

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-,
Gefäß- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Analyse des perioperativen Verlaufs sowie der
Lebensqualität nach Ösophagusresektion
- eine unizentrische Studie**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Giovanna Waldner
aus	Bremen
Magdeburg	2024

Bibliographische Beschreibung

Waldner, Giovanna:

Analyse des perioperativen Verlaufs sowie der Lebensqualität nach Ösophagusresektion – eine unizentrische Studie. -2024. - 87 Bl., 4 Abb., 26 Tab., 4 Anl.

Kurzreferat

Motivation Operationen im Bereich des Ösophagus sind mit potentiellen Einbußen der Lebensqualität verbunden. Das Wissen über langfristige Auswirkungen des Eingriffs trägt zu einer adäquaten Patientenaufklärung bei und unterstützt die klinikinterne Entscheidungsfindung.

Methoden Alle Patienten, die sich zwischen Januar 2012 und März 2015 an der Universitätsklinik Magdeburg einer Ösophagusresektion unterzogen hatten, wurden für die Untersuchung berücksichtigt. Es erfolgte die Analyse des perioperativen Verlaufs sowie der Lebensqualität. Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden die Patientenakten retrospektiv ausgewertet. Für die Analyse der Lebensqualität (LQ) wurden sowohl die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-OES18 der EORTC, als auch ein selbst entwickelter Fragebogen verwendet. Mittels einer Korrelationsanalyse wurden prädiktive Faktoren evaluiert, die einen Einfluss auf die Lebensqualität nach Ösophagusresektion haben.

Ergebnisse Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 27,9 ($\pm 17,9$) Tage (range: 3-84). 9% der Patienten verstarben im unmittelbar postoperativen Verlauf. Von 100 Patienten waren bei der Datenerhebung bereits 50 verstorben. Die Fragebögen zur Erhebung der LQ wurden von 44 Patienten ausgefüllt. Der globale Gesundheitszustand/LQ wurde mit $61,7 \pm 19,6$ Punkten angegeben. Verglichen mit einer gesunden Referenzpopulation ($75,0 \pm 19,6$) stellt dies ein signifikant schlechteres Ergebnis dar. Im Vergleich mit einer erkrankten, bisher nicht therapierten, Referenzpopulation ($55,6 \pm 24,1$) fand sich für die eigenen Patienten jedoch ein signifikant besseres Ergebnis. Für eine präexistente Diabetes mellitus zeigte sich eine signifikante Korrelation mit mehreren Items der postoperativen LQ (mehr Müdigkeit, schlechtere globale LQ und schlechtere emotionale Funktion). Das Symptom Verschlucken wurde mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation seltener. Das Follow-up betrug im Mittel 32,2 ($\pm 12,1$) und mindestens 12 Monate.

Fazit Patienten nach Ösophagusresektion müssen mit deutlichen Einbußen bezüglich der LQ rechnen. Dies muss vor Therapie mit Patienten besprochen werden bzw. bei Therapieplanung berücksichtigt werden. Ein koexistenter Diabetes mellitus scheint einen negativen Einfluss auf die postoperative LQ zu haben. Die Häufigkeit des Symptoms Verschlucken wurde mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation seltener.

Schlüsselwörter: Lebensqualität, Ösophagusresektion, QLQ-C30, QLQ-OES18, Onkologie, Ösophagus-Karzinom;

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	F
Abbildungsverzeichnis	H
Tabellenverzeichnis	I
1 Einführung	1
1.1 Ösophagus-Karzinom	1
1.1.2 Risikofaktoren.....	2
1.1.2.1 GERD und Barrett-Ösophagus	2
1.1.2.2 Nikotin und Alkohol	3
1.1.2.3 Radiotherapie.....	4
1.1.2.4 Achalasie.....	4
1.1.2.5 Sonstige Risikofaktoren.....	5
1.1.3 Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs	5
1.1.4 Diagnostik und Staging.....	6
1.1.4.1 Symptome	6
1.1.4.2 Diagnostik.....	6
1.1.5 Kurative Therapie	8
1.1.5.1 Endoskopische Therapie	8
1.1.5.2 Chirurgische Resektion	8
1.1.5.3 Multimodale Therapie.....	9
1.1.5.4 Definitive Radiochemotherapie.....	9
1.2 Lebensqualität.....	10
1.2.1 Definition und Messung von Lebensqualität in der Medizin.....	10
1.2.2 Lebensqualität nach Ösophagusresektion	11
1.3 Zielsetzung der Arbeit	12
2 Material und Methoden.....	13
2.1 Datenerhebung.....	13
2.1.1 Patientengut	13
2.1.2 Messinstrumente der Lebensqualität: QLQ-C30 und QLQ-OES18	15
2.1.3 Fragebogen 3	18
2.2 Erhebung und Auswertung der Fragebögen	20
2.3 Vergleiche mit Referenzpopulationen	21
2.4 Statistische Analyse	22
2.5 Zusammenhangsanalyse potentieller Risikofaktoren	23
3 Ergebnisse	24

