Adenokarzinom	3	10
<i>Tumorlokalisation</i>		
Proximales Drittel	4	13
Mittleres Drittel	23	74
Distales Drittel	3	10
kA	1	3
<i>T-Stadium</i>		
T1-T3	17	55
T4	11	35
kA	3	10
<i>M-Stadium</i>		
M0	14	45
M1	8	26
Mx	5	16
kA	4	13
<i>Therapie</i>		
Stent	6	19
PEG	22	71
Sondennahrung	17	55
Chemotherapie	19	70
Operation	1	3
<i>GD Bestrahlung (Gy)</i>		
< 60	18	58
> 60	12	39
kA	1	3
<i>Analgetikagebrauch</i>		
Ja	19	61
Nein	12	39

Nach Therapieende wurden 3 Monate später erneut die obengenannten Fragebögen an jeden Patienten, mit der Bitte diese auszufüllen, verschickt.

Von den 31 Nachbefragungsbriefen wurden 19 ausgefüllt zurückgesandt, dies entspricht einer Rücklaufquote von 61,3% und einem Loss to follow-up von 38,7%. Die Befragung eines Patienten konnte ab dem Zeitpunkt T3 nicht weiter verfolgt werden, wodurch sich eine Drop-Out-Rate von 3% ergab.

Bei den 12 nicht beantworteten Nachbeobachtungen waren 10 Patienten bereits vor Ablauf der dreimonatigen Nachbeobachtungszeit verstorben (33,3%). Durch Befragung der zuständigen Einwohnermeldeämter konnte ermittelt werden, wie viele Patienten bis zum Mai 2013 verstorben waren. Dabei ergab sich, dass von 31 Patienten 22 verstorben waren (71%), 8 Patienten waren noch beim jeweiligen Einwohnermeldeamt registriert (26%) und 1 Patient konnte bezüglich seiner Wohnortregistrierung beziehungsweise bezüglich seines Sterbedatums nicht ermittelt werden (3%). Tabelle 8 gibt einen Überblick zur Nachbeobachtung und Befragung der zuständigen Einwohnermeldeämter.

Tab. 8: Überblick zur Nachbeobachtung und Befragung der Einwohnermeldeämter

	Häufigkeiten (n)	Häufigkeit (%)
Anzahl der Patienten	31	100
- Rücklaufquote der 31 Nachbeobachtungsbriefe	19	61,3
- sich daraus ergebendes Loss to follow-up	12	38,7
- Verstorbene vor Ablauf der 3-monatigen Nachbeobachtungszeit	10	33,3
Befragung zuständiger Einwohnermeldeämter im Mai 2013:		
- bis dahin Verstorbene	22	71
- bis dahin noch Registrierte	8	26
- nicht ermittelbar	1	3

4.2 Betrachtung der Schluckfunktion und Lebensqualität im zeitlichen Verlauf

Die in dieser Arbeit verwendeten drei Fragebögen wurden zu insgesamt maximal 8 Zeitpunkten den Patienten ausgehändigt. Die Zeitpunkte wurden von T1 bis T7 sowie T_{Ende} und T_{NB} gekennzeichnet. T1 bezeichnet den Zeitpunkt der ersten Befragung vor Therapiebeginn. Die Zeitpunkte T2-Tn entsprechen dann den sich wöchentlich wiederholenden Befragungen. Je nach Therapiedauer ergaben sich somit für manche Patienten Befragungszeitpunkte von T1-T4 (geringe Gesamtdosis und Therapiedauer) und für andere von T1-T7 (hohe Gesamtdosis und lange Therapiedauer). Der Zeitpunkt T_{Ende} betrachtet noch einmal zusammenfassend von allen teilnehmenden Patienten den letzten Therapiezeitpunkt, unabhängig davon ob T4 oder T7. T_{NB} steht schlussendlich für die Befragungszeit 3 Monate nach Therapieabschluss.

Bei der Betrachtung der Schluckfunktion und Lebensqualität im zeitlichen Verlauf wurden zwei Gruppen untersucht. Zum einen das gesamte Patientenkollektiv, welches alle 31 Patienten beinhaltet, zum anderen eine alleinige Betrachtung der 19 Patienten, welche zum Zeitpunkt T_{NB} befragt werden konnten. Dem zu Grunde lag die Überlegung, ob es in der Gruppe, die 3 Monate nach Therapieende noch am Leben waren, eventuell einen sogenannten Selektionseffekt gab. Und zwar im Sinne einer primär besseren gesundheitlichen Ausgangssituation, welche ihnen ermöglichte über den gesamten Therapiezeitraum und darüber hinaus im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv eine bessere Lebensqualität und Schluckfunktion zu haben und damit auch eine bessere Überlebensrate. Weiterhin sollte die Frage beantwortet werden, ob es innerhalb dieser beiden Gruppen unterschiedliche Verläufe bezüglich der Schluckfunktion und Lebensqualität gibt.

In der statistischen Auswertung wurden zur Signifikanzberechnung die Zeitpunkte T2 bis T_{NB} mit dem Zeitpunkt T1 verglichen. Dabei galt ein p-Wert < 0,01 als hochsignifikant und wurde mit ** dargestellt und ein p-Wert < 0,05 als signifikant und wurde mit * markiert. Ein p-Wert < 0,1 galt als trendhafter Verlauf.

4.2.1 Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs

Die Ergebnisse der Auswertung des EORTC-QLQ-C-30-Fragebogens zeigten beim Vergleich von Therapiebeginn (T1) versus Zeitpunkt der Nachbeobachtung (T_{NB}) signifikante Veränderungen in den Bereichen physische Funktion (p=0,01), Rollenfunktion (p=0,002) sowie globale Gesundheit (p=0,0001). Dies spricht für eine signifikant verbesserte physische Funktion, für bessere soziale, familiäre und umfeldbezogene Gegebenheiten und eine Verbesserung der globalen Gesundheit und Lebensqualität zum Zeitpunkt T_{NB} im Vergleich zum Zeitpunkt T1. Eine signifikant verminderte Durchfallssymptomatik ergab sich beim Vergleich T_{Ende} mit T1 (p=0,04). Signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu T1 zeigten sich bei der Symptomatik Fatigue zu den Zeitpunkten T2 bis T5 (p=0,01; 0,005; 0,01; 0,005).

Eine verminderte Übelkeits- und Erbrechenssymptomatik sowie Obstipation ergab sich im Sinne eines Trends zu den Zeitpunkten T5 (Übelkeit und Erbrechen) und T5, T6

(Obstipation) im Vergleich zu T1. Die Abbildungen 5 bis 9 stellen die beschriebenen Aspekte noch einmal grafisch dar. Bei der in der Grafik abgebildeten X-Achse, welche den Beobachtungszeitpunkt markiert, stehen die Zahlen 1 bis 7 für die Zeitpunkte T1 bis T7, 8 für T_{Ende} und 9 für T_{NB}.

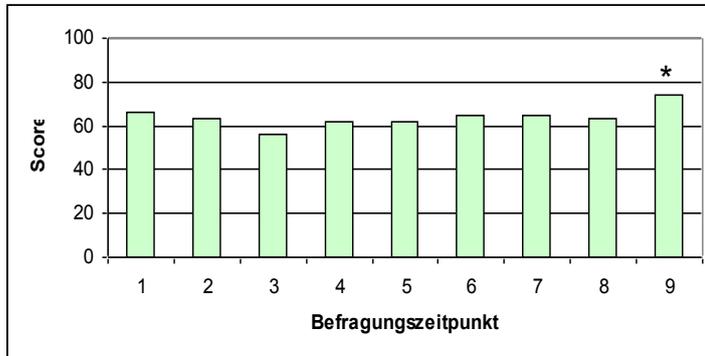


Abb. 5: EORTC QLQ C-30 *Physische Funktion*

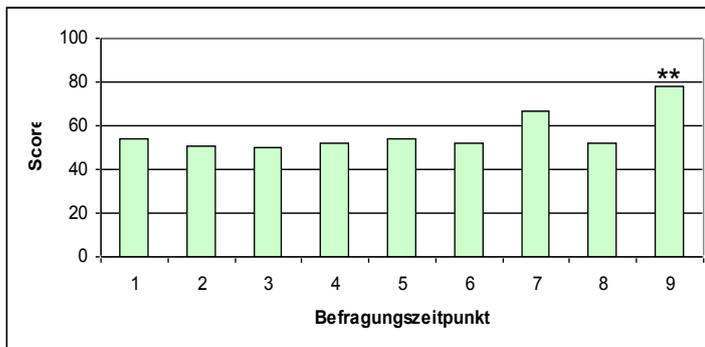


Abb. 6: EORTC QLQ C-30 *Rollenfunktion*

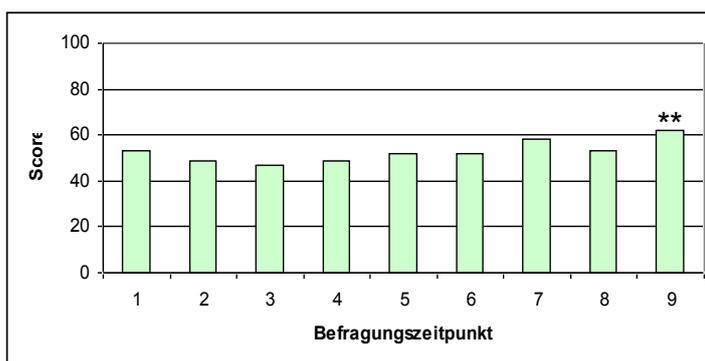


Abb. 7: EORTC QLQ C-30 *Globale Gesundheit*

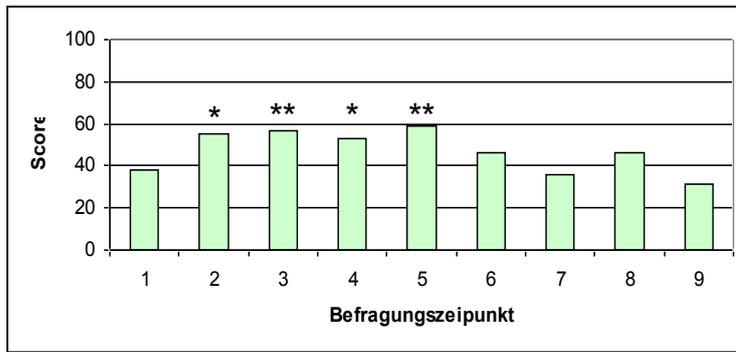


Abb. 8: EORTC QLQ C-30 *Fatigue*

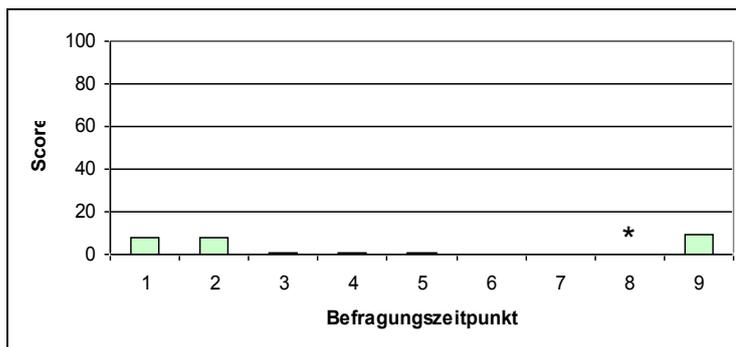


Abb. 9: EORTC QLQ C-30 *Diarrhoe*

Die Ergebnisauswertung des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens erbrachte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Dysphagiesymptomatik im Vergleich zu T1 zu den Zeitpunkten T5, T6, T_{Ende} und T_{NB} ($p=0,03$; $0,01$; $0,02$; $0,00005$).

Bezogen auf die Faktoren der Essensskala konnte eine signifikante Verbesserung zum Zeitpunkt T_{NB} im Vergleich zu T1 nachgewiesen werden ($p=0,0003$). Auch das Symptom „Schwierigkeiten beim Sprechen“ weist im Vergleich T1 versus T_{NB} signifikante Verbesserungen in der Sprechproblematik auf ($p=0,03$). Signifikant häufigeres Verschlucken beim Essen wurde zum Zeitpunkt T3 ermittelt ($p=0,04$). Im weiteren zeitlichen Verlauf der Befragung kam es dann aber zu signifikant seltenerem Verschlucken in T5, T6 und T_{NB} ($p=0,04$; $0,02$; $0,04$) im Vergleich zu T1.

Eine zunächst trendweise Verbesserung in T3 und T4, aber im weiteren Verlauf Verbesserung in T_{NB} ergab sich bezüglich der Mundtrockenheit.

Eine grafische Übersicht geben die Abbildungen 10 bis 13 wieder.

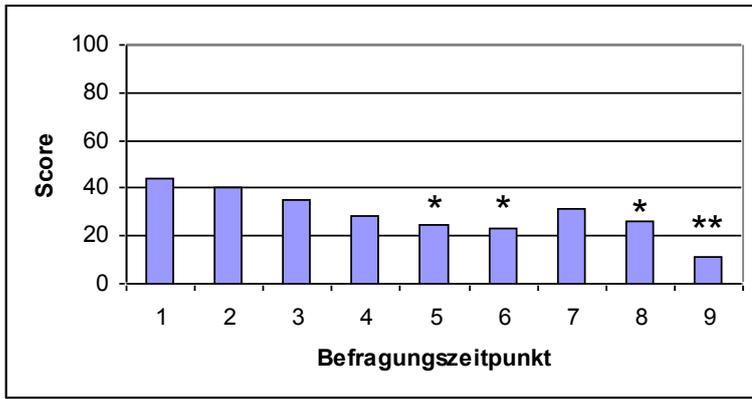


Abb. 10: EORTC QLQ OES18 *Dysphagieskala*

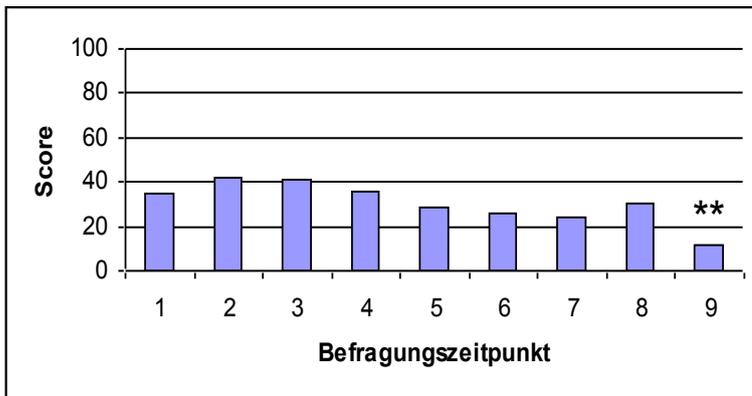


Abb. 11: EORTC QLQ OES18 *Essensskala*

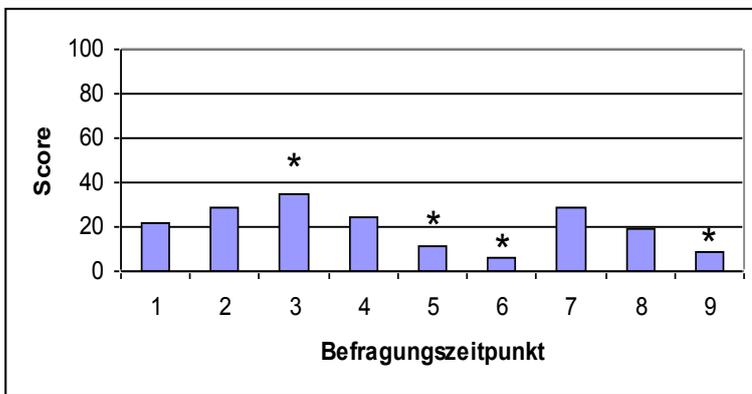


Abb. 12: EORTC QLQ OES18 *Verschlucken*

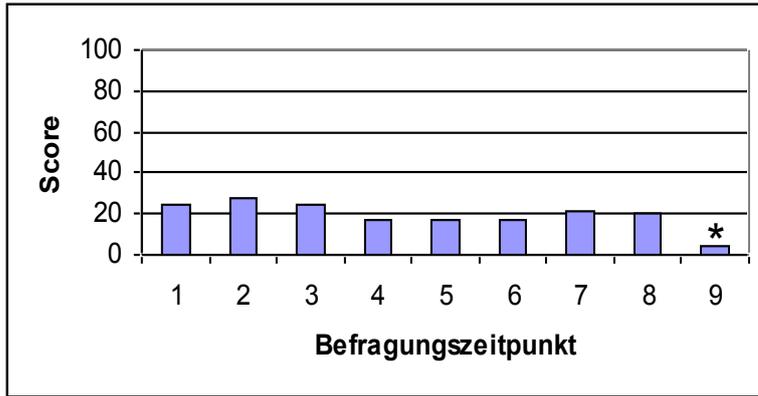


Abb. 13: EORTC QLQ OES18 Probleme beim Sprechen

Im Vergleich zum Zeitpunkt T1 wurden in der Befragung 3 Monate nach Therapieende zum Zeitpunkt T_{NB} hochsignifikant weniger Schluckprobleme beim Sydney Swallow Questionnaire angegeben ($p=0,00007$). Daraus ergibt sich eine signifikant nachweisbare Verbesserung von Schluckfunktion und -situation für die Patienten 3 Monate nach Therapieende im Vergleich zu der Zeit vor Therapiebeginn (siehe Abbildung 14). Damit konnte gezeigt werden, dass die Radio(chemo)therapie einen dysphagieverbessernden Effekt aufweist.

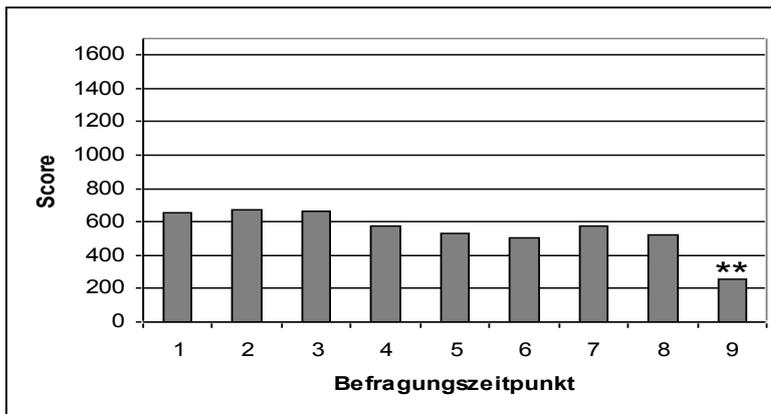


Abb. 14: Sydney Swallow Questionnaire

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse aller drei Fragebögen, sowie deren Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte zusammen

Tab. 9: Übersicht Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte des gesamten Patientenkollektivs

Alle 31 Patienten	T1	T2	T2 vs T1	T3	T3 vs T1	T4	T4 vs T1	T5	T5 vs T1	T6	T6 vs T1	T7	T7 vs T1	TE nde	Te vs T1	TN B	TNB vsT1
	M (S D)	M (S D)	p- Wert														
QLQ- C30																	
PF	66 (21)	63 (18)	0,39	56 (19)	0,05	62 (20)	0,37	62 (15)	0,26	65 (18)	0,65	65 (15)	0,84	63 (18)	0,41	74 (15)	0,01*
RF	54 (29)	51 (26)	0,48	50 (26)	0,38	52 (24)	0,52	54 (23)	0,87	52 (23)	0,69	67 (18)	0,26	52 (20)	0,54	78 (18)	0,002 **
EF	72 (21)	67 (23)	0,35	66 (23)	0,24	70 (19)	0,70	71 (17)	0,66	70 (24)	0,90	83 (9)	0,11	73 (21)	0,73	69 (22)	0,14
CF	89 (17)	89 (13)	0,81	85 (16)	0,32	89 (14)	0,80	91 (11)	0,99	92 (11)	0,69	94 (12)	0,46	90 (13)	0,97	95 (13)	0,16
SF	83 (27)	84 (25)	1,0	82 (26)	0,81	83 (25)	0,88	78 (28)	0,44	80 (27)	0,62	94 (12)	0,41	83 (26)	0,94	89 (14)	0,96
Global	53 (15)	49 (14)	0,28	47 (12)	0,07	49 (12)	0,31	52 (10)	0,85	52 (10)	0,87	58 (9)	0,24	53 (10)	0,98	62 (15)	0,000 1**
FA	38 (30)	55 (25)	0,01*	57 (23)	0,005 **	53 (23)	0,01*	59 (19)	0,005 **	46 (22)	0,18	36 (20)	0,90	46 (20)	0,10	31 (19)	0,77
NV	8 (16)	8 (21)	0,60	8 (21)	0,94	5 (15)	0,16	3 (14)	0,05	5 (15)	0,31	10 (23)	0,98	4 (14)	0,22	6 (16)	0,48
PA	18 (29)	22 (29)	0,63	27 (32)	0,17	24 (27)	0,18	28 (30)	0,16	24 (28)	0,28	19 (26)	0,92	24 (27)	0,32	13 (26)	0,30
DY	43 (41)	41 (36)	0,85	39 (40)	0,72	36 (37)	0,51	44 (38)	0,91	37 (38)	0,58	29 (38)	0,41	40 (37)	0,80	26 (31)	0,12
SL	27 (37)	24 (32)	0,84	16 (27)	0,29	12 (20)	0,12	19 (27)	0,83	16 (25)	0,36	17 (25)	0,62	13 (21)	0,20	12 (23)	0,18
AP	28 (36)	32 (34)	0,51	35 (30)	0,21	36 (27)	0,15	27 (30)	0,85	23 (28)	0,92	17 (25)	0,51	23 (26)	0,82	16 (30)	0,19
CO	8 (21)	3 (10)	0,61	6 (20)	0,96	2 (12)	0,20	0	0,08	0	0,09	13 (35)	0,95	3 (18)	0,18	11 (19)	0,31
DI	8 (22)	8 (22)	0,99	1 (6)	0,16	1 (6)	0,18	1 (7)	0,30	0	0,09	0	0,30	0	0,04*	9 (22)	0,79
FI	5 (15)	5 (15)	0,99	6 (16)	0,73	8 (19)	0,62	9 (18)	0,39	10 (19)	0,32	13 (25)	0,38	8 (19)	0,70	5 (17)	0,84
QLQ- OES18																	

DYS	44 (36)	40 (33)	0,67	35 (30)	0,34	28 (28)	0,06	25 (27)	0,03*	23 (29)	0,01*	31 (36)	0,25	26 (31)	0,02*	11 (23)	0,000 05**
Eat	35 (22)	42 (24)	0,22	41 (23)	0,34	36 (22)	0,99	29 (20)	0,28	26 (20)	0,12	24 (15)	0,18	30 (23)	0,30	13 (17)	0,000 3**
RFX	13 (21)	15 (18)	0,30	16 (15)	0,13	17 (15)	0,13	16 (17)	0,28	14 (14)	0,24	15 (24)	0,90	16 (17)	0,13	7 (10)	0,69
Pain	11 (20)	11 (18)	0,87	15 (23)	0,39	13 (15)	0,25	15 (20)	0,29	11 (14)	0,36	10 (11)	0,66	10 (13)	0,60	6 (16)	0,25
SV	28 (42)	24 (39)	0,85	23 (37)	0,79	20 (35)	0,53	18 (37)	0,43	19 (37)	0,49	21 (40)	0,68	20 (37)	0,51	16 (32)	0,32
CH	22 (28)	29 (32)	0,35	35 (30)	0,04*	24 (27)	0,59	11 (28)	0,04*	6 (17)	0,02*	29 (45)	0,98	19 (32)	0,52	9 (24)	0,04*
DM	33 (35)	43 (37)	0,27	46 (32)	0,10	46 (30)	0,10	32 (28)	0,90	25 (28)	0,53	17 (18)	0,30	34 (34)	0,82	16 (20)	0,10
TA	14 (27)	12 (22)	0,92	10 (18)	0,82	7 (16)	0,35	5 (12)	0,23	5 (12)	0,26	4 (12)	0,39	6 (16)	0,29	5 (12)	0,33
CO	32 (33)	33 (34)	0,93	29 (34)	0,66	30 (34)	0,75	29 (33)	0,69	29 (30)	0,72	25 (30)	0,61	25 (29)	0,38	19 (28)	0,17
SP	24 (36)	28 (40)	0,70	25 (38)	0,95	17 (32)	0,48	17 (32)	0,38	17 (31)	0,55	21 (31)	0,96	20 (34)	0,75	4 (11)	0,03*
<u>SSQ</u>																	
Score	655 (45 5)	677 (43 0)	0,46	661 (39 3)	0,40	578 (37 1)	0,89	529 (39 8)	0,38	506 (40 4)	0,19	574 (48 5)	0,72	522 (42 5)	0,20	257 (37 9)	0,000 07**

* p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,01

4.2.2 Ergebnisse der isolierte Betrachtung des Nachbeobachtungskollektivs

Hier zeigten sich bei der EORTC-QLQ-C-30-Auswertung signifikant verbesserte soziale, familiäre und umweltbezogene Verhältnisse zum Zeitpunkt TNB im Vergleich zu T1 (Rollenfunktion, $p=0,03$). Auch bei den Faktoren der Emotionalen Funktion ergab sich eine signifikante Verbesserung zum Zeitpunkt T7 im Vergleich zu T1 ($p=0,04$). Das Gleiche gilt für die globale Gesundheit, auch hier ergab sich eine signifikant bessere Lebensqualität zum Befragungszeitpunkt T7 versus T1 ($p=0,001$). Ein signifikant gehäuftes Auftreten von Fatigue zeigten die Zeitpunkte T2-T6 und T_{Ende} im Vergleich zu T1 ($p=0,01$; $0,004$; $0,006$; $0,0007$; $0,008$; $0,01$). Eine verminderte Obstipationssymptomatik wurde im Sinne eines trendhaften Verhaltens in T5 und T6 festgestellt. Grafisch abgebildet wurde dies in den Abbildungen 15 bis 18.