3.1	Deskriptive Patienten Analyse.....	24
3.1.1	Allgemein	24
3.1.2	Demographische und klinische Daten	25
3.1.2.1	Komorbiditäten	25
3.1.2.2	Operationsassoziierte Parameter.....	26
3.1.2.3	Postoperative Komplikationen.....	27
3.1.2.4	Tumorassoziierte Parameter.....	29
3.2	Auswertung der Fragebögen.....	32
3.2.1	Fragebogen 3	32
3.2.2	QLQ-C30 und QLQ-OES18	33
3.2.2.1	Ergebnisse der Probanden.....	33
3.2.2.2	Ergebnisse der Probanden mit und ohne Rezidiv im Vergleich.....	35
3.2.2.3	Ergebnisse nach Geschlecht	37
3.2.3	Vergleiche mit Referenzpopulationen	40
3.2.3.1	Vergleich der Probanden mit der erkrankten Referenzpopulation	40
3.2.3.2	Vergleich zwischen Probanden ohne Rezidiv und einer gesunden Referenzpopulation	43
3.2.4	Zusammenhangsanalyse	46
3.2.4.1	Demographische und klinische Parameter	46
3.2.4.2	Komorbiditäten	47
3.2.4.3	Tumorassoziierte Parameter.....	47
3.2.4.4	Operationsassoziierte Parameter.....	47
3.2.5	Einfluss des zeitlichen Abstands zur primären Operation auf die Lebensqualität.....	47
4	Diskussion.....	49
4.1	Einführung.....	49
4.2	Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse.....	50
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	51
4.3.1.	Diskussion des perioperativen Verlaufs.....	51
4.3.2	Vergleich der Lebensqualität mit einer gesunden Referenzpopulation	53
4.3.3	Vergleich der Lebensqualität mit einer erkrankten Referenzpopulation (pre-treatment)	55
4.3.4	Einfluss von klinischen Parametern auf die Lebensqualität	58
4.3.5	Einfluss des zeitlichen Abstands zur primären Operation auf die Lebensqualität.....	59
4.4	Diskussion der Methoden	59
5	Zusammenfassung.....	62

Literaturverzeichnis	64
Danksagung.....	i
Ehrenerklärung.....	ii
Darstellung des Bildungsweges	iii
Anhang.....	iv

Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: *Abkürzungsverzeichnis*

AC	Adenokarzinom
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AJCC	American Joint Committee of Cancer
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BOE	Barrett-Ösophagus
c	klinisch
C2	Alkohol
CE	Chromoendoskopie
CTx	Chemotherapie
dRCTx	Definitive Radiochemotherapie
dRTx	Definitive Radiotherapie
EG	Ösophagogastraler Übergang
EMR	Endoskopische Mukosa-Resektion
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESD	Endoskopische Submukosa-Dissektion
FN	Feinnadel
GERD	Gastroösophageale-Reflux-Krankheit
GG	Grundgesamtheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LQ	Lebensqualität
NBI	Narrow-Band-Imaging
nCT	Neoadjuvante Chemotherapie
nRCTx	Neoadjuvante Radiochemotherapie
OE	Ösophagus

OEC	Ösophaguskarzinom
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OR	Odds Ratio
p	pathologisch
P	Probanden
PEC	Plattenepithelkarzinom
PmR	Probanden mit Rezidiv
PoR	Probanden ohne Rezidiv
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
RCTx	Radiochemotherapie
RF	Risikofaktor
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SIR	Standardisierte Inzidenz-Ratio
vs	versus

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Fragebogen 3	19
Abb. 2:	Zusammensetzung der Grundgesamtheit.....	24
Abb. 3:	Häufigkeit postoperativer Komplikationen: Vergleich von Grundgesamtheit und Probanden	28
Abb. 4:	Klassifikation der Komplikationen nach Clavien Dindo	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Abkürzungsverzeichnis	F
Tabelle 2:	Risikofaktoren für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms (12).....	2
Tabelle 3:	Staging Algorithmus beim Ösophaguskarzinom.....	7
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Regressionsgrade nach neoadjuvanter Therapie.....	14
Tabelle 5:	Zusammensetzung des QLQ-C30.....	16
Tabelle 6:	Zusammensetzung des QLQ-OES18.....	17
Tabelle 7:	Beispiel zur Score Berechnung.....	20
Tabelle 8:	Demografische Daten	25
Tabelle 9:	Übersicht der Komorbiditäten	26
Tabelle 10:	Operationsassoziierte Parameter.....	27
Tabelle 11:	Tumorassoziierte Parameter I: Art der Erkrankung und neoadjuvante Therapie – Vergleich der GG mit den Probanden	30
Tabelle 12:	Regression	30
Tabelle 13:	Tumorassoziierte Parameter II: UICC, Invasionstiefe und Lymphknotenstatus – Vergleich der GG mit den Probanden	31
Tabelle 14:	Ergebnisse des Fragebogen 3	32
Tabelle 15:	QLQ-C30 Scores der Probanden	34
Tabelle 16:	QLQ-OES18 Scores der Probanden	34
Tabelle 17:	Ergebnisse der Analyse des QLQ-C30 - Probanden ohne Rezidiv und mit Rezidivim Vergleich.....	36
Tabelle 18:	Ergebnisse der Analyse des QLQ-OES18 - Probanden ohne Rezidiv und mit Rezidiv im Vergleich.....	37
Tabelle 19:	Ergebnisse der Analyse des QLQ-C30 - Vergleich der Probanden nach Geschlecht.....	38
Tabelle 20:	Ergebnisse der Analyse des QLQ- OES18 - Vergleich der Probanden nach Geschlecht.....	39
Tabelle 21:	Demografische Parameter der Probanden und der Referenzpopulation (EORTC)	40
Tabelle 22:	Ergebnisse der Analyse des QLQ-C30 - Vergleich der Probanden mit der erkrankten Referenzpopulation (EORTC).....	41
Tabelle 23:	Ergebnisse der Analyse des QLQ-OES18 - Vergleich der Probanden mit der erkrankten Referenzpopulation (EORTC).....	42
Tabelle 24:	Vergleich der Demografischen Parameter der PoR mit dengesunden Referenzpopulationen von Hinz et al. und Derogar und Lagergren	44
Tabelle 25:	Ergebnisse der Analyse des QLQ-C30 - Vergleich der PoR mit denReferenz- werten der deutschen Allgemeinpopulation von Hinz et al.	44

Tabelle 26: Ergebnisse der Analyse QLQ-OES18 - Vergleich der PoR mit der schwedischen Allgemeinpopulation von Derogar und Lagergren.....	45
--	----

1 Einführung

1.1 Ösophagus-Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das weltweit laufende Projekt GLOBOCAN berichtet von schätzungsweise 14,1 Millionen krebsbedingten Neuerkrankungen und 8,2 Millionen krebsbedingten Todesfällen im Jahr 2012. Das Ösophagus-Karzinom (OEC) erreichte im selben Jahr eine Inzidenz von 456 000 Neuerkrankungen (1). Damit stellte das OEC 2012 die weltweit acht-häufigste Krebserkrankung dar – Inzidenz steigend. 80% der Fälle traten dabei in weniger entwickelten Regionen auf. Die höchste Zahl an Neuerkrankungen wurde 2012 in Asien mit 340,4 Tausend beobachtet, gefolgt von Europa mit 45,9 Tausend, Amerika mit 40 Tausend, Afrika mit 27,6 Tausend und Ozeanien mit 2 Tausend (1).

Der sogenannte „Asian Esophageal Cancer Belt“ umfasst Gegenden wie die Türkei, Iran, Kasachstan und Nord- sowie Zentralchina und weist hohe Fallzahlen des OEC auf (1,2).

In Europa und den USA ist das Adeno-Karzinom (AC) der dominierende histologische Subtyp des Ösophagus-Karzinoms. In den letzten Jahrzehnten hat die Inzidenz und Mortalitätsrate des ACs die des Plattenepithel-Karzinoms (PEC) überholt. In den USA stieg von 1975 bis 2004 die altersadjustierte Neuerkrankungsrate des AC um 463% innerhalb der weißen, männlichen Bevölkerung (3). Hingegen stellt in Asien, Afrika, Südamerika und unter Afro-Amerikanern das PEC mit 90% immer noch den überwiegenden histologischen Subtyp dar (4).

Die Anzahl der Neuerkrankungen an einem OEC in Deutschland lag im Jahre 2012 bei insgesamt 5 260 Personen und stellte damit Platz 13 der häufigsten Krebserkrankungen innerhalb der männlichen und Platz 22 innerhalb der weiblichen Bevölkerung dar. Männer erkrankten in Deutschland etwa vier- bis fünfmal häufiger als Frauen (5).

Vor allem in westlichen Ländern ist das männliche Geschlecht ein starker Risikofaktor. Die Inzidenz liegt hier bei Männern 3,7-fach höher als bei Frauen. In weniger entwickelten Ländern ist die Risikoerhöhung bei Männern um den Faktor 2,2 niedriger (6).

Die Inzidenz des OES steigt mit dem höheren Lebensalter und findet seinen Altersgipfel im 7.-8. Lebensjahrzehnt (4). Nach Angaben des Robert Koch – Instituts beträgt das durchschnittliche Erkrankungsalter in Deutschland bei Männern 67 Jahre, bei Frauen 71 Jahre (5).

Die schlechte Prognose des OEC zeigt sich durch eine hohe Mortalitätsrate von 88%. Damit rangiert das OEC auf Platz 6 der häufigsten krebsbedingten Todesursachen weltweit. Eine hohe

Mortalität besteht vor allem für die männliche Bevölkerung in Ost-Asien mit 14,4/ 100 000 Einwohner und Süd-Afrika mit 12,8/ 100 000 Einwohner. In der weiblichen Bevölkerung wurde die höchste Mortalitätsrate in Ost- und Südafrika (mit 7,3 bzw. 6,2/ 100 000) erhoben (1).