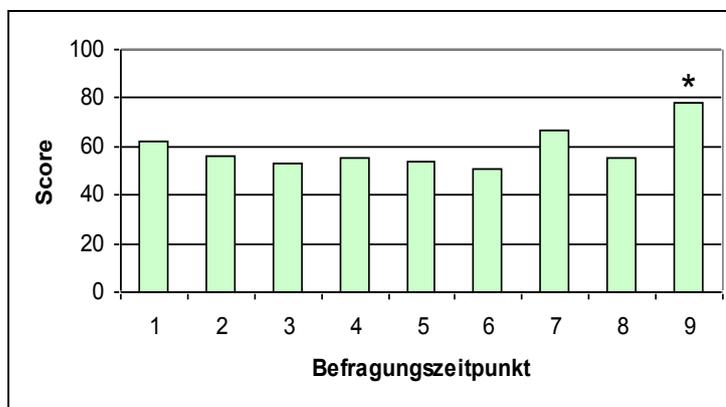


Abb. 15: EORTC QLQ C-30 *Rollenfunktion*

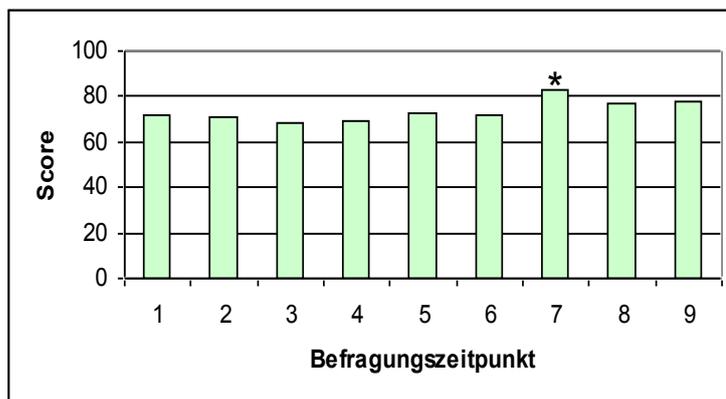


Abb. 16: EORTC QLQ C-30 *Emotionale Funktion*

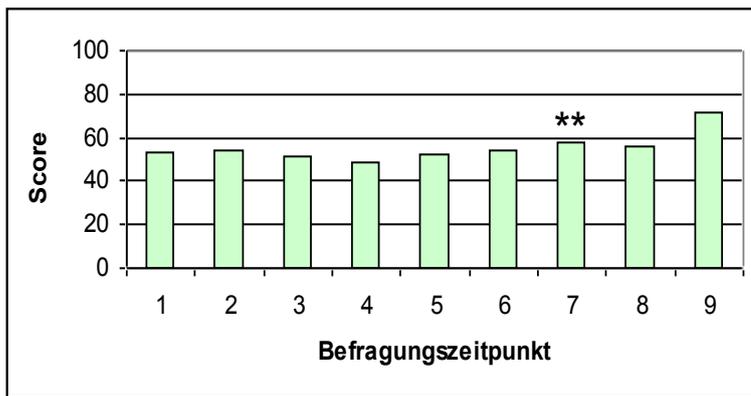


Abb. 17: EORTC QLQ C-30 *Globale Gesundheit*

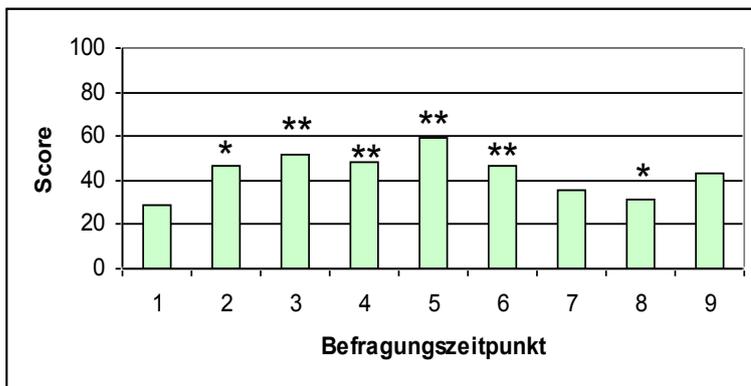


Abb. 18: EORTC QLQ C-30 *Fatigue*

Betrachtet man die Ergebnisse des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens und die Abbildungen 19 bis 21 so zeigt sich bei der Dysphagiesymptomatik zum Zeitpunkt T_{NB} eine signifikante Verbesserung der Schluckfunktion in der Dysphagieskala ($p=0,01$). Ebenfalls eine signifikante Symptom- und Funktionsverbesserung ließ sich zum Zeitpunkt T_{NB} bei der Essensskala beobachten ($p=0,002$). Des Weiteren gaben die befragten Patienten zum Zeitpunkt T₆ und T_{NB} signifikant weniger häufiges Verschlucken bei der Nahrungsaufnahme an als zum Befragungszeitpunkt T₁, also vor Therapiebeginn ($p=0,04$; $0,02$).

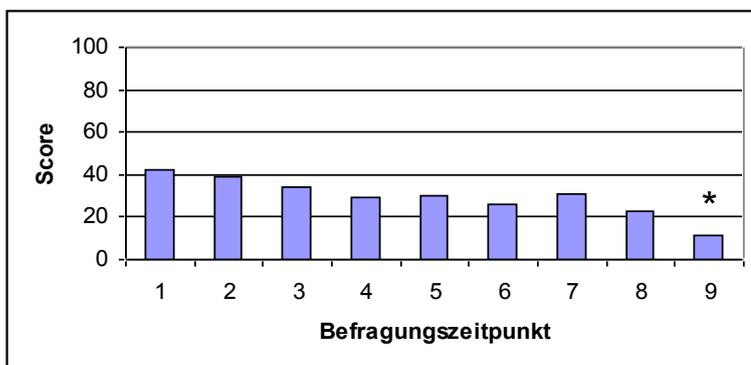


Abb. 19: EORTC QLQ OES18 *Dysphagieskala*

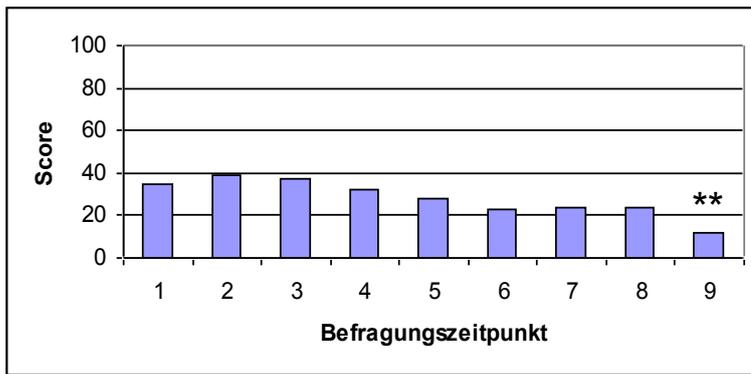


Abb. 20: EORTC QLQ OES18 *Essensskala*

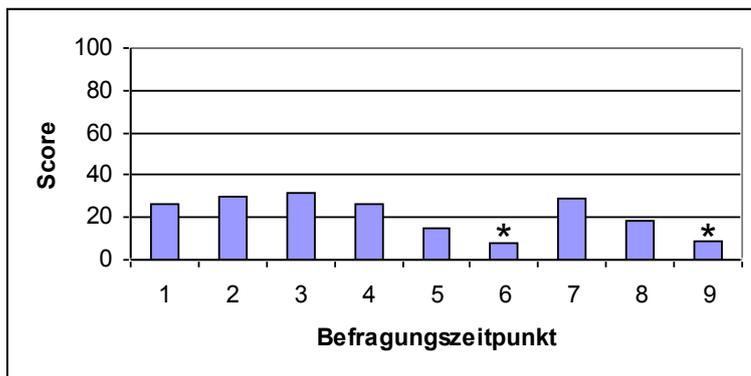


Abb. 21: EORTC QLQ OES18 *Verschlucken*

Bei diesem Patientenkollektiv ergab sich beim Sydney Swallow Questionnaire eine signifikant verbesserte Schlucksymptomatik und -funktion zum Zeitpunkt TNB im Vergleich zu T1 ($p=0,0007$). Siehe auch Abbildung 22.

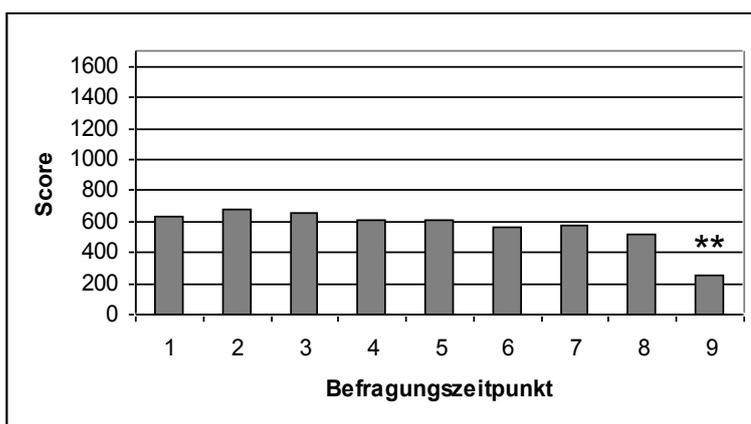


Abb. 22: Sydney Swallow Questionnaire

4.3 Ergebnisse der Betrachtung der endoskopische Vorbehandlungen

4.3.1 Perkutane endoskopische Gastrostomie versus endoluminales Stenting

Bei der Untersuchung dieser beiden Faktoren wurden nur Patienten mit einer endoskopischen Vorbehandlung betrachtet. In die Gruppe des endoluminalen Stentings konnten 6 Patienten eingeschlossen werden. In die der perkutanen endoskopischen Gastrostomie 22. Die übrigen 3 nicht eingeschlossenen Patienten erhielten keine entsprechende endoskopische Vorbehandlung.

Bei der statistischen Auswertung wurden, anders als bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs, nicht die Zeitpunkte mit T1 verglichen, sondern die Werte der beiden Gruppen miteinander.

Die Abbildung 23 beschreibt die Entwicklung des Body-Mass-Index während des Therapieverlaufes hinsichtlich der entsprechenden endoskopischen Vorbehandlung. Patienten, welche mit einem Stent vorbehandelt wurden, wiesen im Vergleich zur PEG-Gruppe sowie Patienten, die keine endoskopische Vorbehandlung erhielten, einen geringeren Body-Mass-Index, sowohl zu Therapiebeginn als auch –ende, auf. Die Entwicklung des Body-Mass-Index zu Therapiebeginn versus Therapieende zeigt in allen drei Betrachtungsgruppen keine signifikanten Veränderungen.

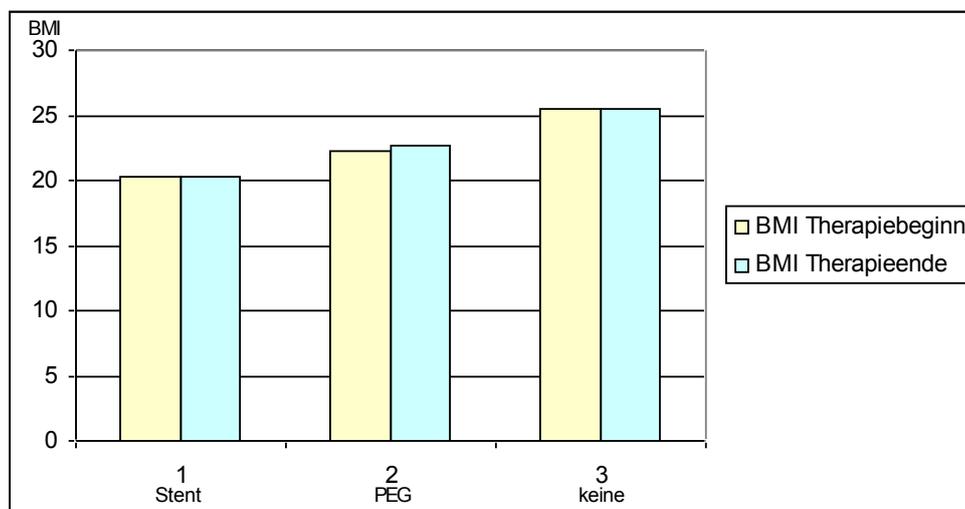


Abb. 23: *Body-Mass-Index zu Therapiebeginn und –ende im Vergleich bezogen auf die endoskopische Vorbehandlung*

Die Auswertung des EORTC-QLQ-C-30-Fragebogens ergab signifikante Veränderungen in den Funktionsskalen bei der Kognitiven Funktion zum Zeitpunkt T_{NB} in der PEG-Gruppe, welche damit eine bessere kognitive Funktion im Vergleich zur Stent-Gruppe aufwies ($p=0,003$). In der Stent-Gruppe zeigte sich zum Zeitpunkt T₆ eine signifikant vermehrte Übelkeits- und Erbrechenssymptomatik ($p=0,04$), in T₁ und T₅ eine signifikant erhöhte Schmerzsymptomatik ($p=0,04$; $0,04$) und zum Zeitpunkt T_{NB} eine signifikant erhöhte Appetitlosigkeit ($p=0,02$) im Vergleich zur PEG-Gruppe. Des Weiteren konnte im Sinne

eines trendhaften Verhaltens eine erhöhte Schlafproblematik in T3 und T5 sowie Obstipationssymptomatik in T4 und T_{Ende} in der Stent-Gruppe festgestellt werden. Daraus zusammenfassend zeigt die Stent-Gruppe im Vergleich zur PEG-Gruppe eine teilweise Zunahme der gesundheitsbezogenen, die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptome und Funktionseinschränkungen. Diese Zusammenhänge werden in den Abbildungen 24 bis 27 noch einmal grafisch dargestellt.

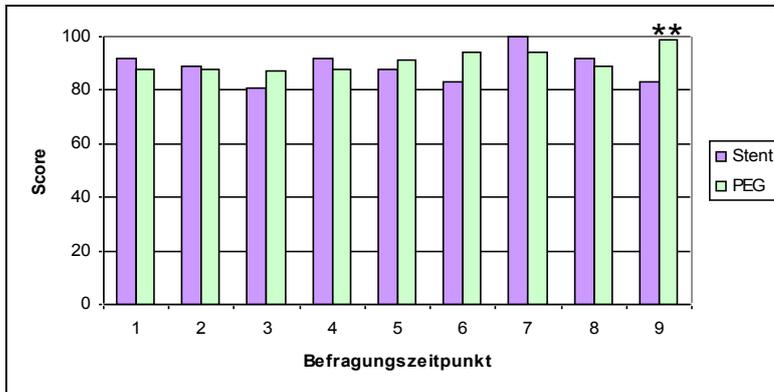


Abb. 24: EORTC QLQ C-30 *Kognitive Funktion*

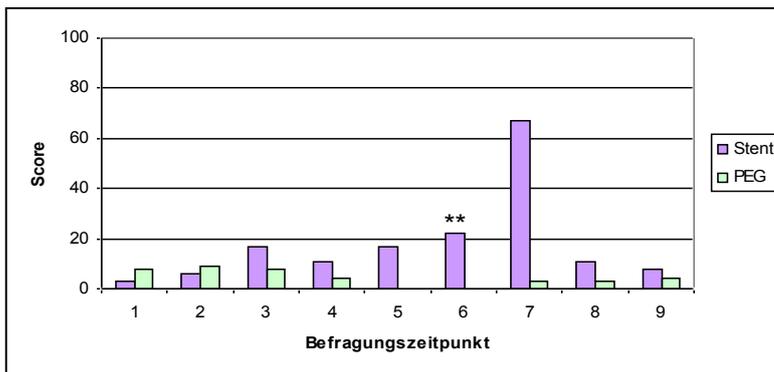


Abb. 25: EORTC QLQ C-30 *Übelkeit und Erbrechen*

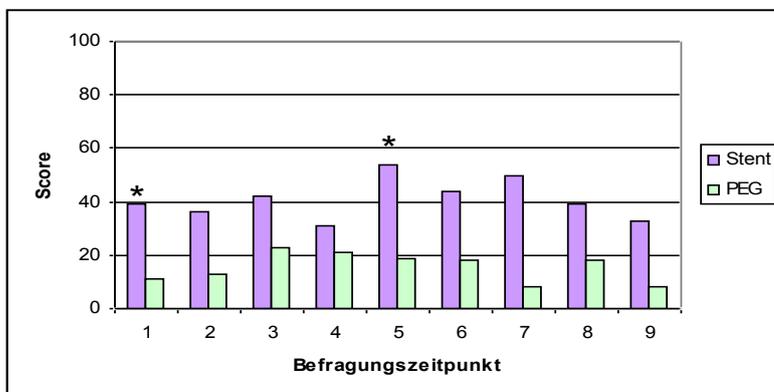


Abb. 26: EORTC QLQ C-30 *Schmerz*

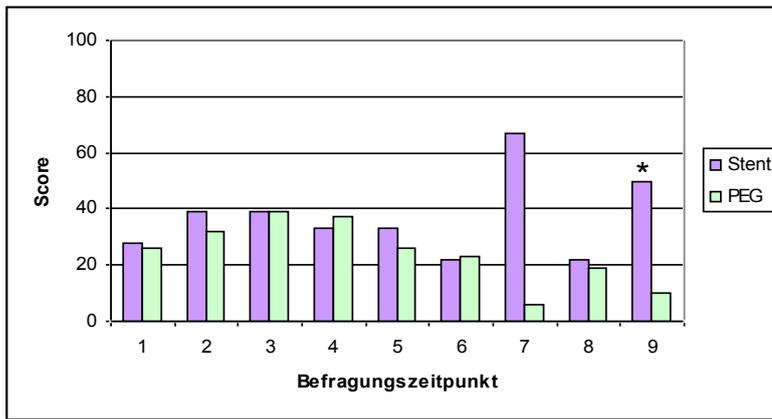


Abb. 27: EORTC QLQ C-30 *Appetitlosigkeit*

Die Ergebnisse der Auswertung des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens sowie die Abbildungen 28 und 29 zeigen, dass zum Zeitpunkt T2 sich im Vergleich zu den Ergebnissen im EORTC-QLQ-C30-Fragebogen überraschenderweise bei der Schmerzskala eine signifikant vermehrte Schmerzsymptomatik in der PEG-Gruppe gegenüber der Stent-Gruppe ($p=0,03$) ergibt. Zu den Zeitpunkten T1-T3, T5 und T_{Ende} klagten die Patienten in der Stent-Gruppe signifikant häufiger über Mundtrockenheit ($p=0,03$; $0,03$; $0,02$; $0,04$).

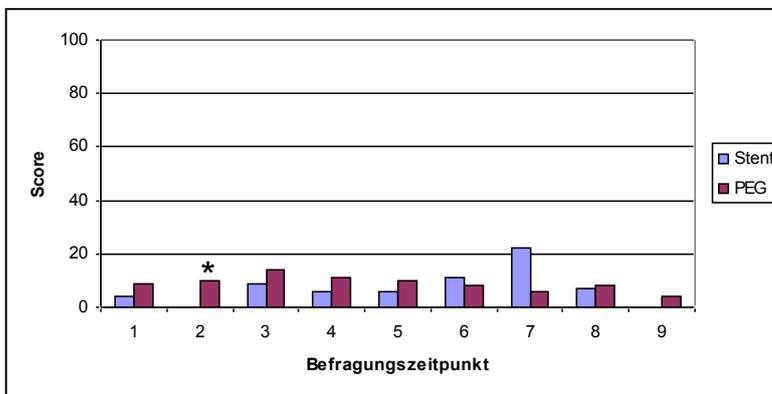


Abb. 28: EORTC QLQ OES18 *Schmerzskala*

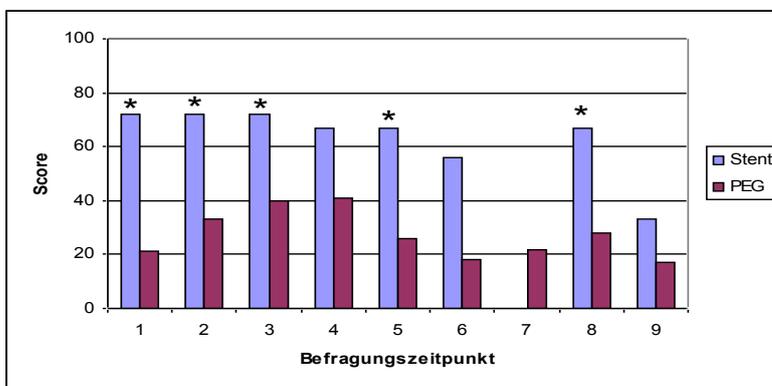


Abb. 29: EORTC QLQ OES18 *Mundtrockenheit*

Bei der Auswertung der Ergebnisse des Sydney Swallow Questionnaire ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der PEG-Gruppe im Vergleich mit der Stent-Gruppe bezüglich der Schluckfunktion und –symptomatik.