Laut Statistischem Bundesamt verstarben im Jahr 2015 in Deutschland 277,1/ 100 000 Menschen an malignen Tumoren, davon 6,7/ 100 000 an einem OEC. Das Risiko an einem OEC in Deutschland zu versterben, ist somit vergleichbar mit der krebsbedingten Mortalität bedingt durch Karzinome der Niere oder der Harnblase (7).

In Deutschland beträgt die 5-Jahre-Überlebensrate (5-JÜR) im Jahr 2012 für Männer 22% und für Frauen 24% (4). Die weltweite 5-JÜR liegt zwischen 12% und 25% (8). Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass sich die 5-JÜR in den letzten Jahrzehnten verbessert hat. Auch in Hinsicht auf das Langzeitüberleben und die rezidiv-freie Zeit nach kurativer Therapie besteht eine bessere Prognose.

1.1.2 Risikofaktoren

Es lassen sich sowohl gemeinsame, als auch separate Risikofaktoren für die zwei hauptsächlichen histologischen Subtypen des OEC darstellen (*Tabelle 2*). Die derzeit wichtigsten Risikofaktoren sind die gastroösophageale-Reflux-Erkrankung, Rauchen und Übergewicht (4).

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms (12)

Plattenepithelkarzinom	Gemeinsame RF	Adenokarzinom
Alkohol	Rauchen	Übergewicht
Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich	Achalasie	Gastroösophagealer-Reflux
Synchrone oder metachrone Kopf/Halstumoren	Stenosen, Säuren- und Laugen-verletzungen	Barrett-Ösophagus

1.1.2.1 GERD und Barrett-Ösophagus

Der größte Risikofaktor des ACs ist die gastroösophageale-Reflux-Erkrankung (GERD), die neben dem Übergewicht gleichzeitig als Hauptgrund für die zunehmende Inzidenz des AC vermutet wird (4). GERD wird definiert als Erkrankung, die sich durch das Rückfließen von Mageninhalt in den Ösophagus entwickelt (Montreal-Klassifikation). Es können sich dabei klinische Symptome äußern und Komplikationen entwickeln (9). Die klinische Symptomatik ist divers. Häufig sind Sodbrennen, Regurgitation, gefolgt von epigastrischen oder thorakalen Schmerzen sowie Dysphagie, Odynophagie, Brennen im Rachen und Räusperzwang. Komplikationen können sich

sowohl ösophageal (Ösophagitis, Strikturen, Barrett-Ösophagus) als auch extraösophageal (Laryngitis, Zahnerosionen) manifestieren (10).

Eine Komplikation ist der Barrett-Ösophagus (BOE), welcher eine fakultative Präkanzerose des AC darstellt (10). Nahezu alle AC entwickeln sich auf dem Boden eines BOE (11). Der BOE ist definiert durch das Auftreten von spezialisiertem intestinalen metaplastischen Zylinderepithel, welches durch das Vorhandensein von Becherzellen gekennzeichnet ist (12). Inwiefern auch ein erhöhtes Entartungsrisiko bei Metaplasien ohne das Auftreten von Becherzellen besteht, ist laut aktueller Studienlage nicht sicher belegt (13).

Die genauen zugrundeliegenden Pathomechanismen der metaplastischen Veränderung sind nicht endgültig geklärt, doch gilt der Reflux von Säure und Pepsin als gesicherter Faktor (14). Der Reflux kann mit einer Verletzung und somit Entzündungsreaktion der Ösophagismukosa einhergehen. Es folgt die Einwanderung von Stammzellen und die Ausbildung einer neuen Mukosa. Diese sogenannte Barrett-Mukosa kann in einigen Fällen Dysplasien (intraepitheliale Neoplasien) vorweisen, welche nach histopathologischen Kriterien (wie z.B. Kern-Plasma-Relation, Pleomorphismus und Polarität) in Low- und High-Grade-intraepitheliale Neoplasien unterteilt werden (7). Das Karzinom-Risiko steigt mit dem Schweregrad der Dysplasie von 2,9% bei Low-Grade- auf 28,3% bei High-Grade-intraepithelialer Neoplasie (15).

Makroskopisch wird der BOE als Short (<3cm)- oder Long (>3cm)-Segment Barrett klassifiziert. Die Prag-Klassifikation beinhaltet zusätzlich die Länge, die Zirkumferenz (C) und die maximale Ausdehnung (M). Man hat feststellen können, dass ein Long-Segment-Barrett mit einem höheren Risiko für die Karzinomentstehung assoziiert ist als Short-Segment-BOE.

1.1.2.2 Nikotin und Alkohol

Ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und dem OEC wurde sowohl für das AC, als auch für das PEC nachgewiesen. Es zeigte sich zudem eine Risikoerhöhung mit steigender Dauer und Dosis (27-35).

Im Vergleich zum PEC ist die Risikoerhöhung durch Nikotinkonsum beim AC weniger stark (16,17). In einer Analyse mehrerer Fall-Kontrollstudien durch das BEACON Consortium (Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium) konnte jedoch auch ein Zusammenhang (Odds-Ratio (OR) 2,8) für das AC bestätigt werden (18). Mit einer OR von 1,67 steigt auch das Risiko für die Entwicklung eines BOE unter Nikotinabusus signifikant an (19).

Alkohol stellt einen der größten Risikofaktoren des PEC dar (4,8,20). Vor allem die Risikoerhöhung bei Konsum von hochprozentigem Alkohol konnte mit großer Evidenz belegt werden (20,21). Zudem besteht eine Dosis-Wirkungs-Kurve (22–24). 2010 führten Islami et al. eine Meta-Analyse durch, welche ein relatives Risiko (RR) von 1,31 bei leichtem Konsum ($\leq 12,5$

g/d), ein RR von 2,27 bei moderatem Konsum (12,5-50 g/d) und ein RR von 4,89 bei schwerem Konsum (>50 g/d) demonstrierte (24).

Im Gegensatz zum PEC ist die Studienlage beim AC uneinheitlich bezüglich des Risikofaktors Alkohol. Während einige Studien nur einen geringen, beziehungsweise keinen Zusammenhang zwischen Alkohol und AC (im Vergleich zum PEC) nachgewiesen haben (17,22), zeigen andere Studienergebnisse eine deutliche Risikoerhöhung für beide histologischen Subtypen (21,22,25–27). Laut der deutschen Leitlinie ist Alkohol kein Risikofaktor für die Entwicklung des AC (28). Diese beruft sich auf Metaanalysen von Pandeya et al. (29) und Tramacere et al. (30).

In mehreren Studien konnte belegt werden, dass der gleichzeitige Konsum von Nikotin und Alkohol das Risiko an einem OEC zu erkranken stärker erhöht, als bei einer Noxe alleine. Man vermutet, dass 77% der PEC bei Rauchern durch zusätzlichen Alkoholkonsum bedingt sind (31).

1.1.2.3 Radiotherapie

Es gibt einige Karzinomerkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko eines Zweitmalignoms im Bereich des Ösophagus assoziiert sind. Dazu zählen das Mammakarzinom, das Hodenkarzinom, das Zervixkarzinom und das Hodgkin-Lymphom sowie Non-Hodgkin Lymphome (32). Gründe hierfür könnten eine stattgefundene Radiotherapie und Chemotherapie sein, die entweder alleinig oder im Zusammenhang mit zusätzlichen genetischen Prädispositionen, Nikotinkonsum oder hormonellen Ursachen das Risiko eines OEC erhöhen (33).

Eingehend untersucht ist vor allem die erhöhte Inzidenz vom OEC bei Patientinnen, die bereits an einem Mammakarzinom erkrankt waren und eine Radiotherapie erhalten haben. Je nach Studie differierte das relative Risiko zwischen 1,99 (34) und 5,24 (35), wobei das Risiko innerhalb des zehnten bis fünfzehnten Jahres nach Bestrahlung am höchsten war (36–38).

Auch die Bestrahlungsdosis scheint eine Rolle zu spielen. In einer Fall-Kontroll-Studie von an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen konnte 2012 eine 8,3-fache Risikoerhöhung ab einer Strahlendosis von 35 Gy gezeigt werden. Bei einer Strahlendosis von weniger als 20 Gy fand sich kein erhöhtes Risiko. In dieser Untersuchung ließ sich ein annähernd linearer Verlauf der Dosis-Response-Relation feststellen (38).

1.1.2.4 Achalasie

Die Achalasie ist ein seltenes Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 0,5-1,2 pro 100 000 pro Jahr und gilt ebenfalls als Risikofaktor für das OEC (39). Zwar handelt es sich bei den meisten Fällen um das PEC, doch gibt es auch Studien, die belegen, dass ein erhöhtes Risiko für beide histologischen Subtypen besteht (40). Man geht davon aus, dass durch die Entleerungsstörung des

Ösophagus eine längere Kontaktzeit zwischen Mukosa und der Nahrung und somit auch mit Karzinogenen besteht. Dadurch kann eine chronische Entzündung oder Dysplasie durch die von Bakterien produzierten Nitrosamine entstehen (41). Die Ätiologie des AC bei Achalasie-Patienten ist aktuell nicht eindeutig geklärt. Mögliche Hypothesen sind beispielsweise der Myotomie-induzierte Reflux, GERD als Komorbidität bereits vor Diagnose der Achalasie oder eine laktat-induzierte chronische Entzündung, durch eine längere Verweildauer von Speisen im Ösophagus (42).