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse aller drei Fragebögen, sowie deren Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen zusammen.

Tab. 10: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen PEG versus Stent

PEG	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
	M (SD)								
<u>QLQ-C30</u>									
PF	67 (21)	64 (18)	57 (20)	61 (20)	62 (14)	65 (14)	65 (14)	63 (18)	82 (10)
RF	57 (25)	56 (22)	56 (24)	55 (21)	56 (19)	53 (20)	64 (13)	54 (15)	81 (13)
EF	76 (15)	72 (18)	71 (19)	71 (19)	76 (12)	74 (13)	85 (6)	76 (14)	83 (2)
CF	88 (19)	88 (15)	87 (15)	88 (22)	91 (11)	94 (8)	94 (14)	89 (14)	99 (4)**
SF	89 (19)	89 (19)	89 (19)	88 (20)	88 (19)	88 (19)	97 (7)	89 (19)	92 (13)
Global	55 (16)	52 (13)	46 (13)	46 (14)	53 (10)	54 (12)	61 (9)	52 (11)	74 (16)
FA	32 (31)	50 (24)	51 (23)	51 (26)	58 (20)	44 (22)	30 (18)	43 (20)	27 (14)
NV	8 (18)	9 (25)	8 (17)	4 (11)	0	0	3 (6)	3 (8)	4 (13)
PA	11 (23)	13 (22)	23 (33)	21 (31)	19 (29)	18 (28)	8 (28)	18 (29)	8 (21)
DY	47 (42)	42 (38)	42 (43)	39 (43)	49 (40)	41 (39)	33 (42)	24 (38)	24 (30)
SL	19 (34)	16 (23)	7 (14)	8 (19)	15 (26)	10 (21)	6 (14)	9 (15)	7 (19)
AP	26 (36)	32 (36)	39 (30)	37 (29)	26 (31)	23 (32)	6 (14)	19 (26)	10 (28)
CO	9 (22)	2 (8)	9 (24)	0	0	0	0	0	12 (21)
DI	7 (24)	5 (17)	2 (8)	0	0	0	0	0	7 (19)
FI	2 (8)	2 (8)	2 (8)	4 (16)	3 (9)	3 (9)	11 (27)	4 (15)	2 (9)
<u>QLQ OES18</u>									
Dys	54 (38)	48 (35)	41 (32)	33 (30)	29 (27)	26 (30)	33 (39)	30 (34)	11 (27)
Eat	37 (23)	43 (23)	43 (25)	39 (23)	31 (17)	26 (18)	21 (17)	31 (24)	11 (18)
Rfx	8 (17)	11 (15)	13 (13)	11 (13)	13 (14)	12 (14)	8 (14)	11 (12)	6 (8)
Pain	9 (17)	10 (17)*	14 (18)	11 (13)	10 (18)	8 (10)	6 (9)	8 (10)	4 (7)
SV	40 (45)	33 (42)	30 (40)	25 (38)	23 (39)	23 (39)	27 (44)	28 (40)	17 (36)
CH	21 (32)	28 (36)	35 (32)	27 (29)	13 (32)	8 (20)	22 (40)	21 (34)	10 (28)
DM	21 (34)	33 (33)	40 (33)	41 (30)	26 (24)	18 (22)	22 (18)	28 (28)	17 (21)
TA	12 (23)	9 (15)	9 (15)	8 (15)	8 (15)	8 (15)	6 (14)	7 (14)	7 (14)
CO	30 (31)	37 (33)	32 (36)	27 (32)	26 (31)	31 (29)	22 (27)	25 (27)	12 (31)
SP	21 (34)	26 (39)	26 (41)	16 (31)	18 (33)	18 (29)	28 (33)	25 (36)	2 (9)
<u>SSQ</u>									
Score	768 (471)	754 (459)	729 (405)	635 (387)	585 (377)	538 (408)	627 (560)	592 (462)	264 (426)
Stent	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
	M (SD)								
<u>QLQ-C30</u>									
PF	65 (30)	61 (25)	51 (24)	62 (28)	53 (21)	62 (40)	87 (0)	61 (24)	67 (28)
RF	53 (43)	53 (41)	50 (37)	50 (39)	54 (46)	56 (51)	100 (0)	50 (39)	67 (47)
EF	67 (25)	67 (27)	60 (30)	65 (21)	56 (26)	72 (48)	92 (0)	69 (33)	67 (47)
CF	92 (14)	89 (14)	81 (22)	92 (9)	88 (16)	83 (17)	100 (0)	92 (14)	83 (0)
SF	83 (28)	81 (27)	75 (33)	83 (28)	67 (38)	78 (38)	100 (0)	78 (34)	83 (24)
Global	50 (15)	47 (16)	50 (12)	56 (10)	52 (14)	50 (0)	50 (0)	57 (11)	67 (67)

FA	44 (32)	57 (36)	59 (25)	52 (21)	58 (25)	41 (32)	45 (0)	46 (23)	45 (47)
NV	3 (7)	6 (14)	17 (26)	11 (27)	17 (33)	22(38)* *	67 (0)	11 (27)	8 (12)
PA	39 (38)*	36 (39)	42 (38)	31 (22)	54 (28)*	44 (25)	50 (0)	39 (25)	33 (47)
DY	44 (50)	33 (42)	44 (46)	28 (33)	42 (50)	33 (58)	0	39 (49)	33 (47)
SL	28 (33)	33 (42)	33 (42)	22 (27)	50 (33)	33 (33)	67 (0)	28 (33)	17 (24)
AP	28 (39)	39 (33)	39 (39)	33 (30)	33 (38)	22 (19)	67 (0)	22 (37)	50 (24)*
CO	0	6 (14)	6 (14)	11 (27)	0	0	100 (0)	17 (41)	0
DI	11 (27)	17 (41)	0	0	8 (17)	0	0	0	0
FI	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>OLQ</u>									
<u>OESI8</u>									
Dys	37 (34)	33 (35)	29 (30)	28 (31)	28 (42)	37 (45)	44 (0)	31 (32)	22 (16)
Eat	32 (24)	53 (26)	39 (22)	33 (25)	33 (34)	33 (36)	42 (0)	38 (22)	13 (6)
Rfx	25 (35)	22 (31)	22 (25)	22 (20)	13 (25)	22 (19)	67 (0)	28 (27)	0
Pain	4 (9)	0	9 (18)	6 (9)	6 (11)	11 (11)	22 (0)	7 (9)	0
SV	17 (41)	17 (41)	17 (41)	17 (41)	25 (50)	33 (58)	0	17 (41)	17 (24)
CH	28 (25)	39 (25)	39 (25)	28 (25)	17 (33)	11 (19)	100 (0)	33 (37)	17 (24)
DM	72(25)* *	72 (39)*	72 (14)*	67 (21)	67 (27)*	56 (38)	0	67 (42)*	33 (0)
TA	11 (27)	11 (27)	6 (14)	11 (27)	0	0	0	11 (27)	0
CO	33 (42)	28 (44)	28 (39)	33 (42)	42 (50)	33 (58)	67 (0)	33 (42)	33 (0)
SP	28 (44)	28 (44)	28 (44)	22 (40)	17 (33)	33 (58)	0	22 (40)	17 (24)
<u>SSQ</u>									
Score	567 (503)	627 (483)	592 (486)	556 (447)	535 (647)	663 (657)	360 (0)	502 (463)	325 (361)

* p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,01

4.4 Betrachtung der Untergruppen

4.4.1 Ergebnisse der Untergruppe „Alter“

Der Altersmedian des für diese Arbeit betrachteten Patientenkollektivs lag zum Zeitpunkt der Befragung bei 67,5 Jahren, sodass zwei Gruppen gebildet wurden, eine \leq Altersmedian von 67,5 Jahren und die andere $>$ Altersmedian. Beide Gruppen wurden in der sich anschließenden statistischen Auswertung zu den jeweiligen Zeitpunkten miteinander verglichen.

Die Auswertung des EORTC-C-30-Fragebogens ergab eine signifikant bessere soziale Funktion zum Zeitpunkt T_{NB} in der Gruppe der $>67,5$ -Jährigen im Vergleich mit den $\leq 67,5$ -Jährigen ($p=0,02$). Grafisch abgebildet wurde dieser Aspekt in Abbildung 30.

Eine häufigere Dyspnoesympptomatik zum Zeitpunkt T₁-T₃ und T_{Ende} sowie mehr finanzielle Probleme in T₇ zeigten sich im Sinne eines Trends in der Gruppe der $\leq 67,5$ -Jährigen.

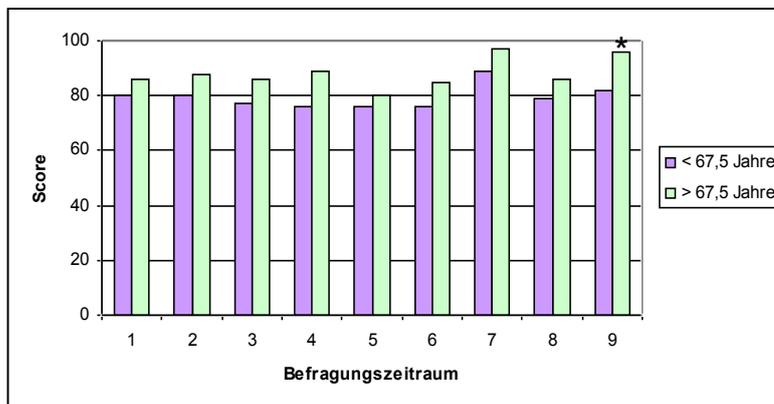


Abb. 30: EORTC QLQ C-30 Soziale Funktion

Bei der Betrachtung der Ergebnisse des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens zeigte sich, dass eine signifikant vermehrte Dysphagiesymptomatik zum Zeitpunkt T₆ von den Patienten der $>67,5$ -Jährigen angegeben wurde ($p=0,01$). Zu sehen in der Abbildung 31.

Bei der Refluxskala ergab sich zum Zeitpunkt T₃ ein trendhafter Verlauf zu einer gehäuften Refluxsymptomatik bei den $>67,5$ -Jährigen, jedoch in T₅ dann signifikant mehr Refluxsymptome in der Gruppe der $\leq 67,5$ -Jährigen ($p=0,04$). Im weiteren zeitlichen Verlauf erkennt man in der grafischen Darstellung dann wieder eine Zunahme der Refluxsymptomatik bei den $> 67,5$ -Jährigen, jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Abbildung 32).

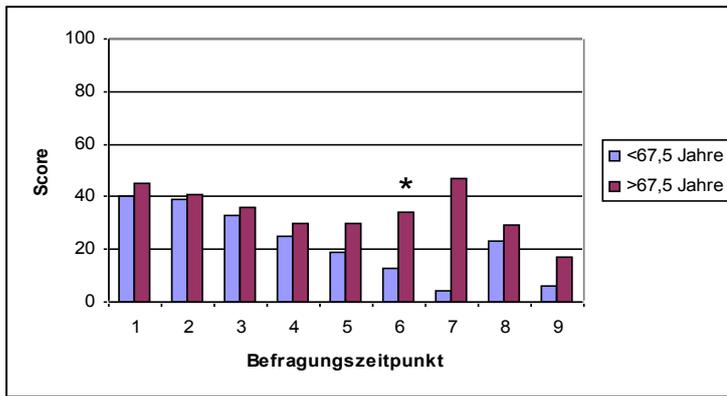


Abb. 31: EORTC QLQ OES18 *Dysphagieskala*

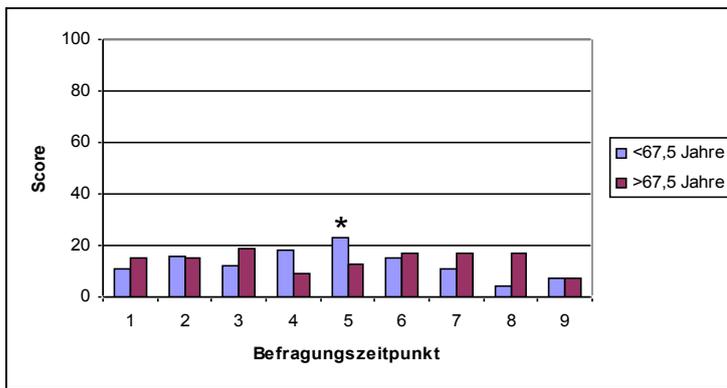


Abb. 32: EORTC QLQ OES18 *Refluxskala*

Bei der Auswertung der Ergebnisse des Sydney Swallow Questionnaire ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Es kann daraus geschlossen werden, dass sich die Patienten der Gruppen \leq / $>$ Altersmedian von 67,5 Jahren bezüglich der Schluckfunktion und dysphagiebedingten Symptomatik nicht signifikant unterscheiden.

Tabelle 11 gibt einen Überblick zu den Ergebnissen aller 3 Fragebögen, den Mittelwerten, Standardabweichungen und Signifikanzen in der Untergruppe „Alter“.

Tab. 11: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppe „Altersmedian“

Alter	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
< 67,5 Jahre	M (SD)								
<u>QLO-C30</u>									
PF	64 (21)	61 (22)	55 (21)	60 (20)	62 (17)	63 (18)	67 (13)	60 (21)	76 (18)
RF	52 (26)	47 (27)	46 (26)	44 (22)	53 (23)	47 (18)	61 (10)	43 (23)	75 (21)
EF	71 (17)	64 (21)	66 (29)	67 (20)	71 (16)	67 (24)	81 (13)	69 (19)	73 (27)
CF	88 (16)	88 (15)	82 (17)	86 (15)	88 (13)	89 (13)	94 (10)	89 (14)	93 (16)
SF	80 (26)	80 (26)	77 (28)	76 (25)	76 (25)	76 (25)	8 (19)	79 (25)	82 (15)
Global	52 (10)	49 (14)	47 (12)	47 (15)	53 (7)	54 (9)	61 (10)	52 (11)	73 (11)
FA	36 (26)	57 (22)	60 (21)	59 (23)	65 (16)	48 (17)	41 (28)	51 (21)	38 (19)
NV	3 (9)	3 (13)	7 (18)	3 (9)	0	2 (5)	0	2 (9)	2 (21)
PA	20 (33)	24 (33)	30 (37)	27 (33)	23 (27)	23 (26)	13 (25)	26 (30)	22 (32)
DY	51 (42)	47 (37)	47 (37)	36 (32)	53 (28)	50 (36)	42 (42)	49 (35)	33 (27)
SL	20 (33)	20 (33)	13 (25)	8 (15)	23 (32)	17 (28)	17 (19)	9 (15)	19 (28)
AP	27 (34)	31 (32)	33 (28)	36 (25)	27 (27)	27 (27)	17 (19)	22 (21)	19 (28)
CO	4 (17)	2 (9)	4 (11)	0	0	0	0	2 (9)	7 (14)
DI	7 (19)	9 (27)	2 (9)	0	0	0	0	0	19 (28)
FI	7 (19)	7 (19)	9 (20)	13 (26)	13 (23)	13 (23)	25 (32)	11 (24)	7 (21)
<u>QLO-OES18</u>									
Dys	44 (35)	39 (32)	33 (31)	25 (28)	19 (25)	13 (26)	4 (6)	23 (35)	6 (11)
Eat	34 (18)	39 (23)	41 (25)	37 (26)	27 (24)	20 (22)	17 (14)	8 (29)	8 (13)
Rfx	11 (23)	16 (23)	12 (18)	18 (17)	23 (15)*	15 (16)	11 (19)	4 (15)	7 (12)
Pain	13 (20)	13 (16)	13 (18)	13 (12)	11 (15)	6 (8)	7 (13)	7 (9)	8 (21)
SV	29 (43)	27 (42)	27 (38)	18 (32)	15 (35)	15 (35)	22 (38)	22 (39)	7 (14)
CH	24 (29)	31 (34)	33 (33)	21 (26)	12 (27)	6 (13)	11 (19)	16 (28)	3 (11)
DM	24 (34)	31 (34)	36 (32)	38 (33)	24 (26)	18 (31)	11 (19)	27 (34)	7 (14)
TA	16 (31)	16 (28)	13 (21)	8 (20)	3 (10)	3 (10)	0	7 (19)	3 (10)
CO	38 (35)	36 (34)	31 (34)	26 (34)	27 (33)	33 (37)	22 (38)	29 (33)	13 (17)
SP	31 (39)	40 (44)	33 (42)	21 (35)	27 (39)	24 (37)	22 (39)	27 (38)	7 (14)
<u>SSQ</u>									
Score	659 (392)	726 (429)	704 (407)	580 (326)	550 (371)	492 (371)	398 (144)	232 (171)	570 (422)
Alter	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
≥ 67,5 Jahre	M (SD)								
<u>QLO-C30</u>									
PF	68 (23)	64 (16)	57 (18)	63 (20)	62 (13)	68 (18)	6 (17)	65 (15)	69 (11)
RF	56 (31)	54 (26)	54 (27)	55 (24)	55 (24)	7 (27)	70 (22)	56 (20)	72 (13)
EF	73 (24)	69 (25)	67 (23)	72 (19)	70 (20)	73 (26)	85 (7)	76 (22)	83 (15)
CF	90 (18)	91 (12)	89 (15)	92 (12)	94 (8)	95 (8)	93 (15)	92 (12)	96 (7)
SF	86 (27)	88 (24)	86 (25)	89 (24)	80 (31)	85 (29)	97 (7)	86 (27)	96 (7) *
Global	54 (18)	50 (14)	47 (12)	50 (11)	51 (12)	51 (11)	57 (9)	54 (10)	71 (19)

FA	40 (34)	52 (29)	54 (26)	49 (22)	53 (21)	43 (26)	33 (18)	42 (19)	24 (17)
NV	13 (20)	8 (16)	7 (17)	4 (17)	6 (20)	7 (21)	17 (29)	5 (17)	6 (17)
PA	14 (23)	16 (24)	20 (23)	16 (15)	29 (33)	20 (28)	20 (27)	17 (22)	13 (26)
DY	31 (41)	29 (36)	29 (40)	31 (41)	39 (44)	23 (35)	20 (30)	31 (37)	19 (34)
SL	25 (35)	20 (32)	15 (30)	13 (21)	20 (28)	13 (23)	13 (30)	15 (24)	11 (24)
AP	23 (34)	29 (32)	33 (26)	31 (23)	21 (27)	13 (17)	13 (30)	19 (24)	15 (34)
CO	6 (18)	4 (11)	10 (26)	4 (17)	0	0	20 (45)	4 (17)	15 (24)
DI	10 (26)	6 (18)	0	2 (8)	0	0	0	0	7 (22)
FI	2 (8)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	3 (10)	3 (11)	0	0	4 (11)

**OLQ-
OESI8**

Dys	45 (38)	41 (39)	36 (30)	30 (29)	30 (29)	34 (30)*	47 (36)	29 (27)	17 (32)
Eat	36 (25)	46 (25)	41 (21)	35 (18)	32 (16)	32 (17)	28(15)	31 (15)	16 (21)
Rfx	15 (20)	15 (13)	19 (12)	16 (14)	9 (16)	13 (13)	17 (29)	17 (18)	7 (9)
Pain	10 (20)	9 (20)	17 (27)	13 (18)	18 (25)	17 (17)	11 (11)	12 (15)	5 (8)
SV	27 (43)	21 (36)	19 (36)	21 (38)	21 (40)	23 (42)	20 (45)	19 (36)	22 (44)
CH	19 (27)	27 (30)	38 (27)	27 (28)	9 (30)	7 (21)	40 (55)	23 (36)	15 (34)
DM	42 (35)	54 (36)	56 (29)	52 (27)	39 (29)	33 (22)	20 (18)	42 (33)	25 (22)
TA	13 (24)	8 (15)	6 (13)	6 (13)	6 (13)	7 (14)	7 (15)	7 (14)	7 (15)
CO	27 (30)	31 (35)	27 (35)	33 (34)	30 (35)	23 (23)	27 (28)	21 (24)	26 (36)
SP	17 (32)	17 (32)	17 (34)	15 (30)	7 (20)	10 (22)	20 (30)	17 (30)	0

SSQ

Score	631 (483)	681 (437)	633 (380)	599 (400)	558 (431)	574 (443)	670 (604)	509 (416)	324 (526)
--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	-----------

* p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,01

4.4.2 Ergebnisse der Untergruppe „T-Stadium“

Um die Werte bezüglich des Tumorstadiums bei diesem Patientenkollektiv vergleichend betrachten zu können, bildeten wir zwei Gruppen. Der einen Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, welche ein T-Stadium T₁ bis T₃ aufwiesen. Patienten mit einem T₄-Stadium wurden in einer zweiten Gruppe zusammengefasst. Die T₁-T₃-Gruppe umfasste 17 Patienten, die T₄-Gruppe 11. Bei 3 Patienten war das T-Stadium nicht beziehungsweise nicht ausreichend dokumentiert, diese Patienten schlossen wir aus dieser Untersuchung aus.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC QLQ C-30 zeigte sich für Patienten mit dem Tumorstadium T₁ bis T₃ zum einen eine signifikant bessere physische Funktion zu den Zeitpunkten T₁ und T_{Ende} ($p=0,03$; $0,02$), zum anderen eine signifikant bessere Rollenfunktion zum Zeitpunkt T₁ ($p=0,01$) und eine erhöhte kognitive Funktion in T₁, T₂ und T_{Ende} im Sinne eines Trends. Weitere signifikante Ergebnisse ergaben sich bei der globalen Gesundheit. Hier konnte zu den Zeitpunkten T₁-T₃, T_{Ende} und T_{NB} eine bessere globale Gesundheit und Lebensqualität für Patienten der T₁-T₃-Gruppe im Vergleich zur T₄-Gruppe festgestellt werden ($p=0,04$; $0,007$; $0,004$; $0,01$; $0,008$).

Patienten mit dem Tumorstadium T₄ hatten zu den Zeitpunkten T₁ und T₂ eine signifikant vermehrte Dyspnoesyndromatik ($p=0,03$; $0,03$), außerdem eine trendhaft erhöhte Fatiguesyndromatik in T₂ und zum Zeitpunkt T₃ vermehrte Appetitlosigkeit im Vergleich zu Patienten mit dem Tumorstadium T₁-T₃.

Die Abbildungen 33 bis 36 stellen die oben beschriebenen Zusammenhänge noch einmal grafisch dar.