In einer Studie aus dem Jahr 2001 wurde eine 140-fache Erhöhung des Risikos bei lang bestehender Achalasie berichtet (43). Andere Studien waren zuvor auf niedrigere Ergebnisse gekommen. In einer Untersuchung von Streitz et al. im Jahre 1995 war ein 14,5-fach erhöhtes Risiko nachgewiesen worden (44). Sandler et al. stellten im gleichen Jahr an einer schwedischen Kohorte ein 16-fach erhöhtes Risiko fest (45). Eine neuere schwedische Kohorten-Studie von 2007 zeigte eine Standardisierte Inzidenz-Ratio (SIR) von 11,0 für das PEC und 10,4 für das AC (42).

Somit zeigt sich auch für die Achalasie eine uneinheitliche Studienlage bezüglich der Höhe des Risikos. Trotzdem ist die Tatsache, dass Achalasie einen Risikofaktor darstellt, unumstritten (39,44).

1.1.2.5 Sonstige Risikofaktoren

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor des ACs ist das Übergewicht (4,8,28,46). In einer großen Meta-Analyse aus den USA konnte dies bestätigt werden (OR 2,519). Hier wurde explizit auf die stammbetonte Adipositas Bezug genommen, die zu einer Erhöhung des intraabdominellen Drucks führt. Dies kann in einer Insuffizienz des unteren Ösophagusshpinkters und somit in einer GERD resultieren. Als weiterer Risikofaktor für das PEC gelten synchrone Tumore im Kopf-Hals-Bereich. Es spielen hier vermutlich gleiche Risikofaktoren (Nikotin, Alkohol) eine Rolle (4). Außerdem können Verätzungen durch Säuren und Laugen das Risiko erhöhen (28). Auch genetische Risikofaktoren scheinen zu bestehen. So weisen 11% der Patienten mit AC oder BOE Mutationen der Gene MSR1, ASCC1 und CTHRC1 auf. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen Mutationen der Gene CRTC1, BARX1 und FOXP1 und der Entwicklung eines AC vermutet. Das PEC hingegen tritt gehäuft bei Patienten mit der autosomal-dominanten Erbkrankheit Tylosis palmaris et planaris - einer Hyperkeratose – auf (4).

1.1.3 Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs

Das PEC entsteht vornehmlich im mittleren (und oberen) Ösophagusdrittel und entwickelt sich im Bereich der originären Ösophagus-Mukosa. Da sich das AC hingegen zu über 90% auf dem

Boden einer Barrett-Mukosa entwickelt, ist dieses fast ausschließlich im unteren Drittel des Ösophagus lokalisiert und wird als Barrettkarzinom bezeichnet. Dieser Karzinomtyp entspricht dem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs Typ I (AEG I) nach Siewert. AC im mittleren oder oberen Drittel stellen eine Seltenheit dar.

Die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) nehmen eine Sonderstellung ein. Sie werden von den reinen Ösophagus- oder Magenkarzinomen als eigene Tumorentität abgegrenzt und nach Siewert in 3 Subtypen eingeteilt (Typ I-III). Ein AEG Typ I hat sein Tumorzentrum zwischen 1 und 5 cm proximal des ösophagogastralen Übergangs (EG) und gilt als das klassische Barrett-Karzinom. Ein AEG Typ II Tumor (das Kardiakarzinom) hat sein Tumorzentrum zwischen 1 cm proximal und 2 cm distal des EG. Ein AEG Typ III Karzinom repräsentiert ein proximales Magenkarzinom und hat sein Tumorzentrum 2 bis 5 cm distal des EG (47).

1.1.4 Diagnostik und Staging

1.1.4.1 Symptome

Neben der B-Symptomatik (mit Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Nachtschweiß) gelten Dysphagie und Odynophagie - bedingt durch das intraluminal stenosierende Wachstum - als Kardinalsymptome. Initial bestehen die Schluckbeschwerden oft nur für feste, im Verlauf zunehmend auch für flüssige Speisen. Dadurch bedingt befinden sich die Patienten oft in einem schlechten Ernährungszustand. Einige Patienten leiden außerdem unter einer Anämie durch okkulte Tumorblutungen. Seltener sind Heiserkeit, Husten und pulmonale Komplikationen durch direkte Infiltration des Tracheobronchialbaumes, insuffizienten Glottisschluss durch Infiltration des Nervus laryngeus recurrens, oder rezidivierende stenosebedingte Aspirationen (4).

Die meisten OEC werden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, in denen lokoregionäre Lymphknoten befallen sind oder bereits Fernmetastasen vorliegen. Um die Mortalität zu senken, ist daher die Frühdiagnostik von großer Bedeutung (48).