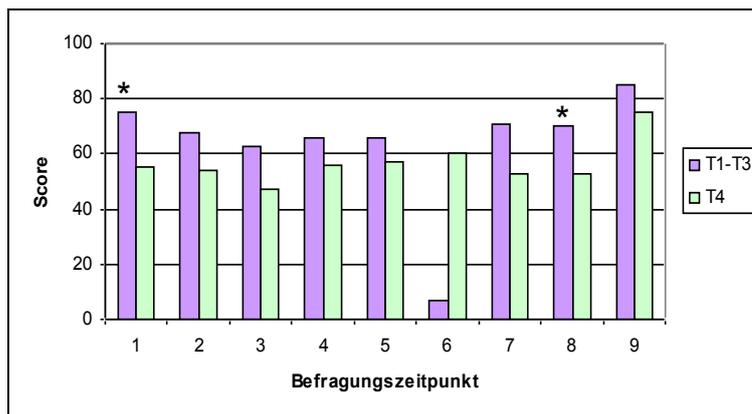


Abb. 33: EORTC QLQ C-30 *Physische Funktion*

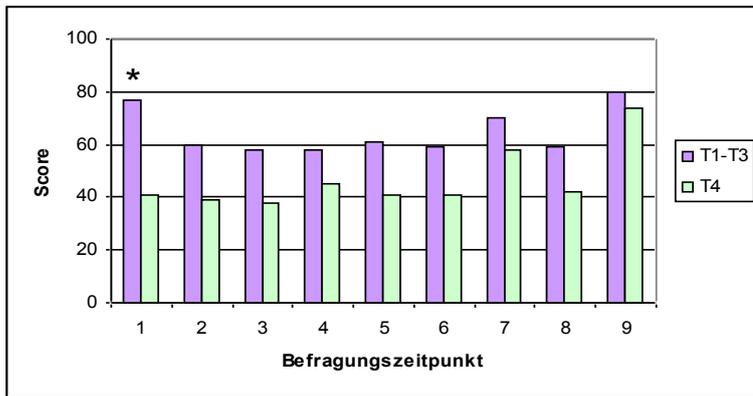


Abb. 34: EORTC QLQ C-30 Rollenfunktion

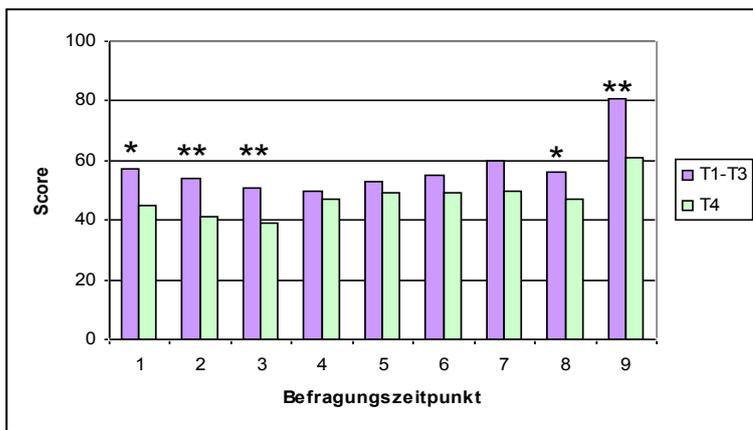


Abb. 35: EORTC QLQ C-30 Globale Gesundheit

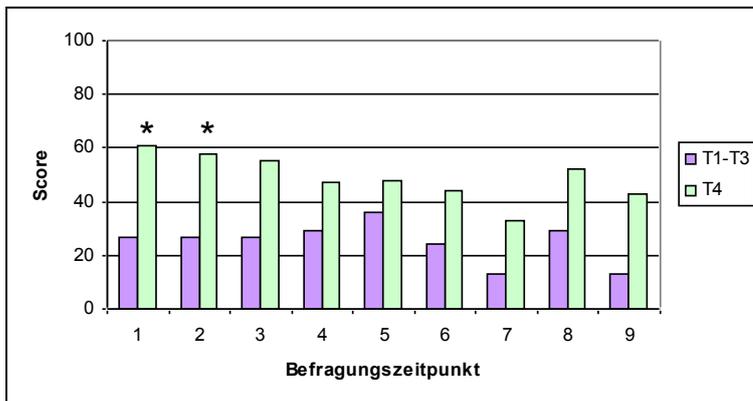


Abb. 36: EORTC QLQ C-30 Dyspnoe

Besonders bei der Auswertung des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens im Zusammenhang mit dieser Untergruppe traten gehäuft signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen auf. So zeigten sich zum einen signifikant vermehrte Dysphagie und dysphagieassoziierte Probleme in T1-T6, T_{Ende} und T_{NB} in der Gruppe T4-Stadium ($p=0,006$; $0,003$; $0,0007$; $0,009$; $0,01$; $0,007$; $0,003$; $0,006$), zum anderen auch für Patienten mit Tumorstadium T4 ein signifikant vermehrtes Auftreten von Problemen bei der

Nahrungsaufnahme (Essensskala) zu T1-T6 ($p=0,03$; $0,02$; $0,009$; $0,03$; $0,04$; $0,04$) im Vergleich zur Gruppe T1-bis-T3-Stadium.

Des Weiteren klagten Patienten mit dem Tumorstadium T4 über signifikant mehr Schwierigkeiten beim Schlucken ihres Speichels zum Zeitpunkt T1-T6, T_{Ende} und T_{NB} ($p=0,03$; $0,02$; $0,003$; $0,0005$; $0,01$; $0,01$; $0,003$; $0,03$), über signifikant häufigeres Verschlucken beim Schlucken von Speisen in T2, T3, T_{NB} ($p=0.001$; $0,02$; $0,03$), außerdem über signifikant mehr Probleme beim Husten in T1-T4 und T_{Ende} ($p=0,01$; $0,001$; $0,001$; $0,03$; $0,03$) sowie über signifikant größere Probleme beim Sprechen zu den Zeitpunkten T1-T3 und T_{Ende} ($p=0,008$; $0,002$; $0,008$; $0,004$) im Vergleich zur Patientengruppe mit dem Tumorstadium T1 bis T3.

Verbildlicht wird oben Beschriebenes durch die Abbildungen 37 bis 42.

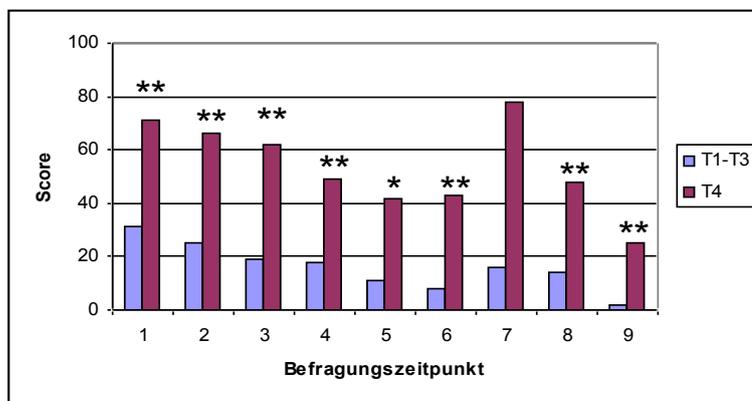


Abb. 37: EORTC QLQ OES18 *Dysphagieskala*

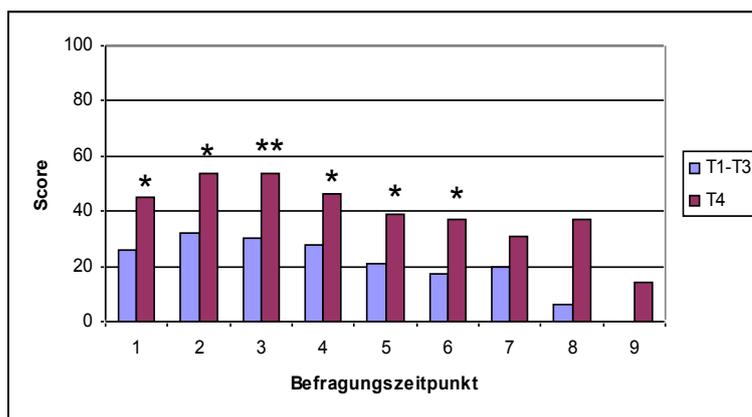


Abb. 38: EORTC QLQ OES18 *Essensskala*

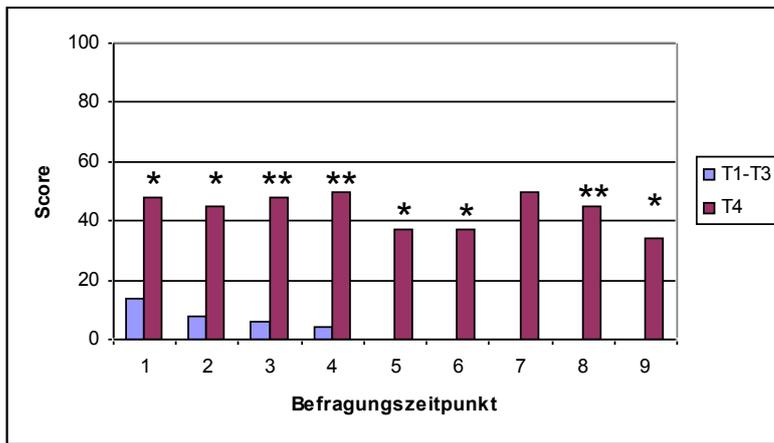


Abb. 39: EORTC QLQ OES18 Schwierigkeiten Speichel zu schlucken

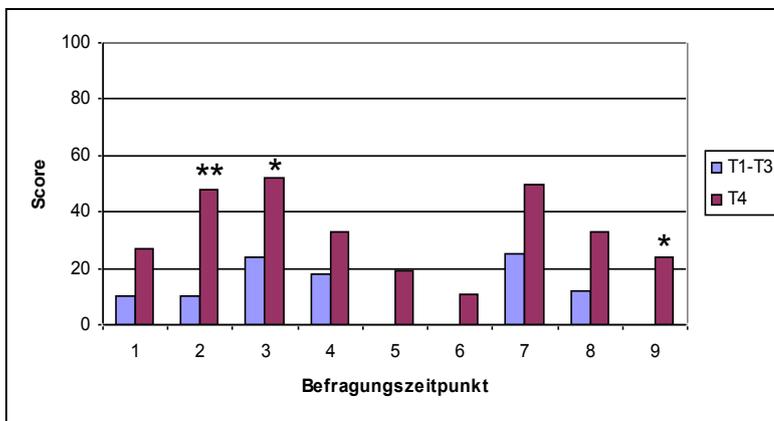


Abb. 40: EORTC QLQ OES18 Verschlucken

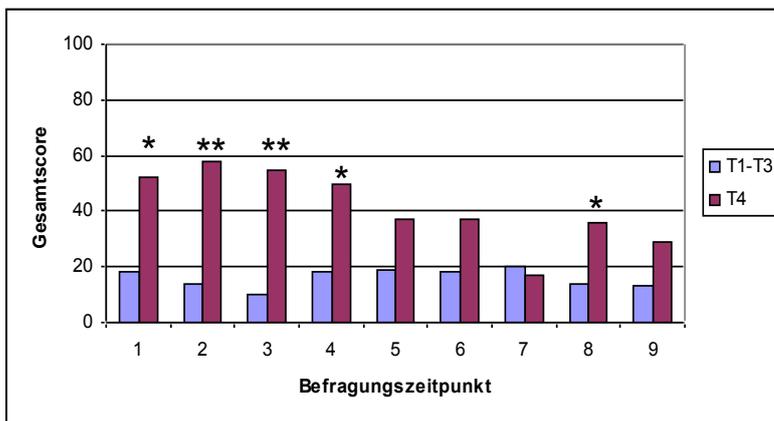


Abb. 41: EORTC QLQ OES18 Schwierigkeiten beim Husten

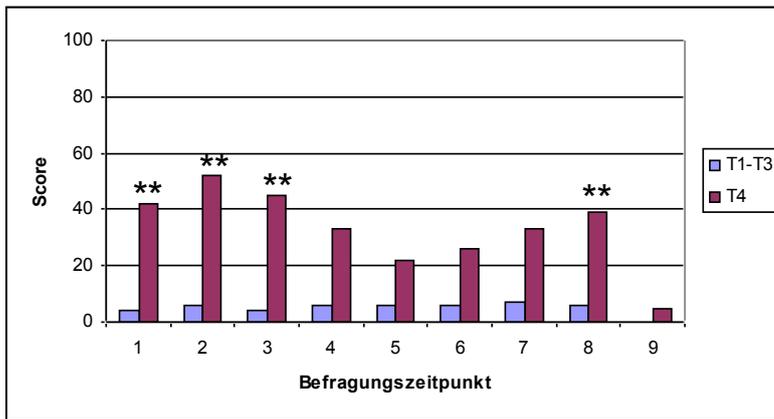


Abb. 42: EORTC QLQ OES18 Probleme beim Sprechen

Bei der Betrachtung der Beeinträchtigung der Schluckfunktion mittels des Sydney Swallow Questionnaire und der sich daraus ergebenden Schweregradeinteilung der Schluckstörung wiesen Patienten der T4-Gruppe signifikant größere Schluckprobleme zu den Zeitpunkten T1-T6, T_{Ende} und T_{NB} auf im Vergleich zu Patienten aus der T1-T3-Gruppe auf (p=0,02; 0,002; 0,0003; 0,001; 0,03; 0,04; 0,01).

Eine grafische Darstellung gibt die Abbildung 43 wieder.

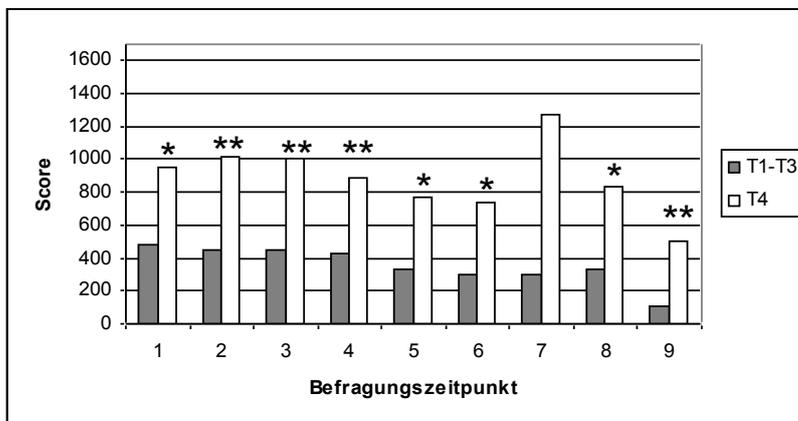


Abb. 43: Sydney Swallow Questionnaire

Es folgt eine tabellarische Zusammenfassung (Tabelle 12) aller Mittelwerte Standardabweichungen und Signifikanzen der drei Fragebögen der Untergruppe des T-Stadiums.

Tab. 12: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppe „T-Stadium“

T-Stadium	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
T1-T3-Srad.	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
<u>QLO-C30</u>									
PF	75 (18)*	68 (16)	63 (20)	66 (21)	66 (11)	71 (15)	71 (13)	70 (15)*	85 (14)
RF	77 (28)*	60 (28)	58 (26)	58 (22)	61 (19)	59 (16)	70 (22)	59 (19)	80 (15)
EF	74 (22)	65 (26)	68 (23)	71 (18)	70 (18)	74 (28)	83 (10)	75 (25)	80 (24)
CF	93 (12)	92 (10)	87 (15)	89 (13)	92 (9)	92 (11)	92 (7)	91 (12)	93 (16)
SF	83 (28)	83 (25)	80 (25)	82 (25)	76 (30)	80 (28)	90 (15)	80 (28)	88 (14)
Global	57 (14)*	54(13)* *	51(11)* *	50 (15)	53 (10)	55 (9)	60 (9)	56 (11)*	81(10)* *
FA	31 (27)	47 (24)	55 (24)	54 (25)	58 (17)	40 (19)	36 (21)	44 (22)	28 (18)
NV	7 (16)	14 (27)	12 (23)	9 (19)	6 (19)	9 (20)	13 (30)	7 (18)	10 (21)
PA	18 (27)	22 (29)	25 (33)	25 (31)	29 (29)	24 (27)	20 (27)	27 (32)	13 (28)
DY	27 (40)	27 (32)	27 (36)	29 (35)	36 (36)	24 (30)	13 (18)	29 (33)	13 (18)
SL	29 (41)	24 (33)	20 (31)	16 (24)	21 (27)	18 (27)	20 (30)	14 (24)	17 (28)
AP	22 (33)	25 (30)	29 (31)	25 (30)	25 (35)	21 (31)	20 (30)	24 (31)	10 (22)
CO	8 (22)	6 (13)	4 (11)	4 (16)	0	0	20 (45)	6 (25)	13 (17)
DI	4 (11)	4 (11)	2 (8)	2 (8)	0	0	0	0	17 (28)
FI	6 (13)	6 (13)	8 (15)	10 (20)	11 (16)	13 (17)	20 (30)	10 (20)	7 (21)
<u>QLO-OES18</u>									
Dys	31(31)	25(26)	19(17)	18(19)	11 (11)	8 (11)	16 (22)	14(21)	2 (17)
Eat	26 (23)*	32 (23)	30(23)	28 (22)	21 (15)	17 (16)	20 (15)	6 (18)	0
Rfx	12 (18)	14 (13)	12 (13)	13 (14)	17 (19)	18 (16)	23 (28)	15 (18)	8 (12)
Pain	14 (24)	13 (21)	14 (24)	11 (15)	14 (21)	11 (16)	11 (11)	9 (15)	9 (21)
SV	14 (31)	8 (19)	6 (18)	4 (16)	0	0	0	4 (16)	0
CH	10 (16)	10(16)	24 (23)	18 (21)	0	0	25 (50)	12 (26)	0
DM	27 (27)	35 (32)	39 (29)	39 (27)	33 (32)	21 (22)	13 (18)	29 (31)	10 (16)
TA	6 (13)	8 (19)	8 (15)	4 (11)	6 (13)	6 (13)	7 (15)	4 (11)	10 (16)
CO	18 (24)	14(24)	10(20)	18(27)	19 (26)	18 (27)	20 (30)	14 (24)	13 (23)
SP	4 (11)	6 (18)	4 (11)	6 (18)	6 (19)	6 (20)	7 (15)	6 (18)	0
<u>SSQ</u>									
Score	478 (345)	452 (254)	453 (208)	424 (204)	331 (172)	300 (146)	300 (143)	336 (202)	108 (109)
T-Stadium	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
T4-Stadium	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
<u>QLO-C30</u>									
PF	55 (23)	54 (21)	47 (17)	56 (18)	57 (20)	60 (20)	53 (19)	53 (19)	75 (16)
RF	41 (24)	39 (20)	38 (26)	45 (25)	41 (22)	41 (28)	58 (12)	42 (19)	74 (21)
EF	68 (21)	65 (21)	59 (22)	68 (24)	70 (18)	64 (21)	83 (12)	68 (21)	75 (23)
CF	80 (22)	82 (16)	79 (17)	87 (15)	89 (14)	91 (12)	83 (24)	83 (5)	95 (8)
SF	79 (27)	80 (28)	79 (31)	80 (27)	78 (28)	78 (28)	100 (0)	82 (26)	86 (15)

Global	45 (12)	41 (9)	39 (8)	47 (9)	49 (9)	49 (10)	50 (0)	47 (7)	61 (13)
FA	48 (35)	66 (20)	63 (24)	51 (23)	59 (24)	52 (25)	33 (31)	49 (19)	37 (23)
NV	12 (22)	2 (5)	5 (8)	0	0	0	8 (12)	2 (5)	2 (6)
PA	23 (34)	26 (32)	36 (32)	23 (22)	30 (33)	26 (30)	25 (35)	23 (24)	17 (29)
DY	61 (36)*	58 (37)*	55 (40)	47 (42)	48 (38)	44 (41)	33 (47)	52 (40)	43 (32)
SL	21 (34)	21 (34)	12 (22)	3 (11)	11 (24)	7 (15)	0	9 (16)	10 (16)
AP	33 (42)	42 (40)	48 (27)	40 (21)	30 (26)	22 (24)	0	21 (22)	29 (41)
CO	3 (10)	0	12 (31)	0	0	0	0	0	10 (25)
DI	15 (35)	15 (35)	0	0	0	0	0	0	0
FI	6 (20)	6 (20)	6 (20)	7 (21)	7 (22)	7 (22)	0	6 (20)	5 (13)
<u>QLQ-</u>									
<u>OES18</u>									
Dys	71(33)* *	66(32)* *	62(30)* *	49(33)* *	42 (34)*	43(35)* *	78 (31)	48(35)* *	25(24) *
Eat	45 (16)*	54 (19)*	54(17)* *	46 (19)*	39 (23)*	37 (21)*	31 (17)	37 (22)	14 (22)
Rfx	11 (17)	12 (15)	18 (12)	18 (15)	17 (14)	11 (12)	0	14 (13)	5 (8)
Pain	10 (15)	10 (15)	20 (23)	18 (15)	17 (21)	12 (10)	11 (16)	12 (11)	5 (9)
SV	48 (48)*	45 (48)*	48(46)* *	50(42)* *	37 (48)*	37 (48)*	50 (71)	45(48)* *	34 47)*
CH	27 (28)	48(31)* *	52 (35)*	33 (35)	19 (38)	11 (24)	50 (71)	33 (42)	23 (37)*
DM	33 (39)	48 (38)	56 (31)	50 (32)	33 (24)	33 (33)	33 (0)	36 (35)	24 (25)
TA	24 (37)	15 (23)	12 (22)	7 (13)	4 (11)	4 (11)	0	6 (13)	0
CO	52 (35)*	58(34)* *	55(37)* *	50 (39)*	37 (39)	37 (31)	17 (24)	36 (31)*	29 (36)
SP	42(45)* *	52(46)* *	45(48)* *	33 (44)	22 (33)	26 (36)	33 (47)	39(44)* *	5 (13)
<u>SSQ</u>									
Score	478 (345)*	452 (254)**	453 (208)**	424 (204)**	331 (172)*	300 (146)*	300 (143)	336 (202)*	108 (109)* *

* p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,01

4.4.3 Ergebnisse der Untergruppe „M-Stadium“

Auch bei der Untersuchung eines etwaigen Einflusses des M-Stadiums auf die Schluckfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit Radio(chemo)therapie bei Ösophaguskarzinom wurden zuvor zwei Vergleichsgruppen gebildet (eine M₀- und eine M₁-Gruppe). Der Gruppe mit Metastasenstadium M₀ konnten 14 Patienten zugeordnet werden und der Gruppe mit Metastasenstadium M₁ 8 Patienten.

Patienten mit keinem beziehungsweise nicht ausreichend dokumentierten oder als M_x bezeichneten M-Stadium wurde nicht in diese Betrachtung eingeschlossen. Dies war bei 9 Patienten der Fall.

Bei der statistischen Auswertung wurden, wie bei den vorangegangenen Untergruppen, beide Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten miteinander in Vergleich gesetzt, um zu eruieren, ob es eventuell signifikante Unterschiede bezüglich Schluckfunktion und Lebensqualität zwischen den Patienten mit einem M₀- und einem M₁-Stadium gibt.

Es ergaben sich bei der Auswertung des EORTC-QLQ-C-30-Fragebogens für die globale Gesundheit signifikante Werte für die M₁-Gruppe zum Zeitpunkt T4 ($p=0,02$). Daraus folgt, dass Patienten mit einem Metastasenstadium M₁ eine signifikant bessere globale Gesundheit und damit einhergehende Lebensqualität angaben als die Patienten mit einem Metastasenstadium M₀.

Bei dem Symptom Schlaflosigkeit konnten signifikante Werte zum Zeitpunkt T4 in der M₀-Gruppe gezeigt werden ($p=0,03$). Daraus schlussfolgernd ergibt sich, dass zum Zeitpunkt T4 Patienten der M₀-Gruppe über signifikant mehr Schlafstörungen klagten als Patienten der M₁-Gruppe. Dargestellt wurden diese beiden signifikanten Ergebnisse in Abbildung 44 und 45.

Des Weiteren konnte eine erhöhte Angabe von Schmerzen zum Zeitpunkt T4 im Sinne eines Trends in der M₀-Gruppe beobachtet werden.

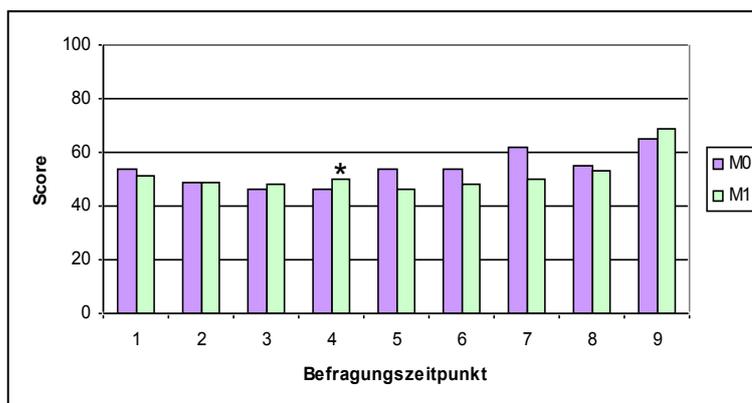


Abb. 44: EORTC QLQ C-30 *Globale Gesundheit*

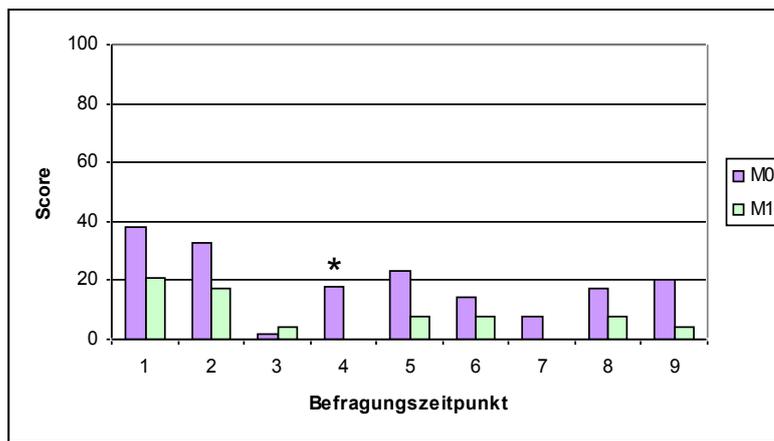


Abb. 45: EORTC QLQ C-30 *Schlafprobleme*

Die statistische Auswertung des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens ergab in keinem Bereich einen signifikanten Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv mit M0- und dem mit M1-Status.

Lediglich bei der Dysphagieskala, der Schmerzskala und dem Symptom „Verschlucken“ konnte ein trendhaftes Geschehen abgelesen werden. So zeigte sich, dass Patienten mit einem Metastasenstatus von M1 häufiger über Dysphagie und Dysphagieassoziierte Symptome zu den Zeitpunkten T5 bis T7 klagten, als Patienten aus der M0-Gruppe ($p=0,09$; $0,06$; $0,08$). Des Weiteren gab das M1-Patientenkollektiv zum Zeitpunkt T_{NB} mehr und häufiger Schmerzen ($p=0,08$) und das häufigere Vorkommen von Verschlucken bei der Nahrungsaufnahme in T_{Ende} ($p=0,09$) an, als das M0-Patientenkollektiv.

Auch bei der Betrachtung der Ergebnisse der statistischen Auswertung des Sydney Swallow Questionnaire konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der M0- und M1-Gruppe aufgezeigt werden. Letztendlich ergab sich auch hier nur ein trendhafter Verlauf zum Zeitpunkt T7 ($p=0,10$), welcher die Annahme stützt, dass Patienten mit M1-Stadium tendenziell mehr Probleme beim Schlucken haben, als Patienten mit einem M0-Stadium. Auch im weiteren zeitlichen Verlauf zeigten sich grafisch ablesbar höhere Werte in der M1-Gruppe, jedoch ohne statistisch belegbare Signifikanz.

In Tabelle 13 wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen und signifikanten Werte aller drei Fragebögen bezogen auf die Untergruppe des M-Stadiums zusammengefasst.

Tab. 13: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppe „M-Stadium“

M-Stadium	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
M0	M (SD)	M (SD)							
<u>QLQ-C30</u>									
PF	62 (21)	58 (22)	53 (21)	59 (20)	64 (14)	65 (18)	68 (12)	64 (19)	72 (18)
RF	54 (30)	43 (26)	44 (23)	47 (22)	50 (12)	49 (17)	63 (16)	48 (18)	77 (21)
EF	64 (24)	56 (26)	60 (25)	67 (20)	68 (19)	66 (29)	81 (10)	66 (25)	73 (27)
CF	89 (14)	89 (12)	85 (18)	90 (13)	90 (11)	92 (13)	96 (8)	90 (13)	93 (16)
SF	75 (32)	76 (29)	73 (30)	73 (28)	71 (30)	74 (29)	88 (16)	73 (30)	67 (13)
Global	54 (14)	49 (14)	46 (10)	48 (14)	54 (8)	54 (9)	62 (8)	55 (11)	65 (12)
FA	36 (28)	53 (25)	63 (22)	56 (21)	59 (13)	45 (19)	33 (24)	45 (22)	36 (22)
NV	8 (13)	14 (29)	5 (10)	3 (9)	0	3 (6)	0	1 (4)	12 (21)
PA	20 (35)	26 (34)	31 (34)	27 (28)	28 (31)	24 (29)	13 (25)	26 (27)	20 (32)
DY	40 (40)	45 (36)	43 (43)	38 (36)	41 (34)	33 (35)	17 (19)	45 (38)	23 (27)
SL	38 (43)	33 (39)	29 (34)	18 (22)*	23 (28)	14 (22)	8 (17)	17 (22)	20 (28)
AP	29 (39)	31 (36)	38 (34)	41 (28)	23 (34)	19 (30)	8 (17)	19 (28)	13 (28)
CO	10 (24)	5 (12)	2 (9)	0	0	0	0	0	10 (16)
DI	10 (20)	10 (28)	0	3 (9)	3 (9)	0	0	0	13 (28)
FI	7 (14)	7 (14)	10 (16)	13 (22)	10 (16)	11 (16)	25 (32)	12 (21)	7 (21)
<u>QLQ-OES18</u>									
Dys	46 (40)	41 (39)	31 (31)	22 (24)	18 (24)	16 (27)	8 (17)	20 (34)	6 (11)
Eat	35 (21)	42 (28)	39 (24)	35 (19)	28 (22)	24 (24)	15 (10)	27 (23)	13 (17)
Rfx	11 (17)	14 (14)	11 (12)	13 (14)	15 (16)	14 (14)	13 (16)	12 (10)	8 (21)
Pain	14 (26)	14 (23)	12 (24)	12 (16)	13 (20)	9 (16)	8 (11)	9 (15)	8 (21)
SV	29 (41)	24 (38)	26 (41)	18 (38)	15 (38)	17 (39)	0	21 (43)	13 (32)
CH	19 (22)	21 (48)	33 (35)	21 (26)	5 (18)	3 (10)	0	10 (28)	3 (10)
DM	31 (31)	38 (34)	43 (30)	38 (27)	31 (32)	22 (33)	17 (19)	31 (36)	10 (16)
TA	12 (28)	14 (25)	12 (21)	5 (13)	5 (13)	6 (13)	8 (17)	5 (12)	7 (14)
CO	38 (34)	36 (36)	31 (38)	33 (36)	26 (31)	31 (33)	8 (17)	26 (31)	20 (23)
SP	17 (31)	29 (39)	26 (42)	21 (35)	15 (29)	17 (33)	8 (17)	21 (38)	3 (11)
<u>SSQ</u>									
Score	666 (466)	628 (463)	617 (423)	506 (326)	430 (355)	393 (353)	285 (160)	459 (460)	181 (173)
M-Stadium	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
M1	M (SD)	M (SD)							
<u>QLQ-C30</u>									
PF	72 (26)	68 (20)	64 (21)	70 (18)	66 (19)	66 (20)	53 (19)	67 (18)	80 (14)
RF	54 (34)	56 (27)	58 (33)	60 (25)	4 (22)	46 (37)	58 (12)	58 (20)	71 (8)
EF	76 (21)	76 (20)	76 (17)	79 (18)	75 (18)	65 (14)	83 (12)	79 (14)	77 (14)
CF	88 (25)	92 (13)	90 (13)	94 (12)	96 (8)	96 (8)	83 (24)	89 (16)	96 (8)
SF	85 (23)	88 (23)	88 (23)	88 (23)	88 (25)	88 (25)	100 (0)	88 (23)	88 (16)
Global	51 (20)	49 (16)	48 (17)	50 (14)*	46 (11)	48 (14)	50 (0)	53 (11)	69 (28)

FA	46 (41)	57 (27)	47 (28)	35 (18)	56 (27)	53 (34)	33 (31)	38 (17)	28 (21)
NV	17 (25)	2 (6)	2 (6)	0	0	0	8 (12)	2 (6)	0
PA	8 (18)	13 (23)	13 (25)	6 (12)	25 (40)	25 (40)	25 (35)	10 (19)	13 (25)
DY	42 (46)	38 (42)	38 (42)	29 (45)	50 (43)	42 (50)	33 (47)	29 (42)	33 (47)
SL	21 (35)	17 (25)	4 (12)	0	8 (17)	8 (17)	0	8 (17)	4 (12)
AP	38 (42)	42 (39)	42 (24)	25 (15)	25 (17)	25 (32)	0	21 (25)	25 (50)
CO	4 (12)	4 (12)	17 (36)	0	0	0	0	0	25 (32)
DI	13 (35)	12 (25)	4 (12)	0	0	0	0	0	8 (17)
FI	8 (24)	8 (24)	8 (24)	8 (24)	17 (33)	17 (33)	0	8 (17)	8 (24)

**QLQ-
QESI8**

Dys	49 (35)	43 (33)	43 (34)	36 (37)	47 (40)	50 (41)	78 (31)	33 (36)	31 (47)
Eat	30 (27)	35 (21)	38 (21)	30 (22)	35 (23)	38 (20)	38 (18)	27 (20)	19 (27)
Rfx	10 (20)	10 (15)	17 (13)	15 (16)	12 (16)	13 (16)	0	13 (15)	0
Pain	8 (17)	10 (15)	19 (27)	15 (19)	28 (29)	17 (14)	11 (16)	11 (13)	11 (9)
SV	25 (46)	25 (46)	21 (40)	21 (40)	25 (50)	25 (50)	50 (71)	21 (40)	25 (50)
CH	17 (31)	38 (38)	42 (35)	38 (33)	25 (50)	17 (33)	50 (71)	29 (38)	33 (47)
DM	33 (40)	50 (40)	54 (31)	58 (30)	42 (17)	42 (17)	33 (0)	46 (31)	25 (32)
TA	21 (31)	13 (17)	13 (17)	8 (15)	8 (17)	8 (17)	0	8 (15)	8 (16)
CO	25 (35)	33 (40)	33 (40)	33 (40)	42 (42)	42 (17)	17 (24)	21 (25)	25 (50)
SP	25 (46)	25 (46)	21 (40)	21 (40)	17 (33)	25 (32)	33 (47)	25 (39)	0

SSQ

Score	645 (539)	728 (446)	743 (395)	714 (460)	785 (573)	773 (615)	1270 (467)	655 (502)	510 (800)
--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--------------	-----------

* p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,01

4.4.4 Ergebnisse der Untergruppe „Gesamtdosis“

Um zu untersuchen, ob die verwendete Gesamtdosis der Bestrahlung einen Einfluss auf die Schluckfunktion und Lebensqualität hat, bildeten wir auch hier zwei Vergleichsgruppen. Der einen Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, die eine Gesamtdosis von ≥ 60 Gy über den gesamten Therapiezeitraum erhielten und der anderen Gruppe die Patienten, die eine Gesamtdosis von < 60 Gy erhielten. In die Gruppe ≥ 60 Gy Gesamtdosis gingen die Werte von 12 Patienten ein, in die Gruppe < 60 Gy Gesamtdosis die von 19 Patienten. In der anschließenden statistischen Auswertung und Betrachtung wurden die beiden Gruppen bezüglich ihrer Unterschiede in der Schluckproblematik und Lebensqualität zu den jeweiligen Zeitpunkten T1 bis T_{NB} miteinander verglichen.

Bei der Betrachtung der beiden Gruppen zur Gesamtdosis im EORTC QLQ C-30 zeigten sich signifikante Unterschiede bei zwei Funktionsskalen. Bei Patienten, die eine Gesamtdosis von < 60 Gy erhielten, ergaben sich signifikant bessere Werte im Bereich der emotionalen Funktion zum Zeitpunkt T1 und T2 ($p=0,03$; $0,04$), jedoch eine signifikant bessere kognitive Funktion in T5 für Patienten mit ≥ 60 Gy Gesamtdosis ($p=0,02$). Es sollte aber erwähnt werden, dass es im weiteren zeitlichen Verlauf zu einer statistisch und grafisch nachvollziehbaren Angleichung der Werte in beiden Gruppen kommt und zum Zeitpunkt T7 und T_{NB} eine gering bessere kognitive Funktion für Patienten mit < 60 Gy Gesamtdosis erkennbar ist, jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Abbildungen 46 und 47). Des Weiteren wurden in der Gruppe ≥ 60 Gy Gesamtdosis signifikant häufiger finanzielle Probleme zum Zeitpunkt T3, T4 und T_{Ende} angegeben ($p=0,04$; $0,03$; $0,03$). Abbildung 48 spiegelt dies wider.

Im Sinne eines Trends gaben Patienten mit ≥ 60 Gy Gesamtdosis zum Zeitpunkt T_{NB} vermehrte Dyspnoe an.

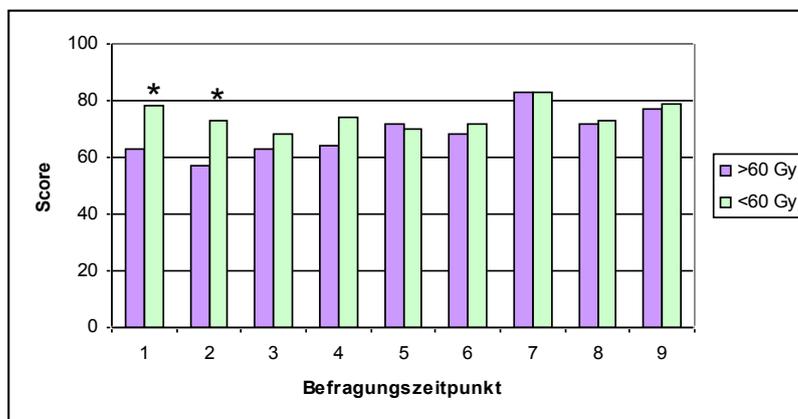


Abb. 46: EORTC QLQ C-30 *Emotionale Funktion*

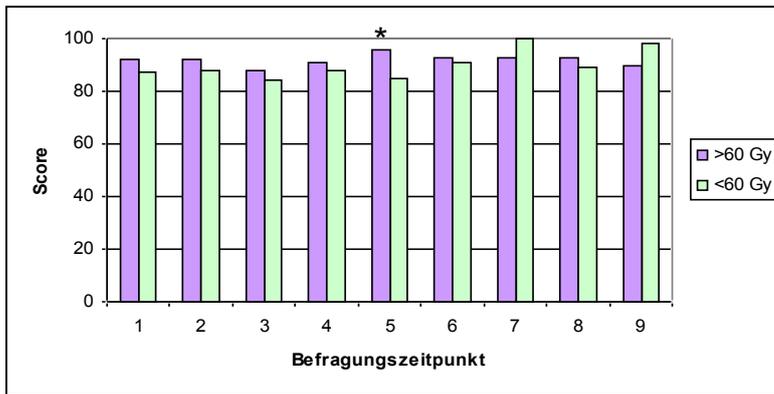


Abb. 47: EORTC QLQ C-30 *Kognitive Funktion*

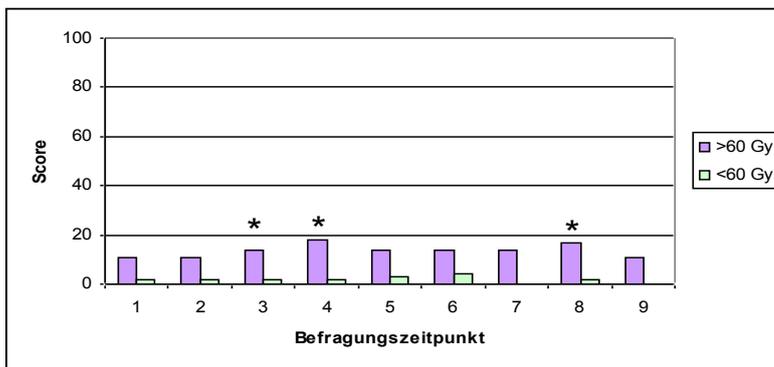


Abb. 48: EORTC QLQ C-30 *Finanzielle Probleme*

Bei der Ergebnisauswertung des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens zeigte sich nur bei Betrachtung der Schmerzskala eine signifikant häufigere Angabe und Höhe von Schmerzen in der Gruppe mit ≥ 60 Gy Gesamtdosis zu den Zeitpunkten T4 bis T6 und T_{Ende} im Vergleich zu Patienten mit < 60 Gy Gesamtdosis ($p=0,02$; $0,03$; $0,04$; $0,02$). Prinzipiell sind die Werte in der Schmerzskala jedoch relativ niedrig (siehe Abbildung 49).

Bei der Essensskala zeigt sich ein trendhafter Verlauf mit höheren Werten und somit nahrungsaufnahmeassoziierten Problemen zum Zeitpunkt T2 in der < 60 -Gy-Gruppe.

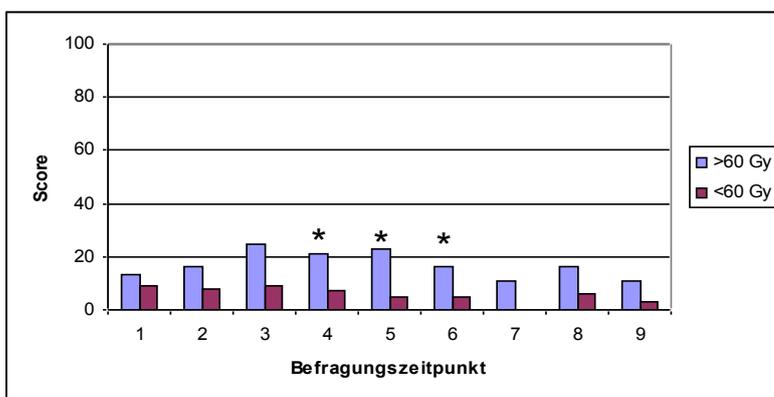


Abb. 49: EORTC QLQ OES18 *Schmerzskala*

Beim Sydney Swallow Questionnaire zeigten sich signifikant höhere Werte zum Zeitpunkt T4 für die Patientengruppe mit ≥ 60 Gy Gesamtdosis ($p=0,03$). Dies spricht für eine erhöhte Störung der Schluckfunktion und vermehrte Schlucksymptomatik in dieser Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit <60 Gy Gesamtdosis. Dieser Aspekt wurde in Abbildung 50 grafisch wiedergegeben.

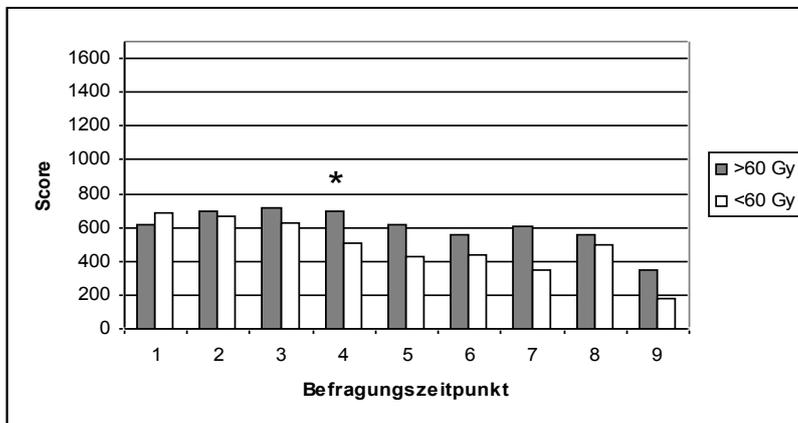


Abb. 50: Sydney Swallow Questionnaire

In Tabelle 14 wurden für die Untergruppe „Gesamtdosis“ noch einmal alle Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der drei Fragebögen zusammengefasst.