1.1.4.2 Diagnostik

Den Goldstandard in der Diagnostik stellt die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) dar. Diese soll laut aktuellen S3-Leitlinien mit einer hochauflösenden Videoendoskopie durchgeführt werden und stets eine Biopsie einschließen. Die hochauflösende Videoendoskopie bietet z.B. die Möglichkeit zur Chromoendoskopie (CE) oder computerbearbeiteten virtuellen Chromoendoskopie (28). Die histologische Untersuchung sollte neben der Differenzierung zwischen AC und PEC

auch Karzinomvorstufen, wie die low grade intraepitheliale Neoplasie, die high grade intraepitheliale Neoplasie und das Carcinoma in situ (Tis) nach WHO klassifizieren. Wichtig ist in an dieser Stelle auch der Ausschluss von Zweitpathologien oder einer Mykose (49). Da mit der Invasions-tiefe des Karzinoms, dem Lymphknotenstatus sowie dem Vorliegen bzw. dem Ausschluss von Fernmetastasen die Therapie und somit die Prognose verknüpft sind, legt ein korrektes Staging den Grundstein für eine adäquate und stadienadaptierte Therapie des OEC (50).

Der endoskopische Ultraschall hat eine gute lokale Auflösung und stellt daher ein wichtiges Ver-fahren zur Beurteilung der Infiltrationstiefe und einer lokalen lymphonodalen Metastasierung dar (28). Die weiteren diagnostischen Maßnahmen zum Staging sind in Tabelle 3 dargestellt. Wichtig sind vor allem die Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung, der Abstand zum oberen Ösopha-gussphinkter sowie der Nachweis bzw. Ausschluss von Fernmetastasen. Daher schließen sich die Sonografie des Abdomens (bei hohem Sitz auch die der Halslymphknoten) und die Computerto-mografie von Thorax und Abdomen an die Endoskopie an. In einigen Fällen kann auch die Bronchoskopie (bei Verdacht auf Infiltration des Tracheobronchial-Systems), die Beurteilung der Stimmlippen (bei Verdacht auf Infiltration des N. laryngeus recurrens) oder die laparoskopische Exploration bei Verdacht auf eine Peritonealkarzinose nötig sein (28).

Tabelle 3: *Staging Algorithmus beim Ösophaguskarzinom*

Diagnostisches Mittel	Untersuchte Region	Anmerkung	Empfehlungsgrad
1. Endoskopischer Ultraschall	Mediastinum, Ösopha-gus/ Magen	(+ FN-Punktion)	sollte
2. B-Bild-Sonografie	Abdomen	(+ Hals)	sollte (kann)
3. Multidetektor CT (bei Kontra-indikation MRT)	Hals/Thorax, Abdomen	+ oral und i.v. Kontrastmittel	sollte
3. PET/CT	Körperstamm	ab cT 2 und cN+	kann
4. Flexible Bronchoskopie	Tracheobronchial-Sys-tem (TB)	bei Kontakt zum TB	sollte
5. Diagnostische Laparoskopie	Leber, Peritoneum	bei distalen AC/ AEG ab cT3	sollte

FN= Feinnadel, CT= Computertomografie, MRT= Magnetresonanztomographie, AC= Adenokarzinom, AEG= Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs

Vor einer geplanten Operation ist es zudem wichtig, die funktionelle Operabilität einzuschätzen. Dabei stehen der Ernährungsstatus, die Komorbiditäten sowie die pulmonale und kardiale Funktion im Fokus. Durch eine orale /parenterale Zusatzernährung, ein Atemtraining, eine Optimierung der medikamentösen Therapie von Nebenerkrankungen sowie einer Alkohol- und Nikotinkarenz können hier Verbesserungen der funktionellen Operabilität erzielt werden.

1.1.5 Kurative Therapie

Das Ziel und die Art der Therapie sollte in multidisziplinären Tumor-Konferenzen in Zentren mit großen Fallzahlen festgelegt werden. Dabei spielen das Ergebnis der Staging Untersuchung, die funktionale Operabilität (Komorbiditäten sowie Ernährungszustand) und der Patientenwunsch tragende Rollen (28,50).

1.1.5.1 Endoskopische Therapie

Bei auf die Mukosa begrenzten Frühstadien des OEC (bis Stadium Ia) ist es möglich endoskopische Verfahren als kurative Therapie einzusetzen. Kontraindikationen sind Lymph (L1)- oder Gefäßinvasion (V1), ein schlechter Differenzierungsgrad ($\geq G3$), eine Invasionstiefe der Submukosa von $\geq 500\mu\text{m}$, Ulzerationen und eine Tumorgroße $\geq 20\text{mm}$.

Es existieren zwei Verfahren: die endoskopische Submukosadisektion (ESD) und die endoskopische Mukosaresektion (EMR). Die EMR ist in Deutschland und den meisten westlichen Ländern das Standardverfahren (49). Limitiert ist die EMR jedoch in Hinsicht auf En-bloc-Resektionen ($>20\text{ mm}$) und vernarbte Areale, weshalb in Ost-Asien die ESD inzwischen standardmäßig vorgezogen wird und eine niedrigere Rezidiv-Rate hat (51).