Tab. 14: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppe „Gesamtdosis“

Gesamtdosis	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
< 60 Gy GD	M (SD)	M (SD)							
<u>QLQ-C30</u>									
PF	58 (23)	62 (21)	57 (21)	59 (20)	60 (15)	61 (16)	73 (0)	60 (19)	83 (14)
RF	56 (29)	51 (28)	48 (26)	47 (24)	48 (21)	46 (18)	50 (0)	46 (20)	78 (19)
EF	78 (19)	73 (20)	68 (22)	74 (19)	70 (19)	72 (24)	83 (0)	73 (20)	79 (18)
CF	87 (19)	88 (15)	84 (17)	88 (14)	85 (12)	91 (12)	100 (0)	82 (26)	85 (15)
SF	82 (25)	82 (25)	82 (27)	82 (24)	70 (28)	74 (26)	100 (0)	82 (26)	85 (15)
Global	57(14)	49 (14)	47 (13)	50 (14)	55 (8)	54 (7)	67 (0)	53 (11)	75 (15)
FA	34 (30)	54 (24)	61 (19)	57 (21)	59 (21)	42 (17)	33 (0)	47 (20)	32 (18)
NV	4 (9)	9 (25)	10 (17)	4 (12)	0	2 (6)	0	3 (8)	7 (18)
PA	21 (32)	19 (29)	29 (36)	24 (34)	27 (32)	26 (31)	0	25 (31)	13 (31)
DY	42 (43)	39 (41)	40 (45)	35 (39)	43 (37)	37 (38)	33 (0)	42 (42)	17 (25)
SL	25 (39)	23 (33)	14 (30)	11 (21)	19 (31)	7 (15)	0	11 (20)	13 (25)
AP	21 (36)	30 (35)	37 (33)	31 (27)	33 (36)	22 (35)	0	21 (28)	10 (25)
CO	4 (17)	4 (11)	4 (11)	0	0	0	0	0	10 (17)
DI	5 (18)	7 (26)	2 (8)	0	3 (11)	0	0	0	10 (25)
FI	2 (8)	2 (8)	2 (8)	2 (9)	3 (11)	4 (12)	0	2 (8)	0
<u>QLQ-OES18</u>									
Dys	48 (38)	43 (35)	33 (31)	26 (27)	21 (27)	22 (28)	33 (0)	26 (32)	6 (11)
Eat	36 (23)	48 (24)	42 (24)	38 (23)	31 (23)	26 (23)	17 (0)	32 (24)	10 (13)
Rfx	15 (25)	17 (21)	16 (16)	17 (16)	20 (19)	13 (11)	0	15 (15)	7 (9)
Pain	9 (17)	8 (12)	9 (13)	7 (10)	5 (6)	5 (6)	0	6 (9)	3 (5)
SV	30 (41)	26 (39)	26 (39)	22 (36)	20 (42)	22 (44)	0	23 (40)	13 (32)
CH	23 (25)	30 (27)	35 (30)	22 (23)	7 (21)	4 (11)	0	19(28)	3 (11)
DM	37 (40)	46 (40)	46 (32)	48(33)	3 (35)	26 (32)	33 (0)	42 (38)	13 (17)
TA	16 (30)	14 (26)	12 (20)	7 18)	3 (11)	4 (11)	0	4 (18)	7 (14)
CO	39 (34)	37 (35)	26 (34)	26 (31)	20 (32)	26 (36)	0	25 (31)	20 (23)
SP	28 (37)	32 (39)	30 (41)	22 (36)	20 (32)	22 (37)	0	25 (38)	3 (11)
<u>SSO</u>									
Score	681 (468)	667 (441)	625 (424)	507 (363)	423 (436)	436 (426)	350 (0)	501 (440)	177 (174)
Gesamtdosis	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	Tende	TNB
≥ 60 Gy GD	M (SD)	M (SD)							
<u>QLQ-C30</u>									
PF	64 (20)	64 (15)	54 (16)	66 (21)	64 (15)	68 (19)	65 (16)	67 (15)	76 (16)
RF	51 (29)	50 (25)	53 (27)	59 (23)	58 (24)	56 (26)	69 (18)	78 (16)	60 (19)
EF	63 (21)	57 (26)	63 (24)	64 (19)	72 (16)	68 (26)	83 (10)	72 (22)	77 (27)
CF	92 (13)	92 (11)	88 (14)	91 (14)	96 (8)*	93 (11)	93 (13)	93 (11)	91 (17)
SF	85 (31)	86 (26)	82 (27)	83 (28)	85 (27)	85 (27)	93 (13)	85 (27)	93 (12)
Global	47 (13)	50 (14)	47 (10)	47 (9)	49 (10)	51 (11)	57 (9)	53 (9)	69 (15)

FA	44 (31)	55 (29)	51 (29)	48 (26)	58 (18)	48 (25)	37 (22)	45 (21)	30 (22)
NV	14 (20)	7 (13)	6 (19)	6 (20)	6 (19)	7 (19)	12 (25)	7 (19)	6 (17)
PA	14 (22)	25 (29)	25 (24)	23 (20)	29 (31)	22 (28)	21 (27)	23 (21)	13 (26)
DY	44 (43)	44 (36)	36 (36)	36 (41)	44 (41)	36 (41)	29 (47)	36 (36)	37 (35)
SL	31 (39)	25 (35)	19 (26)	12 (22)	19 (26)	22 (30)	19 (26)	17 (22)	11 (24)
AP	38 (34)	36 (31)	33 (25)	42 (16)	31 (26)	25 (25)	19 (26)	25 (25)	22 (37)
CO	14 (26)	3 (10)	11 (30)	6 (20)	0	0	14 (38)	8 (29)	11 (24)
DI	11 (30)	8 (21)	0	3 (10)	0	0	0	0	7 (22)
FI	11 (22)	11 (22)	14 (22)*	18 (27)*	14 (22)	14 (22)	14 (26)	17 (27)*	11 (24)

QLQ-OES18

Dys	39 (33)	36 (30)	37 (29)	31 (31)	28 (28)	24 (31)	30 (38)	26 (30)	17 (32)
Eat	34 (20)	33 (21)	39 (22)	32 (19)	28 (18)	26 (19)	25 (15)	26 (19)	14 (22)
Rfx	10 (13)	13 (14)	15 (15)	17 (15)	13 (14)	15 (17)	17 (25)	17 (20)	7 (12)
Pain	13 (24)	16 (24)	25 (31)	21 (18)*	23 (24)*	16 (16)*	11 (11)	16 (15)	11 (22)
SV	25 (45)	19 (39)	17 (33)	15 (35)	17 (33)	17 (33)	24 (42)	17 (33)	15 (34)
CH	19 (33)	28 (40)	36 (30)	27 (33)	14 (33)	8 (21)	33 (47)	19 (39)	15 (34)
DM	28 (28)	39 (34)	47 (33)	42 (26)	31 (22)	25 (25)	14 (18)	22 (22)	19 (24)
TA	11 (22)	8 (15)	6 (13)	6 (13)	6 (13)	6 (13)	5 (13)	6 (13)	4 (11)
CO	22 (30)	28 (34)	33 (35)	36 (38)	36 (33)	31 (26)	29 (30)	25 (25)	19 (34)
SP	17 (35)	22 (41)	17 (33)	9 (22)	14 (33)	14 (26)	24 (32)	14 (26)	4 (11)

SSQ

Score	613 (452)	693 (431)	719 (347)	694 (385)*	617 (375)	559 (410)	606 (514)	556 (416)	346 (524)
--------------	-----------	-----------	-----------	------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

* p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,01

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht die Lebensqualität und Schluckfunktion von Patienten mit Ösophaguskarzinom im zeitlichen Verlauf einer Radio(chemo)therapie. Die Dokumentation erfolgte vor Therapiebeginn, einmal wöchentlich während der Therapie sowie 3 Monate nach Abschluss der Behandlung. Es wurden verschiedene Vergleichsgruppen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs mit dem Ziel gebildet, etwaige Unterschiede in der Lebensqualität und Schluckfunktion bezüglich endoskopischer Vorbehandlung, Alter, T- und M-Stadium sowie der Bestrahlungsgesamtdosis zu detektieren.

5.1 Interpretation der Ergebnisse in der Gesamtstichprobe

Bei der Auswertung der Ergebnisse in der Gesamtstichprobe wurden die einzelnen Zeitpunkte T2 bis Tn, T_{Ende} und T_{NB} mit dem Zeitpunkt vor Therapiebeginn T1 verglichen. Eine ähnliches Vorgehen zeigt die irische Studie von Gillham et al. (2008), in der über einen Zeitraum von 1998 bis 2005 56 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, welches mit einer alleinigen Radiochemotherapie behandelt wurde, in Hinblick auf Lebensqualität und Überleben beobachtet wurden (Gillham et al., 2008). Bei den verwendeten Fragebögen handelte es sich auch um den EORTC QLQ-C30 und die ältere Version des EORTC QLQ-OES18, den EORTC QLQ-OES24. Anders als in dieser Arbeit fanden die Befragungen zu den Zeitpunkten der Diagnosestellung sowie 3, 6, und 12 Monate nach Radiochemotherapie statt. Die Ergebnisse der Arbeit von Gillham et al. zeigen, ähnlich wie unsere Studie, dass sich besonders 3 Monate nach Therapieende eine signifikante Verbesserung der Dysphagie- und Schmerzsymptomatik einstellte, welche auch weitere 9 Monate anhielt. Bei der Auswertung der Ergebnisse der Funktionsskalen, waren die Werte für die physische Funktion 3 und 6 Monate nach Therapieende signifikant besser im Vergleich zu vor Therapiebeginn und für die soziale und Rollenfunktion nach 6 Monaten. Die Scores für die globale Gesundheit nach Therapieende waren während der gesamten Zeit der Analyse nicht signifikant gegenüber dem Zeitpunkt der Diagnosestellung verändert. Des Weiteren beschrieb Gillham et al., dass es zu einer signifikanten Verbesserung gastrointestinaler Symptome, inklusive Schlucken und Nahrungsaufnahme, 12 Monate nach Behandlungsende kam. Eine signifikante Verschlechterung sowohl 6 als auch 12 Monate nach Beendigung der Radiochemotherapie zeigte sich beim single item „Dyspnoe“. Eine Erklärung der Studienleiter diesbezüglich war eine mögliche Spätfolge der Strahlentherapie auf das Lungenparenchym und käme womöglich häufiger bei Patienten mit entsprechenden pulmonalen Ko-Morbiditäten vor (Gillham et al., 2008). Gillham und Kollegen kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass ihre Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Fragebögen zeigen, dass eine alleinige Radiochemotherapie prinzipiell recht gut vertragen wird und wichtige Symptome lindert. Weiterhin wird ein regelmäßiger Einsatz solcher Quality-of-Life-Assessments empfohlen (Gillham et al., 2008). Im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit mit denen der oben beschriebenen fällt auf, dass sich besonders 3

Monate nach Therapieende, ähnlich wie bei Gillham et al., signifikante bis hochsignifikante Verbesserungen in den Funktionsskalen ergeben, jedoch im direkten Vergleich der Mittelwerte die Patienten der vorliegenden Studie die physische Funktion (68 vs. 74) und Rollenfunktion (56 vs. 78) besser bewerteten. Interessanterweise waren die Mittelwerte für globale Gesundheit bei Gillham et al. mit 74 vor Therapiebeginn deutlich höher als bei unserem Patientenkollektiv mit 53 und 3 Monate nach Therapieende fast gleich (63 vs. 62). Dabei fällt jedoch auf, dass es in der Studie von Gillham und Kollegen zu einer Verschlechterung der globalen Gesundheit im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapie gekommen ist und bei uns zu einer hochsignifikanten Verbesserung ($p = 0,0001$), was für einen positiven Effekt der hiesigen Strahlentherapie spricht. Das Symptom der Fatigue wurde in unserer Studie zum Zeitpunkt T_{NB} mit höheren Werten angegeben (35 vs. 43) und verhielt sich während der Therapie (Zeitpunkte T2 bis T5) signifikant hoch im Vergleich zum Zeitpunkt vor Radiochemotherapie (T1).

Beim Blick auf den EORTC-QLQ-OES18-Fragebogen konnten auch im Bereich der Dysphagie und Nahrungsaufnahme 3 Monate nach Behandlungsende signifikante Verbesserungen verzeichnet werden. Leider sind in der Studie von Gillham et al. keine vergleichbaren Referenzmittelwerte zu diesem Fragebogen hinterlegt. In der vorliegenden Studie konnte außerdem noch eine signifikante Verbesserung zum Zeitpunkt T_{NB} vs. T1 bei den Symptomen „Verschlucken“ und „Schwierigkeiten beim Sprechen“ gezeigt werden. Die Tabelle 15 stellt die Lebensqualitätswerte zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn (T1) und nach 3-monatiger Nachbeobachtungszeit (T_{NB}) von Gilham et al. unseren gegenüber.

Tab. 15: Vergleich der Lebensqualitätswerte von Gillham et al. mit eigenen Ergebnissen

	T1		TNB	
	Eigene Untersuchung (n=31)	Gillham et al. (n=45)	Eigene Untersuchung (n=19)	Gillham et al. (n=21)
PF	66	82	74*	68 [^]
RF	54	71	78**	56
EF	72	59	69	80
CF	89	69	95	83
SF	83	46	89	52
Global	53	74	62**	63
FA	38	35	31	35
NV	8	20	6	10
PA	18	43	13	8 [^]
DY	43	18	26	27
SL	27	27	12	27
AP	28	36	16	35
CO	8	32	11	19
DI	8	16	9	2
FI	5	39	5	19
DYS	44	77	11**	32 [^]

* p < 0,05 bzw. ** p < 0,01 versus T1 bei eigener Untersuchung, [^] p < 0,05 versus T1 bei Gilham et al.

Eine weitere, zum Vergleich heranziehbare Studie, ist die 2006 im *British Journal of Surgery* erschienene prospektive Studie von Reynolds et al. (Reynolds et al., 2006). Hierbei wurde die Lebensqualität von 87 Ösophaguskarzinompatienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie sowie anschließender Operation (multimodale Therapie) mit 115 Patienten, welche eine alleinige Operation erhielten, verglichen. Zur Datenerhebung kamen wieder der EORTC-QLQ-C30- und der EORTC-QLQ-OES18-Fragebogen zum Einsatz. Betrachtet man nun nur die Werte der multimodalen Gruppe nach Radiochemotherapie, ergeben sich signifikante Werte für die Zeitpunkte vor versus nach Radiochemotherapie bei der physischen und Rollenfunktion und eine signifikante Verschlechterung der Fatiguesymptomatik. Setzt man nun die Ergebnisse unserer Studie zum Zeitpunkt T1 und T_{Ende} dem gegenüber, so fällt auf, dass besonders bei den Funktionsskalen physische und Rollenfunktion sowie der globalen Gesundheit die Ausgangsmittelwerte bei Reynolds et al. zwar deutlich höher liegen als bei der eigenen Untersuchung (66 vs. 92; 54 vs. 80; 53 vs 69) jedoch unter Radiochemotherapie sich signifikant verschlechtern (PF und RF) beziehungsweise verbessern (Global). Hingegen wird bei den Werten unserer Studie zum

Therapieende keine statistisch signifikante Verschlechterung oder Verbesserung vom Patientenkollektiv angegeben. Trotzdem liegen auch hier die Mittelwerte weiterhin unter denen von Reynolds et al. (63 vs. 79; 52 vs. 60; 53 vs. 82). Ursache hierfür wird besonders die Tatsache sein, dass die Patienten bei Reynolds et al. noch einer Operation zugeführt wurden, was bedeutet, dass sie sich in einem günstigeren gesundheitlichen Ausgangspunkt als die Patienten unserer Studie mit alleiniger Radiochemotherapie mit häufig palliativer Intention befunden haben könnten und somit vor Therapie bessere Ausgangsmittelwerte erzielten. Bei der Betrachtung der Dysphagieskala des EORTC-QLQ-OES18 ergibt sich ein nahezu gleiches Bild in Bezug auf die Symptomverbesserung. In beiden Studien erreicht diese bei T1 versus T_{Ende} statistische Signifikanz. Tabelle 16 vergleicht die Lebensqualitätswerte von Reynolds et al. mit denen unserer Studie.

Tab. 16: Vergleich der Lebensqualitätswerte von Reynolds et al. mit eigenen Ergebnissen

	T1		T _{Ende} bzw. T _{Ende} CRT	
	Eigene Untersuchung (n=31)	Reynolds et al. (n=75)	Eigene Untersuchung (n=31)	Reynolds et al. (n=41)
PF	66	92	63	79 [^]
RF	54	80	52	60 [^]
EF	72	77	73	76
CF	89	87	90	79
SF	83	60	83	68
Global	53	69	53	82
FA	38	19	46	36 [^]
NV	8	13	4	19
PA	18	22	24	16
DY	43	8	40	11
SL	27	25	13	32
AP	28	25	23	28
CO	8	29	3	25
DI	8	3	0*	8
FI	5	39	8	40
DYS	44	31	26*	17 [^]

* p < 0,05 bzw. ** p < 0,01 versus T1 bei eigener Untersuchung, [^] p < 0,05 versus T1 bei Reynolds et al.

2007 veröffentlichten Avery und Kollegen im *British Journal of Surgery* Ergebnisse ihrer Studie, bei der sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 51 Ösophaguskarzinompatienten mit alleiniger Radiochemotherapie mit der von 81 Patienten verglichen, welche eine kombinierte Therapie, bestehend aus Chemo- und/oder Radiotherapie sowie anschließender Ösophagektomie, erhielten (Avery et al., 2007). Da sich die Betrachtungszeitpunkte von denen in unserer Studie, bis auf den Zeitpunkt vor Therapiebeginn (T1), unterscheiden, wird von einem direkten Wertevergleich der restlichen Zeitpunkte abgesehen. Betrachtet man jedoch die Ausgangsmittelwerte der Radiochemotherapiegruppe vor Therapiebeginn im Vergleich zu unseren Ergebnissen, so ergeben sich bei Avery et al., ähnlich wie bei Reynolds et al., höhere Ausgangswerte für die physische und emotionale Funktion sowie die globale Gesundheit, was für einen allgemein günstigeren und besseren Allgemeinzustand dieses Patientenkollektivs zum Befragungsbeginn spricht. Den nächsten Betrachtungszeitpunkt stellt der Zeitraum 6 bis 12 Wochen nach Behandlung dar. Vergleicht man die Ergebnisse mit denen unserer Studie zum Zeitpunkt TNB, so ist auch hier auffällig, dass es in unserer Studie zu einer Verbesserung und bei Avery und Kollegen zu einer Verschlechterung gekommen ist. In Tabelle 17 werden die Ergebnisse von Avery et al. mit unseren Ergebnissen noch einmal in den Bereichen physische und emotionale Funktion sowie globale Gesundheit gegenübergestellt.

Tabelle 17: *Vergleich der Lebensqualitätswerte von Avery et al. mit eigenen Ergebnissen*

	T1		TNB	
	Eigene Untersuchung (n=31)	Avery et al. (n=51)	Eigene Untersuchung (n=19)	Avery et al. (n=unbekannt)
PF	66	81	74*	57
EF	72	81	69	75
Global	53	74	62**	60

* p < 0,05 bzw. ** p < 0,01 versus vor Therapiebeginn (T1) bei eigener Untersuchung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studie im Vergleich zu denen aus entsprechenden Referenzstudien ähnliche bis zum Teil bessere Ergebnisse bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Schluckfunktion unter Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinom erzielte. Dies zeigt, dass besonders zum Zeitpunkt 3 Monate nach Therapiebeendigung (TNB) eine statistisch signifikant nachweisbare Verbesserung der physischen und Rollenfunktion, der globalen Lebensqualität und Dysphagie durch eine Radiochemotherapie ermöglicht werden kann. Hinzufügend muss erwähnt werden, dass die jeweiligen Mittelwerte unserer Studie häufig unter denen anderer lagen, was für einen geringeren gesundheitlichen Zustand spricht.

Aufgrund fehlender Datenlage konnten keine Vergleichsstudien, welche die einzelnen Zeitpunkte während der Therapie (T2 bis Tn) betrachten, herangezogen werden.

Um möglichen Selektionseffekten vorzubeugen, wurden von den insgesamt 31 Patienten noch einmal die 19 isoliert betrachtet, die nachbeobachtet werden konnten. Hintergrund dessen war, herauszufinden, ob das Nachbeobachtungskollektiv Einfluss auf die Ergebnisse des Gesamtkollektives hatte beziehungsweise diese verfälscht, da dieses Patientenklientel vielleicht schon von Anfang an bessere Mittelwerte aufgrund einer gesundheitlich besseren Ausgangssituation erreichte, was wiederum der Grund sein kann, weswegen sie im Mittel länger überlebten und später nachbeobachtet werden konnten.

Bei der Gegenüberstellung dieser Ergebnisse fällt auf, dass in beiden Gruppen bei den gleichen Skalen und Symptomen zu ähnlichen Zeitpunkten Signifikanzen erreicht werden und dass die Mittelwerte in der Nachbeobachtungsgruppe teilweise gleich und teilweise leicht höher sind im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv. Dies spricht für eine gleiche bis leicht bessere gesundheitliche Ausgangssituation. Aufgrund der geringen Unterschiede in den Mittelwerten wird der Selektionseffekt als eher gering betrachtet.

5.2 Interpretation der Ergebnisse nach endoskopischer Vorbehandlung (Stent versus PEG)

Ein ausreichend gutes Ernährungsmanagement bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, sowohl in kurativer als auch palliativer Intention, stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Hier ergibt sich eine Doppelbelastung, zum einen der erhöhte katabol tumorinduzierte Effekt zum anderen die eingeschränkte Möglichkeit einer adäquaten Nahrungszufuhr aufgrund einer tumorösen Lumenobstruktion und daraus resultierender Dysphagie.

In der Literatur findet man eine beachtliche Menge an Studien, welche die Lebensqualität des endoluminalen Stentings bei Ösophaguskarzinom entweder allein oder im Vergleich zur Brachytherapie beziehungsweise Radiotherapie betrachten. Geringer ist die Datenlage zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG). Als sehr schwierig gestaltete sich die Suche nach adäquaten Vergleichsstudien, welche die Lebensqualität und Schluckfunktion bei endoluminalen Stenting im Vergleich zur PEG untersuchten.

Siddiqui et al. 2009 betrachteten in ihrer retrospektiven Studie die Effektivität einer ausreichenden Nahrungszufuhr bei selbstexpandierenden Plastikstents im Vergleich zu einer perkutanen endoskopischen Jejunostomie unter neoadjuvanter Radiochemotherapie bei Patienten mit operablen Ösophaguskarzinom (Siddiqui et al., 2009). Die Lebensqualität wurde anhand eines Dysphagiescores von 0 bis 4 ermittelt (0 = keine Dysphagie; 1 = Dysphagie bei festen Speisen; 2 = Dysphagie bei weichen Speisen; 3 = Dysphagie bei Flüssigkeiten; 4 = Schlucken ist nicht möglich). Gleichzeitig wurden zur Einschätzung des Ernährungsstatus Albumin und Körpergewicht ermittelt. In der Stentgruppe (11 Patienten) konnte direkt nach Stenteinsetzung eine Verbesserung der Dysphagie ermittelt werden. Nach 8 Wochen Follow-up verbesserte sich der Dysphagiescore signifikant von im Mittel 3,1 (Dysphagie bei Flüssigkeiten) auf 1,2 (Dysphagie bei festen Speisen) ($p < 0,005$). Hingegen waren bei den 24 Patienten mit einer Jejunostomie im 8-Wochen-Follow-up keine signifikanten Verbesserungen nachweisbar. Es kam sogar zu einer Verschlechterung des

Dysphagiescores von im Mittel 3,1 auf 3,3 ($p=0,1$) (Siddiqui et al., 2009). Patienten in beiden Gruppen nahmen an Gewicht zu und ihr Albuminwert stieg an, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Siddiqui und Kollegen kamen zu dem Schluss, dass Patienten mit endoluminalen Stent eine höhere Lebensqualität aufweisen, da sie in der Lage sind Nahrung autonom zu sich zu nehmen, zu schlucken und somit die orale Nahrungszufuhr gewährleistet bleibt (Siddiqui et al., 2009). Zu einem ähnlichen Fazit kommen auch Bower et al. (2009). Ihre Ergebnisse bei 25 neoadjuvant therapierten Patienten mit selbstexpandierendem Stent zeigten, dass diese die RCT signifikant besser tolerierten im Vergleich zu 21 Patienten mit Ernährungssonden und 12 Patienten, die nur eine alleinige orale Ernährung erhielten. Außerdem hatte die Stent-Gruppe vor Operation einen geringeren Gewichtsverlust und bessere Albuminwerte (Bower et al., 2009). Unsere Ergebnisse differieren im Vergleich zu diesen beiden Studien hinsichtlich der Überlegenheit der endoskopischen Vorbehandlung. Die Auswertung unserer Ergebnisse ergab, dass in der Stent-Gruppe im Vergleich zur PEG-Gruppe über signifikant mehr Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit geklagt wurde. Des Weiteren wurde beim Symptom Schmerz des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn (T1) und T6 signifikant höhere Mittelwerte in der Stent-Gruppe angegeben. Ursachen für eine erhöhte Schmerzsymptomatik vor Behandlungsbeginn könnten unter anderem die frische Implantation und Gewebereizung sein. Den späteren Zeitpunkt könnte eine eventuelle Stentmigration beziehungsweise beginnende Strahlenösophagitis erklären. Jedoch muss hier darauf hingewiesen werden, dass die Erfragung der Schmerzsymptomatik beim QLQ-C30 sehr allgemein gehalten ist (Frage 9: Hatten Sie Schmerzen; Frage 19: Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?), sodass nicht zwangsläufig Rückschlüsse auf bestimmte Lokalisationen gezogen werden können. Bei der Betrachtung der Dysphagie und globalen Gesundheit im zeitlichen Verlauf, inklusive der 3-monatigen Nachbeobachtungszeit, ergaben sich bei uns keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stent- und der PEG-Gruppe. Beachtet werden muss in diesem Zusammenhang auch die unterschiedliche Patientenzahl innerhalb der Vergleichsgruppen, 6 Patienten in der Stent-Gruppe und 22 in der PEG-Gruppe. Auch im Vergleich zu den oben im Text schon erwähnten Studien von Siddiqui et al. und Bower et al., weicht unser Studiendesign ab. Anders als bei diesen Studien mittels Dysphagiescore, Body-Mass-Index und Laborparametern, wurde bei uns die Lebensqualität und Schluckfunktion anhand von validen und reliablen sowie differenzierten Fragebögen ermittelt. Des Weiteren schloss sich in den beiden obigen Studien noch eine Operation an, was wiederum darauf schließen lassen könnte, dass diese Patienten unter einem eher kurativen Ansatz therapiert wurden, im Gegensatz zu unserem Studienklientel mit häufig palliativer Therapieintention.

In einer Studie von Grilo et al. (2012) wiesen die Autoren auf einen interessanten Aspekt hin, nämlich, dass das endoluminale Stenting zwar eine weitverbreitete und etablierte Form der Aufrechterhaltung einer adäquaten Ernährung darstellt, jedoch besonders bei Tumoren des oberen Ösophagusdrittels (nahe des oberen Sphinkters) Stents nur sehr schlecht toleriert werden (Grilo et al., 2012). Deswegen konzentrierte sich ihre Fragestellung auf die

retrospektive Evaluierung der klinischen und nutritiven Entwicklung bei 17 Patienten mit oberem Ösophaguskarzinom, die mit einer PEG versorgt wurden. Zur Verlaufskontrolle und Erfolgsbewertung wurde am Tag der Gastrostomieanlage sowie ein und drei Monate danach der Body-Mass-Index und Laborparameter, wie Albumin, Transferrin und Cholesterol, bestimmt. Bei der Auswertung zeigte sich, dass sich nach dem 1. und 3. Monat sowohl der Body-Mass-Index als auch die Laborparameter annähernd stabil verhielten (Grilo et al., 2012).

Studien, welche sich mit dem palliativen Outcome von endoluminalem Stenting alleine beschäftigen, sind sich einig, dass die Stentimplantation einen wichtigen Aspekt in der Palliation und verbesserten Nutrition bei Ösophaguskarzinompatienten darstellt. Sie konnten nachweisen, dass Stents zu einer Verbesserung der Dysphagiesymptomatik (Madhusudhan et al., 2009; Burstow et al., 2009; Eroglu et al., 2010) und Lebensqualität (Madhusudhan et al., 2009) beitragen können.

In einer Übersichtsarbeit von Diamantis et al. (2011) wurden Studien gesichtet, welche endoluminales Stenting mit einer Brachytherapie oder Lasertherapie im Hinblick auf Aspekte der Lebensqualität und Schluckfunktion miteinander verglichen (Diamantis et al., 2011). Dabei ist man zu dem Schluss gekommen, dass die Stentimplantation zu Therapieanfang im Vergleich zur Brachytherapie eine schnellere Erleichterung der Dysphagieproblematik bringt, jedoch auf lange Sicht die Brachytherapie eine länger anhaltende Verbesserung bei den Dysphagiescores und Scores bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität erreicht (Diamantis et al., 2011). Auch Hanna et al. 2012 äußern sich in ihrer Arbeit zum optimalen Dysphagiemanagement bei metastasiertem Ösophaguskarzinom in ähnlicher Weise. Laut ihren Erkenntnissen bietet die radiotherapeutische Behandlung gute Langzeitergebnisse in der Verbesserung der Dysphagie. Sie benötigt aber im Vergleich zur Stentimplantation sehr lange, bis sich entsprechende Ergebnisse einstellen. Das endoluminale Stenting hingegen erzielt frühzeitige Erfolge bei der Dysphagietherapie. Langfristig sind jedoch Rezidive bezüglich der Schluckproblematik zu verzeichnen (Hanna et al., 2012). Damit stellt laut Burstow und Kollegen eine Kombination beider Verfahren die optimale Therapiestrategie dar (Burstow et al., 2009).

Mit Blick auf die in unserer Studie erzielten Ergebnisse kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Sicherstellung einer optimalen Nahrungszufuhr und Schluckfunktion wichtige Komponenten der Therapie des Ösophaguskarzinoms darstellen. Sowohl bei kurativer als auch palliativer Situation sollten die Einflussfaktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stets im Auge behalten werden, die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten, individuell auf den Patienten und seine Bedürfnisse abgestimmt und die optimale Therapiestrategie angewandt werden.

5.3 Interpretation der Ergebnisse nach Altersmedian, T- und M-Stadium sowie Gesamtdosis

2001 schrieben Blazeby et al., dass das Alter und TNM-Stadium, neben der physischen und emotionalen Funktion, einen prognostischen Vorhersagewert bei 92 Patienten mit Speiseröhrenkrebs hatten (Blazeby et al., 2001). Die Zahl älterer Patienten mit Ösophaguskarzinom steigt mit zunehmender Lebenserwartung. Daraus ergibt sich auch die Fragestellung nach dem Einfluss des Alters auf die Behandlungsverträglichkeit und das therapeutische Outcome bei Patienten mit Krebserkrankungen. Servagi-Vernat et al. untersuchten diesen Gesichtspunkt in ihrer prospektiven Studie von 2000 bis 2004 bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die wegen eines Ösophaguskarzinoms eine Radiochemotherapie erhielten. Ihre Ergebnisse ergaben, dass diese Behandlungsmethode auch bei älteren Patienten einen positiven Effekt erzielt. Sie wiesen jedoch darauf hin, dass der körperliche, psychische und allgemeine Zustand bereits im Vorfeld eruiert und weitestgehend stabil sein sollte (Servagi-Venant et al., 2009). Eine Studie von Cheng und Kollegen betrachtete die Auswirkungen von Schmerz, Fatigue, Schlafproblemen und Stimmungsstörungen auf den funktionalen Status und die Lebensqualität bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die an einer Krebserkrankung litten. In jener Studie wurde gezeigt, dass diese 4 Symptome bei älteren Patienten die Funktionalität und Lebensqualität negativ beeinflussen (Cheng et al., 2011). Die Annahme, dass im fortgeschrittenen Alter die Toleranz einer Radiochemotherapie und dadurch auch die Lebensqualität bei Patienten mit gastroösophagealen Karzinom abnimmt, konnte auch mit unserer Studie nicht belegt werden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der globalen Lebensqualität bei den \leq und $> 67,5$ -Jährigen. In Bezug auf die Schluckfunktion zeigten sich jedoch signifikant mehr Probleme in der Gruppe der $> 67,5$ -Jährigen. Ursachen dafür könnten eine höhere Dichte an fortgeschrittenen Tumoren im T₃- oder T₄-Stadium in dieser Gruppe darstellen, eine eventuell sich schneller entwickelnde radiogene Ösophagitis oder ein sich langsamer einstellender strahlentherapeutischer Therapieerfolg im Vergleich zur Gruppe der $\leq 67,5$ -Jährigen. Alles im Allem tolerieren Patienten im fortgeschrittenen Alter eine Radiochemotherapie verhältnismäßig gut. Aufgrund von altersbedingten Komorbiditäten und geringeren körperlichen Ressourcen sollte bei dieser Alterspopulation immer eine mögliche schnellere und massiver einsetzende Symptomprogredienz bedacht werden. Ein im Vorfeld jeder Therapie sorgfältig erhobener Allgemeinzustandsstatus ist somit obligat und stellt eine wichtige Basis in der Entscheidungsfindung eines adäquaten Therapievorgehens dar.

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hochgradigen TNM-Stadium und einer schlechteren physischen, emotionalen und sozialen Funktion sowie verminderter globaler Gesundheit konnten McKernan et al. (2008) nachweisen. Außerdem fanden sie heraus, dass eine vermehrte Fatiguesymptomatik, Appetitlosigkeit, Dyspnoe und Obstipation mit einem hohen TNM-Stadium assoziiert sind (McKernan et al., 2008). In dieser Studie wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren 152 Patienten mit gastroösophagealem Tumor vor Therapiebeginn mittels des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens zu Aspekten ihrer

gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt. Ziel war die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Lebensqualität vor Therapiebeginn und Überleben (McKerman et al., 2008).

Auch die vorliegende Studie betrachtete den Einfluss des Tumorstadiums auf die Lebensqualität und konnte zeigen, dass sich mit zunehmendem Krankheitsstadium bestimmte Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verschlechterten (physische und Rollenfunktion, globale Gesundheit und Dyspnoe). Anders als bei McKerman et al. wurde bei uns jedoch eine Betrachtung hinsichtlich des isolierten Einflusses von T- oder M-Stadium vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass den überwiegenden Einfluss auf Lebensqualität und Schluckfunktion die Höhe des T-Stadiums hatte. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit einem T₁-T₃-Stadium eine (hoch-)signifikant bessere globale Lebensqualität angaben als Patienten mit einem T₄-Stadium. Auch hinsichtlich der physischen und Rollenfunktion wie auch der Dyspnoe wurden signifikant bessere Bewertungen in der T₁-T₃-Gruppe erreicht. Sehr aussagekräftige Ergebnisse zeigten sich aber vor allem beim EORTC-QLQ-OES18-Fragebogen. Hier waren die Ergebnisse zu fast allen Befragungszeitpunkten, ausgenommen T7, signifikant besser bei Patienten mit einem T₁-T₃-Stadium im Vergleich zu Patienten mit T₄-Stadium. Ähnlich verhielt es sich bei der Ergebnisbetrachtung der Essensskala, den Einzelsymptomen „Schwierigkeiten beim Speichelschlucken“, „Verschlucken“, „Schwierigkeiten beim Husten“, „Schwierigkeiten beim Sprechen“ und beim Gesamtscore des Sydney Swallow Questionnaire. Die Höhe des T-Stadiums scheint somit einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität und Schluckfunktion zu haben. Es ist anzunehmen, dass dies zum einen auf die zunehmende Tumorgroße mit steigendem T-Stadium und daraus resultierend eine entsprechend ausgeprägtere Lumeneinengung des Ösophagus mit Obstruktionssymptomatik und Dysphagie und damit einer eingeschränkten Möglichkeit ausreichend Nahrung problemlos zu sich zu nehmen, zurückzuführen ist. Es ergeben sich daraus dann wieder malnutritive Probleme, welche sich in Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit äußern können. Des Weiteren beschreibt das Tumorstadium T₄ eine Ausdehnung auf extraösophageale Strukturen. Durch Infiltration von Nachbarorganen und metastatische Streuung ergeben sich resultierende Einschränkungen besonders auf dem Gebiet der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Healy et al. (2008) beschrieb zum Beispiel in seiner Studie, dass mit steigendem TNM-Stadium die Werte für globale Gesundheit abnahmen (Healy et al., 2008). Auch hier wurde konstatiert, dass im Frühstadium einer Krebserkrankung der Tumor weniger Auswirkungen zum Beispiel auf die physische Funktion hat. Eine weitere Erkenntnis dieser Studie war, dass Patienten mit nicht diagnostizierten Mikrometastasen eventuell schlechtere Werte insbesondere bei Fatigue und Dyspnoe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung angeben würden (Healy et al., 2008). Ähnliches formulierten auch Blazeby und Kollegen (Blazeby et al., 2005). Dieser Zusammenhang wurde in unserer Studie nicht untersucht.

Beim Vergleich der Werte bezüglich Lebensqualität und Schluckfunktion bei Patienten mit M₀- und M₁-Stadium konnten kaum signifikante Ergebnisse festgestellt werden. Bei der Auswertung des EORTC-QLQ-C-30-Fragebogens zeigte sich, dass Patienten im M₁-Stadium

eine signifikant bessere globale Gesundheit und weniger Schlafprobleme als Patienten im M₀-Stadium angaben. Diese Ergebnisse könnten auf die Tatsache zurück geführt werden, dass Patienten der M₁-Gruppe, aufgrund der Krankheitsprogredienz lokal weniger aggressiv bestrahlt und therapiert werden, als die Patienten der M₀-Gruppe. Lediglich der EORTC-QLQ-OES18 zeigte bei der Dysphagieskala, der Schmerzskaala und dem Symptom „Verschlucken“ einen trendhaften Verlauf, welcher besagt, dass Patienten mit Status M₁ häufiger über Dysphagie, Schmerzen und Verschlucken klagten. Besonders die höhere Angabe von Schmerzen ist durchaus nachvollziehbar im Zusammenhang mit Fernmetastasierung. Hier sei, neben Lunge und Leber als häufigster hämatogener Streuungsweg, vor allem die ossäre Metastasierung genannt. Sie kann die biomechanische Belastbarkeit maßgeblich herabsetzen und bis hin zu pathologischen Frakturen mit hoher Schmerzbelastung führen. Um jedoch diesbezüglich eine konkrete Aussage machen zu können, bedarf es einer viel differenzierteren Schmerzbefragung, welche insbesondere die Schmerzlokalisierung mit einschließt. Mittels der in dieser Studie verwendeten Fragebögen lässt sich keine Aussage bezüglich der Schmerzlokalisierung und der eventuellen Ursache machen.

Mit dem M-Stadium assoziiert ist die Gesamtdosis der Bestrahlung. Abhängig vom Vorliegen von Fernmetastasen wird unter anderem eine Therapieentscheidung gefällt. Das Vorhandensein von Fernmetastasen erfordert einen palliativen Ansatz mit hohen Einzeldosen (3 Gy) über einen kurzen Zeitraum mit einer häufigen Gesamtdosis von 36 Gy. In der Auswertung des EORTC-QLQ-OES18 fiel auf, dass die Patienten mit ≥ 60 Gy Gesamtdosis signifikant mehr Schmerzen zu den Zeitpunkten T₄ bis T₆ und T_{Ende} angegeben haben. Da der QLQ-OES18 bei der Schmerzskaala konkret nach Schmerzen beim Essen in der Brust und der Magengegend fragt, könnte man dies als Resultat einer strahleninduzierten Ösophagitis werten. Jedoch bleibt zu diskutieren, ob der Zeitpunkt des Auftretens für eine radiogene Ösophagitis in T₄ bis T₆ und T_{Ende} zeitlich passend ist und ob niedrige Bestrahlungsdosen über einen langen Zeitraum oder eher hohe über einen kurzen Zeitraum verantwortlich für eine radiogen induzierte Ösophagitis sind. Was das Ergebnis der Schmerzskaala des QLQ-OES18 stützt, ist das zum Zeitpunkt T₄ auch in der Gruppe ≥ 60 Gy Gesamtdosis über signifikant mehr Probleme beim Schlucken geklagt wurde.

Ähnlich wie bei den Ergebnissen des M-Stadium-Vergleichs zeigen sich nur wenig signifikante Unterschiede in den Gesamtdosisgruppen. Das lässt darauf schließen, dass beide Faktoren, M-Stadium und Bestrahlungsgesamtdosis, einen eher geringen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schluckfunktion bei der Radiochemotherapie eines Ösophaguskarzinoms zu haben scheinen. Leider konnten zu diesem Aspekt der Studie keine entsprechenden Referenzstudien gefunden werden, welche womöglich die gewonnenen Ergebnisse untermauern oder widerlegen könnten.

5.4 Stärken und Schwächen

Unter kritischer Betrachtung und Auseinandersetzung fallen sowohl Stärken als auch Schwächen dieser Studie auf.

Hervorzuheben sei die Evaluierung der Ergebnisse mittels validen und reliablen Messinstrumenten (Aaronson et al., 1993; Biaseby et al., 2003; Dwivedi et al., 2010). Besonders die EORTC-QLQ-Fragebögen stellen in der Onkologie nachweislich etablierte Befragungsmöglichkeiten dar, welche auch von den Patienten gut angenommen wurden. Das Loss to follow-up war in dieser Studie sehr gering. Von den 31 befragten Patienten konnten 30 durchgängig bis zum Therapieende befragt werden. Die Rücklaufquote der Nachbeobachtungsfragebögen belief sich mit 19 Patienten auf 61,3%, wobei erwähnt werden sollte, dass 10 Patienten von den 12 nicht beantworteten Befragungen noch vor dem Nachbeobachtungszeitpunkt verstorben waren. Im Vergleich zu ähnlich aufgebauten Studien (Reynolds et al., 2006; Gillham et al., 2008) ist die Zahl der eingeschlossenen Patienten mit 31 bei uns als durchaus geringer anzusehen. Somit stellt die Größe des Kollektivs eine Schwäche dar. Die Altersspanne von 48 bis 86 Jahren erweist sich als relativ breit gefächert. Die Anzahl der erhobenen Daten ist aufgrund der regelmäßig wöchentlich stattgefundenen Befragungen unter der Therapie und der Verwendung dreier Fragebögen sehr hoch. Nicht, beziehungsweise nur gering, wurden Daten zu sozioökonomischen Faktoren erhoben. Damit kann diese Studie eher wenig Aussagen über die Befragungspopulation machen. Beachtet werden sollte auch der Fakt, dass die Höhe der verabreichten Einzeldosen, je nach angesetztem Behandlungskonzept, von 1,8 bis 3,0 Gy differieren, sodass Patienten mit einer täglichen Dosis von 3 Gy am Ende einer Woche bereits eine viel höhere Gesamtdosis erhalten haben, im Vergleich zu Patienten mit geringerer Einzeldosis. Auch die Anzahl der Patienten wird von Befragungszeitpunkt T1 zu T7 immer geringer, da nicht jeder Patient eine 6 Wochen dauernde Radiatio erhielt. Um diese Selektionseffekte einigermaßen einzudämmen, führten wir den Zeitpunkt T_{Ende} ein, an dem wir, unabhängig von der erhaltenen Gesamtdosis und Bestrahlungsdauer, von jedem Patienten die Daten der letzten Befragung unter Therapie zusammenfassten.

Positiv zu erwähnen ist der Vergleich der einzelnen Zeitpunkte T2 bis T_{NB} mit dem Zeitpunkt T1, also vor Therapiebeginn. Somit konnte zum einen eine stufenweise Betrachtung der Ergebnisentwicklung vorgenommen werden, zum anderen Therapieeffekte, im Besonderen die strahlentherapeutischen, im Vergleich vor und nach Therapie betrachtet werden.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende prospektive Befragungsstudie bei 31 Patienten mit Ösophaguskarzinom beschäftigt sich mit der Untersuchung der Schluckfunktion und Lebensqualität vor, während und nach Radio(chemo)therapie. Neben der Betrachtung der Veränderungen im zeitlichen Verlauf wurden auch bestimmte Aspekte wie endoskopische Vorbehandlung, Alter, T- und M-Status sowie Gesamtdosis berücksichtigt und vergleichend miteinander betrachtet.

Unsere Ergebnisse ergaben, dass bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs die physische und Rollenfunktion sowie die globale Gesundheit und Lebensqualität sich besonders signifikant zum Nachbeobachtungszeitpunkt T_{NB} verbessert haben. Auch die Dysphagieskala und Essensskala zeigen (hoch-)signifikante Verbesserungen der Symptomatik besonders zu Therapieende und 3 Monate danach. Dies spiegelt einen wirkungsvollen Effekt der vorgenommenen Radio(chemo)therapie wider und lässt schlussfolgern, dass eine geringe Dysphagiesymptomatik sich positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken kann. Entsprechende Vergleichsstudien (Reynolds et al., 2006; Gillham et al., 2008) kommen zu ähnlichen Ergebnissen, mit dem Unterschied, dass die Mittelwerte unserer Studie häufig unter denen der Vergleichsstudien lagen. Die Symptome „Fatigue“ und „Verschlucken“ erreichten während der Therapie signifikant hohe Werte im Vergleich zu vor Therapiebeginn. Hohe Werte beschreiben in diesem Zusammenhang eine Symptomverschlechterung. Dies kann mit behandlungsabhängigen Nebenwirkungen erklärt werden. Besonders die Fatigue wird häufig im Zusammenhang mit Krebserkrankungen beobachtet und beschrieben.

Eine eventuelle Auswirkung einer endoskopischen Vorbehandlung, hier Stent oder PEG, wurde ebenfalls betrachtet. Es zeigte sich, dass die Stent-Gruppe im Vergleich zur PEG-Gruppe signifikant häufiger über Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Appetitlosigkeit und Mundtrockenheit klagte. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Schluckfunktion und globalen Gesundheit. Dies unterscheidet unsere Ergebnisse von denen entsprechender Vergleichsstudien (Siddiqui et al., 2009; Bower et al., 2009). Hier konnten besonders bezüglich der Dysphagiesymptomatik bei Patienten mit Stent signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Patienten mit PEG beschrieben werden. Ursachen für diese Unterschiede könnten zum einen die noch eher geringe Studienlage diesbezüglich sein, andererseits auch das kleine Patientenkollektiv in der Stent-Gruppe mit lediglich 6 Patienten versus 22 Patienten in der PEG-Gruppe bei unserem Studiendesign. Hier würde sich eine Untersuchung mit einem größeren und zahlenmäßig ausgeglichenerem Patientenkollektiv anbieten.

Wir konnten weiterhin zeigen, dass das T-Stadium Einfluss auf die Lebensqualität und Schluckfunktion hat. Patienten mit fortgeschrittener Krankheit und Tumorausdehnung T₄ wiesen signifikant schlechtere Werte in den Funktionsskalen physische und Rollenfunktion sowie der globalen Gesundheit auf. Auch in der Dysphagieskala, der Essensskala und dem

Sydney Swallow Questionnaire schnitten sie deutlich schlechter ab. Außerdem gaben sie häufiger an unter Symptomen, wie Dyspnoe, „Schwierigkeiten Speichel zu schlucken“, „Verschlucken“ sowie „Probleme beim Husten und Sprechen“, zu leiden. Kaum signifikante Unterschiede ergaben sich bei der Auswertung der Ergebnisse der weiteren Untergruppen wie Alter, M-Stadium und Gesamtdosis.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Radio(chemo)therapie als eine Säule der Behandlungskonzepte bei Ösophaguskarzinom eine sehr tragende und effektive Rolle spielt. Gesundheitsbezogene Lebensqualität nimmt einen immer größer werdenden Stellenwert in der Medizin, besonders der Onkologie, ein. Sie kann einen nachweislichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das therapeutische Outcome haben.

Besonders im Hinblick auf palliative Behandlungsansätze, mit Konzentration auf eine längstmögliche Aufrechterhaltung beziehungsweise Wiederherstellung von Lebensqualität und Schluckfunktion bei der Therapie des Ösophaguskarzinoms, leistet die Radioonkologie einen nachweislich wirkungsvollen Beitrag.

7 Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergmann B, Bullinger M (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. *J Natl Cancer Inst.* 85: 365–376.

Anderson JD, Moore FA, Moore EE (1992) Enteral feeding in the critically injured patient. *Nutr Clin Pract* 7: 117–122.

Avery KNL, Metcalfe C, Barham CP, Alderson D, Falk SJ, Blazeby JM (2007) Quality of life during potentially curative treatment for locally advanced oesophageal cancer. *Br J Surg* 94: 1369–1376.

Bergquist H, Johnsson Å, Hammerlid E, Wenger U, Lundell L, Ruth M (2008) Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 27: 385–395.

Blazeby JM (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: 1384–1394.

Blazeby, JM (2001) The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer. *Gut* 49: 227–230.

Blazeby, JM (2005) Association between quality of life scores and short-term outcome after surgery for cancer of the oesophagus or gastric cardia. *Br J Surg* 92: 1502–1507.

Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M (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: 1384–1394.

Bower MR, Martin RCG (2009) Nutritional Management During Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 100: 82–87.

Burstow M, Kelly T, Panchani S, Khan IM, Meek D, Memon MB, Memon MA (2009) Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. In: *Diseases of the Esophagus* 22: 519–522.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003) Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 17: 1625–1638.

Cheng KKF, Lee DTF (2011) Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 78: 127–137.

- Diamantis G, Scarpa M, Bocus P, Realdon S, Castoro C, Ancona E, Battaglia G (2011) Quality of life in patients with esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. *World J Gastroenterol* 17: 144–150.
- Djarv T, Metcalfe C, Avery KNL, Lagergren P, Blazeyby JM (2010) Prognostic Value of Changes in Health-Related Quality of Life Scores During Curative Treatment for Esophagogastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 28: 1666–1670.
- Dwivedi RC, St Rose S, Roe JW, Khan AS, Pepper C, Nutting CM, Clarke PM, Kerawala CJ, Rhys-Evans PH, Harrington KJ, Kazi R (2010) Validation of the Sydney Swallow Questionnaire (SSQ) in a cohort of head and neck cancer patients. *Oral Oncology* 46: e10-4.
- Dwivedi RC, St Rose S, Chisholm EJ, Georgalas C, Bisase B, Amen F, Kerawala CJ, Clarke PM, Nutting CM, Rhys-Evans PH, Harrington KJ, Kazi R (2012) Evaluation of Swallowing by Sydney Swallow Questionnaire (SSQ) in Oral and Oropharyngeal Cancer Patients Treated with Primary Surgery. *Dysphagia* 27: 491–497.
- Eroglu A, Turkyilmaz A, Subasi M, Karaoglanoglu N (2010) The use of self-expandable metallic stents for palliative treatment of inoperable esophageal cancer. *Diseases of the Esophagus* 23: 64–70.
- Lohr F (2007) Strahlentherapie kompakt. Unter Mitarbeit von Herfarth, K.; Kraus-Tiefenbacher. U.; Wenz, F., 2. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer.
- Fang F, Tsai W-L, Chiu H-C, Kuo W-R, Hsiung C-Y (2003) Quality of life as a survival predictor for esophageal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 58: 1394–1404.
- Freeman HM (2004) Risk of gastrointestinal malignancies and mechanisms of cancer development with obesity and its treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 18: 1167–1175.
- Gillham CM, Aherne N, Rowley S, Moore J, Hollywood D, O'Byrne K, Reynolds JV (2008) Quality of Life and Survival in Patients Treated with Radical Chemoradiation Alone for Oesophageal Cancer. *Clinical Oncology* 20: 227–233.
- Grilo A, Santos CA, Fonseca J (2012) Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutritional palliation of upper esophageal cancer unsuitable for esophageal stenting. *Arq Gastroenterol* 49: 227–231.
- Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, David M, Waschke KA, Mayrand S, Alcindor T, Ferri LE (2012) What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer. *Curr. Oncol*. 19: c60-66.
- Healy LA (2008) Health-related quality of life assessment at presentation may predict complications and early relapse in patients with localized cancer of the esophagus. *Diseases of the Esophagus* 21: 522–528.

- Hiyama T (2007) Genetic polymorphisms and esophageal cancer risk. *Int J Cancer* 121: 1643–1658.
- Homs MYV, Essink-Bot M-L, Borsboom GJJM, Steyerberg EW, Siersema PD (2004) Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma – a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *European Journal of Cancer* 40: 1862–1871.
- Hotzenköcherle S (2012) Normaler Schluckvorgang [Aktualisiert Februar 2012, zuletzt abgerufen am 02.12.2013] URL: <http://www.dysphagie.ch/deutsch/dysphagie/normaler-schluckvorgang/>.
- Hulscher JB (2001) Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Annals of Thoracic Surgery* 72: 306–313.
- Islami F, Kamangar F (2008) Helicobacter pylori and Esophageal Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Prevention Research* 1: 329–338.
- Küchler T, Herschbach P, Flechtner H (2009) Zum Stand der Lebensqualitätsmessung in der Onkologie [Aktualisiert 2009, zuletzt abgerufen am 02.12.2013] URL: http://www.uni-kiel.de/qol-center/Homepage%20RZLQ/Grundl_LQmess.php.
- Lagergren J, Bergström R, Adami HO, Nyrén O (2000) Association between Medications That Relax the Lower Esophageal Sphincter and Risk for Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 133: 165-175.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O (1999) Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 340: 825–831.
- Lambert R und Hainaut P (2007a) Esophageal cancer: Cases and causes (Part I). *Endoscopy* 39: 550–555.
- Lambert R und Hainaut P (2007b) Esophageal cancer: The precursors (Part II). *Endoscopy* 39: 659–664.
- Layke KG, Lopez PP (2006) Esophageal Cancer: A Review and Update. *American Family Physician* 12: 2187–2194.
- Lee SH (2001) The role of oesophageal stenting in the non-surgical management of oesophageal strictures. *Br J Radiology* 84: 891–900.
- Lin SH, Chang JY (2010) Esophageal cancer: diagnosis and management. *Chinese Journal of Cancer* 10: 843–854.
- Lohr F, Wenz F: Strahlentherapie kompakt. Ösophaguskarzinom. 2. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, 2007, S. 71.
- Lundell L (2010) Etiology and Risk Factors for Esophageal Carcinoma. *Digestive Disease*. 611–614.

- Madhusudhan C, Saluja SS, Pal S, Ahuja V, Saran P, Dash NR, Sahni P, Chattopadhyay TK (2009) Palliative stenting for relief of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: impact on quality of life. *Diseases of the Esophagus* 22: 331–336.
- Maroju NK, Anbalagan P, Kate V, Ananthakrisnan N (2006) Improvement in dysphagia and quality of life with self-expanding metallic stents in malignant esophageal strictures. *Indian J Gastroenterol* 25: 62–65.
- McCann J (2001) Obesity, Cancer Links Prompt New Recommendations. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 93: 901–902.
- McKerman M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC (2008) The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 98: 888–893.
- Medizinische Universität Frankfurt a.M. (2006) Schluckakt. [Aktualisiert 2006, zuletzt abgerufen am 02.12.2013] , URL: http://www.med.uni-frankfurt.de/institut/zmorph/download/d_lehre/kurs3/k3_vl_bechm_schluck.pdf.
- Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y (2000) Health-related Quality of Life Measured by the EORTC QLQ-C30. Reference Values From a Large Sample of the Swedish Population. *Acta Oncologica* 39: 477–484.
- Müller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H (1990) Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 77: 845–857.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Therapieempfehlungen Ösophaguskarzinom. Version 2/2013
- Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch HA, Gammon MD, Vaughan T, Chow W-H, Dubin JA, Dubrow R, Schoenberg J, Stanford JL, West AB, Rotterdam H, Blot WJ (2011) Principal component analysis of dietary and lifestyle patterns in relation to risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Ann Epidemiol. Author manuscript* 21: 1–14.
- Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC (2009) Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology* 136: 1215–1224.e2.
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD (2013) Oesophageal carcinoma. *The Lancet* 381: 400–412.
- Peters CJ, Fitzgerald RC (2007) Systematic review: the application of molecular pathogenesis to prevention and treatment of oesophageal adenocarcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 25: 1253–1269.
- Pirl WF, Greer JA, Traeger L, Jackson V (2012) Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. *J Clin Oncol* 30:1310–1315.

- Pisegna J, Holtmann G, Howden CW, Katelaris CP, Sharma P (2004) Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 20: 47–56.
- Polednak AP (2003) Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas. *Int J Cancer* 105: 98–100.
- Reid BJ, Li X, Galipeau PC, Vaughan TL (2010) Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nat Rev Cancer* 10: 87–101.
- Robert-Koch-Institut (2013) Krebs in Deutschland 2007/2008 - Häufigkeiten und Trends. [Aktualisiert am 01.03.2013, zuletzt abgerufen am 03.12.2013] URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c15.pdf;jsessionid=25858827A786825173D30A9E5E7BD304.2_cid290?__blob=publicationFile.
- Reynolds JV, McLaughlin R, Moore J, Rowley S, Ravi N, Byrne PJ (2006) Prospective evaluation of quality of life in patients with localized oesophageal cancer treated by multimodality therapy or surgery alone. *Br J Surg* 93: 1084–1090.
- Ryan AM, Healy LA, Power DG, Byrne PJ (2008) Barrett esophagus: prevalence of central adiposity, metabolic syndrome, and a proinflammatory state. *Ann Surg Oncol* 247: 909–915.
- Ryan AM, Duong M, Healy L, Ryan SA, Parekh N, Reynolds JV, Power DG (2011) Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: Epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiology* 35: 309–319.
- Schmidberger H, Hess CF, Becker H, Ghadimi M (2009) Bamberg M (Hrsg.) Radioonkologie. Band 2 Klinik. 2. Aufl. München, Wien, New York: W. Zuckerschwerdt Verlag, S. 317-344.
- Servagi-Venant S, Bosset M, Crehange G, Buffet-Miny J, Puyraveau M, Maingon P, Mercier M, Bosset JF (2009) Feasibility of chemoradiotherapy for oesophageal cancer in elderly patients aged > or = 75 years: a prospective, single-arm phase II study. *Drugs Aging* 26: 255–262.
- Siddiqui AA, Glynn C, Loren D, Kowalski T (2009) Self-expanding plastic esophageal stents versus jejunostomy tubes for the maintenance of nutrition during neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with esophageal cancer: a retrospective study. *Diseases of the Esophagus* 22: 216–222.
- Siersema PD, Marcon N, Vakil N (2003) Metal Stents for Tumors of the Distal Esophagus and Gastric Cardia. *Endoscopy* 35: S. 79–85.
- Stürmer T, Hasselbach P, Amerlang M (2006) Personality, lifestyle, and risk of cardiovascular disease and cancer: follow-up of population based cohort. *BMJ Online*: 1–7.
- Umar SB, Fleischer DE (2008) Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nature clinical Practice - Gastroenterology and Hepatology* 9: 517–526.

- Wallace KL, Middleton S, Cook IJ (2000) Development and Validation of a Self-report Symptom Inventory to Assess the Severity of Oral-Pharyngeal Dysphagia. *Gastroenterology* 118: 678–687.
- Wittekind C, Meyer H.-J (2010) TNM, Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, S. 63-68.
- Wong A, Fitzgerald RC (2005) Epidemiologic risk factors for Barrett’s esophagus and associated adenocarcinoma. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 3: 1–10.
- WHO - World Health Organization (1997) WHOQOL – Measuring Quality of Life. *Programme on mental health* 4: 1-13.
- Xing D, Tan W, Lin D (2003) Genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer among Chinese population (review). *Oncol Rep* 10: 1615–1623.
- Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Tsamakidis K, Korkolis D (2005) Palliative treatment of advanced esophageal cancer with metal-covered expandable stents. A cost-effectiveness and quality of life study. In: *J Buon* 10: 523–528.
- Zimmermann F, Meining A, Lordick F, Sarbia M, Brücher B: Ösophagus-Plattenepithelkarzinom. Manual Gastrointestinale Tumoren – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 7. Aufl. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München, München, 2006, S. 1-18.

8 Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis

8.1 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C15 RKI, „Krebs in Deutschland“ Stand 2012	2
Tabelle 2: Gegenüberstellung der Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithel- und Adenokarzinoms des Ösophagus	5
Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (TNM 2010, 7. Auflage)	6
Tabelle 4: Subklassifizierung des T1-Stadiums (TNM 2010, 7. Auflage)	6
Tabelle 5: UICC-Stadien des Ösophaguskarzinoms (TNM 2010, 7. Auflage)	7
Tabelle 6: Zusammenfassung der Fragestellungen	15
Tabelle 7: Patientencharakteristika	24
Tabelle 8: Überblick zur Nachbeobachtung und Befragung der Einwohnermeldeämter	25
Tabelle 9: Übersicht Mittelwerte, Standardabweichung, p-Werte des gesamten Patientenkollektivs	31
Tabelle 10: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen PEG versus Stent	39
Tabelle 11: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppe „Altersmedian“	42
Tabelle 12: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppe „T-Stadium“	48
Tabelle 13: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppe „M-Stadium“	51
Tabelle 14: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppe „Gesamtdosis“	55
Tabelle 15: Vergleich der Lebensqualitätsmittelwerte von Gilham et al. mit den eigenen Ergebnissen	57
Tabelle 16: Vergleich der Lebensqualitätsmittelwerte von Reynolds et al. mit den eigenen Ergebnissen	58
Tabelle 17: Vergleich der Lebensqualitätsmittelwerte von Avery et al. mit den eigenen Ergebnissen	59

8.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Therapieempfehlungen der NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2.2013)	8
Abbildung 2: Aufbau des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens	18
Abbildung 3: Aufbau des EORTC-QLQ-OES18-Fragebogens	20
Abbildung 4: Fragenbeispiel Sydney Swallow Questionnaire	21
Abbildung 5: EORTC QLQ C-30 <i>Physische Funktion</i>	27
Abbildung 6: EORTC QLQ C-30 <i>Rollenfunktion</i>	27
Abbildung 7: EORTC QLQ C-30 <i>Globale Gesundheit</i>	27
Abbildung 8: EORTC QLQ C-30 <i>Fatigue</i>	28
Abbildung 9: EORTC QLQ C-30 <i>Diarrhoe</i>	28
Abbildung 10: EORTC QLQ OES18 <i>Dysphagiskala</i>	29
Abbildung 11: EORTC QLQ OES18 <i>Essensskala</i>	29
Abbildung 12: EORTC QLQ OES18 <i>Verschlucken</i>	29
Abbildung 13: EORTC QLQ OES18 <i>Probleme beim Sprechen</i>	30
Abbildung 14: Sydney Swallow Questionnaire	30
Abbildung 15: EORTC QLQ C-30 <i>Rollenfunktion</i>	32
Abbildung 16: EORTC QLQ C-30 <i>Emotionale Funktion</i>	32
Abbildung 17: EORTC QLQ C-30 <i>Globale Gesundheit</i>	33
Abbildung 18: EORTC QLQ C-30 <i>Fatigue</i>	33
Abbildung 19: EORTC QLQ OES18 <i>Dysphagiskala</i>	33
Abbildung 20: EORTC QLQ OES18 <i>Essensskala</i>	34
Abbildung 21: EORTC QLQ OES18 <i>Verschlucken</i>	34
Abbildung 22: Sydney Swallow Questionnaire	34
Abbildung 23: Body-Mass-Index zu Therapiebeginn und –ende im Vergleich bezogen auf die endoskopische Vorbehandlung	35
Abbildung 24: EORTC QLQ C-30 <i>Kognitive Funktion</i>	36
Abbildung 25: EORTC QLQ C-30 <i>Übelkeit und Erbrechen</i>	36
Abbildung 26: EORTC QLQ C-30 <i>Schmerz</i>	36
Abbildung 27: EORTC QLQ C-30 <i>Appetitlosigkeit</i>	37
Abbildung 28: EORTC QLQ OES18 <i>Schmerzskala</i>	37
Abbildung 29: EORTC QLQ OES18 <i>Mundtrockenheit</i>	37
Abbildung 30: EORTC QLQ C-30 <i>Soziale Funktion</i>	40
Abbildung 31: EORTC QLQ OES18 <i>Dysphagiskala</i>	41
Abbildung 32: EORTC QLQ OES18 <i>Refluxskala</i>	41
Abbildung 33: EORTC QLQ C-30 <i>Physische Funktion</i>	43
Abbildung 34: EORTC QLQ C-30 <i>Rollenfunktion</i>	44
Abbildung 35: EORTC QLQ C-30 <i>Globale Gesundheit</i>	44
Abbildung 36: EORTC QLQ C-30 <i>Dyspnoe</i>	44

Abbildung 37: EORTC QLQ OES18 <i>Dysphagiskala</i>	45
Abbildung 38: EORTC QLQ OES18 <i>Essensskala</i>	45
Abbildung 39: EORTC QLQ OES18 <i>Schwierigkeiten Speichel zu schlucken</i>	46
Abbildung 40: EORTC QLQ OES18 <i>Verschlucken</i>	46
Abbildung 41: EORTC QLQ OES18 <i>Schwierigkeiten beim Husten</i>	46
Abbildung 42: EORTC QLQ OES18 <i>Probleme beim Sprechen</i>	47
Abbildung 43: Sydney Swallow Questionnaire	47
Abbildung 44: EORTC QLQ C-30 <i>Globale Gesundheit</i>	49
Abbildung 45: EORTC QLQ C-30 <i>Schlafprobleme</i>	50
Abbildung 46: EORTC QLQ C-30 <i>Emotionale Funktion</i>	52
Abbildung 47: EORTC QLQ C-30 <i>Kognitive Funktion</i>	53
Abbildung 48: EORTC QLQ C-30 <i>Finanzielle Probleme</i>	53
Abbildung 49: EORTC QLQ OES18 <i>Schmerzskala</i>	53
Abbildung 50: Sydney Swallow Questionnaire	54

9 Thesen

1. Es findet eine Verbesserung der Werte in den Funktionsskalen und der globalen Gesundheit des EORTC-QLQ-C30 unter der Radioonkotherapie statt. (signifikant höhere Mittelwerte zu T_{Ende} bzw. TNB im Vergleich zu Therapiebeginn)
2. Es findet eine Verbesserung der Werte in den Symptomskalen und single items des EORTC-QLQ-C30 unter der Radio(chemo)therapie statt. (signifikant niedrigere Mittelwerte zu T_{Ende} bzw. TNB im Vergleich zu Therapiebeginn)
3. Es findet eine Verbesserung unter Radio(chemo)therapie bezüglich der Schluckfunktion statt. (niedrigere Mittelwerte zu T_{Ende} und TNB in den Skalen und single items des EORTC-QLQ-OES18 sowie dem Sydeney Swallow Questionnaire im Vergleich zu Therapiebeginn)
4. Die Schluckfunktion beeinflusst die Lebensqualität.
5. Die endoskopische Vorbehandlung mittels Stent ist der der PEG in Bezug auf Schluckfunktion und Lebensqualität überlegen.
6. Patienten älter 67,5 Jahre geben eine schlechtere globale Gesundheit und Lebensqualität (Funktionsskalen) im EORTC-QLQ-C30 an als Patienten <67,5 Jahre.
7. Patienten mit einem T₄-Stadium geben im Vergleich zur T₁-T₃-Gruppe geben eine niedrigere Lebensqualität und Schluckfunktion an.
8. das M-Stadium hat keinen Einfluss auf die Schluckfunktion.
9. Die Höhe der Bestahlungsgesamtdosis hat Einfluss auf die Funktions- und Symptomskalen, die globale Gesundheit und die single items des EORTC_QLQ-C30.
10. Die Radio(chemo)therapie hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und Schluckfunktion von Patienten mit Ösophaguskarzinom.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Franziska Eisenbrandt
Geburtsdatum: 06.06.1984
Geburtsort: Karl-Marx-Stadt
Familienstand: ledig

Ausbildung

Seit 01/2014 Assistenzärztin in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Kreiskliniken Esslingen

12/2012 2. Staatsexamen Humanmedizin

11/2005 – 12/2012 Studium der Humanmedizin
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

04/2005 – 11/2005 Studium der Kunstwissenschaft
TU Dresden

09/2003 – 09/2004 Auslandsaufenthalt (Work&Travel)

06/2003 Abitur
Gymnasium Zschopau

09/1995 – 06/2003 Gymnasium Zschopau

09/1991 – 09/1995 Gebrüder-Grimm-Grundschule
Chemnitz

Praktisches Jahr

03/2012 – 06/2012 Klinik für Plastische, Ästhetische und Handchirurgie / Brandverlezztenzentrum
Bergmannstrost Berufsgenossenschaftliche Kliniken Halle

12/2011 – 03/2012 Klinik für Innere Medizin Zentrale Notaufnahme
Klinik für Innere Medizin II Nephrologie
Universitätsklinikum MLU Halle-Wittenberg

08/2011 – 12/2011 Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum MLU Halle-Wittenberg

Famulaturen

08/2010 Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Universitätsklinikum Halle-Wittenberg

07/2010 Klinik für Plastische, Ästhetische und Handchirurgie / BVZ
Bergmannstrost Berufgenossenschaftliche Kliniken Halle

04/2010 Allgemeinmedizin und Innere Medizin
Praxis Dipl.-Med. Zeiner

03/2010 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara

02/2010 Chirurgie/Unfallchirurgie
Poliklinik GmbH Chemnitz MVZ Uhlichstrasse, Dr. med.
Sünder

08/2009 Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum MLU Halle-Wittenberg

03/2009 Allgemeinmedizin
Gemeinschaftspraxis Dipl.-Med. Gerdes und
Dr. med. Darmochwal

02/2009 Klinik für Innere Medizin III, Gastroenterologie
Diakoniekrankenhaus Halle

Gornau, den 25.01.2014



Franziska Eisenbrandt

11 Eidesstattliche Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Franziska Eisenbrandt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Namen „Prospektive Untersuchung zur Lebensqualität und Schluckfunktion vor, während und nach Radio(chemo)therapie bei Ösophaguskarzinom“ ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken wurden durch entsprechende Autorenangabe gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der Arbeit keine entgeltliche Hilfe in Anspruch genommen habe.

Des Weiteren versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation noch in keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht habe.

Ich stelle den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erstmalig. Einen früheren Promotionsversuch gab es meinerseits nicht.

Gornau, den 25.01.2014



Franziska Eisenbrandt

12 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dirk Vordermark bedanken, der mir ermöglicht hat, diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen und anzufertigen. Ich bedanke mich für die freundliche Unterstützung während der gesamten Erarbeitung meiner Dissertation, die Geduld bei Fragen und Problemen, die konstruktive Kritik und die gemeinsame Erarbeitung von Lösungswegen. Vielen Dank auch für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie für die Korrektur meiner Arbeit.

Ich möchte mich auch bei dem Pflegepersonal der Station 1 der Universitäts- und Poliklinik für Strahlentherapie für die freundliche Unterstützung sowie bei Frau Wolf für die Bereitstellung der Akten bedanken.

Ein weiteres Dankeschön gilt den Patientinnen und Patienten, die sich Zeit genommen und bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen. Ohne ihre Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke allen geduldigen Korrekturlesern für Ihre Zeit, die Mühe und Verbesserungsvorschläge sowie meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr hatten.

Ein sehr großer und besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester. Danke, dass ihr mir ermöglicht habt, meinen Weg zu gehen, immer da ward und mich all die Jahre unterstützt habt.