1.1.5.2 Chirurgische Resektion

Die Chirurgie repräsentiert die wichtigste Säule bei der kurativen Therapie des OEC. Die chirurgische Resektion wird bei frühen Tumorstadien (cT1b und cT2) als primäre Therapie, bei lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Tumoren (cT3, cT4) nach neoadjuvanter Therapie empfohlen. Präoperativ ist die funktionelle Operabilität des Patienten zu überprüfen. Das operative Verfahren hängt dabei von der Art und Lokalisation des OEC ab. In Deutschland ist bei Karzinomen des mittleren und unteren Ösophagus (inklusive AEG I) die abdomino-thorakale En-bloc-Ösophagektomie, mit Zwei-Feld Lymphadenektomie und Schlauchmagenhochzug mit intrathorakaler Anastomose (Ivor-Lewis Procedure) das Verfahren der Wahl. Bei hohem Tumorsitz wird das Resektionsausmaß nach oral erweitert und eine zervikale Anastomose gebildet (McKeown). Hierbei ist der Schlauchmagen das bevorzugte Ersatzorgan. Alternativ kann ein Koloninterponat eingesetzt werden. Bei AEG II Tumoren konkurrieren zwei operative Strategien - zum einen die

abdomino-thorakale Resektion, zum anderen die transhiatal-erweiterte Gastrektomie. AEG III Tumore werden standardmäßig mit letzterem Verfahren therapiert (52).

1.1.5.3 Multimodale Therapie

Bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (cT3/4) haben sich multimodale Therapiekonzepte fest etabliert. Hierdurch kann im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie sowohl das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben verlängert werden (50,53).

In Deutschland wird das Behandlungskonzept durch die Leitlinie festgelegt. Bei lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Tumoren (cT3/4) gilt die Empfehlung zur kurativ intendierten multimodalen Therapie. Das PEC soll leitliniengerecht mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCTx) behandelt werden. Die alleinige Bestrahlung (RTx) oder Chemotherapie (CTx) ist nicht effektiv. Beim AC existieren zwei mögliche Konzepte: Die perioperative (also prä- und postoperative) CTx und die neoadjuvante RCTx, wobei beim AEG III die perioperative CTx favorisiert wird (28).

1.1.5.4 Definitive Radiochemotherapie

Bei nicht-metastasierten, lokal inoperablen Tumoren und/oder funktioneller Inoperabilität des Patienten besteht die Möglichkeit mittels einer definitiven RCT (dRCTx) (auch kurativ) zu therapieren.

In den Studien von Bedenne et al. (2007) und Stahl et al. (2005) zeigte sich in der Therapie des PEC kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamt-Überlebens zwischen der dRCTx und der neoadjuvanten Radiochemotherapie (nRCT) gefolgt von der chirurgischen Resektion. Letztere war jedoch hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle signifikant besser (54,55).

Laut der deutschen Leitlinie besteht für das lokalisierte intrathorakale PEC (uT3/uT4), alternativ zur nRCT und der chirurgischen Resektion, die dRCTx als alternative Therapieoption (28). Dabei bezieht sich die Leitlinie unter anderem auf zwei Meta-Analysen randomisiert kontrollierter Studien, die das Outcome der definitiven R(C)T mit der alleinigen Operation bzw. der nRCT gefolgt von der chirurgischen Resektion untersuchten. Die Patienten waren überwiegend an PEC erkrankt. Patienten des nicht-operativen Arms hatten eine geringere behandlungsassoziierte Mortalität und eine höhere Compliance. Gleichzeitig kamen hier jedoch häufiger Lokalrezidive vor und die karzinom-assoziierte Mortalität war höher. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Vorteil in der allgemeinen Überlebenszeit zwischen beiden Gruppen (56,57).

Beim lokalisierten PEC des zervikalen Ösophagus wird aufgrund der hohen Morbidität der Operation (mit eventuell konsekutiver Pharyng- oder Laryngektomie) in der aktuellen deutschen Leitlinie der definitiven RCT sogar der Vorrang gegenüber der operativen Therapie gegeben (28).

Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse eines retrospektiven Reviews von Chen et al. (2017). Hier wurden 1230 Patienten betrachtet, die an einem PEC (cT2-cT4) erkrankt waren. Mit einer medianen Überlebenszeit von 2,46 Jahren bei Patienten mit Operation gegenüber 0,85 Jahren bei dRCTx konnte man demonstrieren, dass bei operablen Patienten die operative bzw. multimodale Therapie der dRCTx überlegen ist (58).

1.2 Lebensqualität

1.2.1 Definition und Messung von Lebensqualität in der Medizin

Die Fortschritte der Medizin auf naturwissenschaftlich-technischem Gebiet waren in den letzten 50 Jahren enorm. Gleichzeitig wurde mit den Fortschritten deutlich, *„dass medizinische Eingriffe nicht nur Leben erhalten und Gesundheit wiederherstellen können, sondern dass sie damit auch in einen komplexen Lebenszusammenhang eingreifen, in dem psychische, soziale, geistige und existenzielle Faktoren eine Rolle spielen“* (81).

Während traditionell das Outcome einer Behandlung an Mortalität, physiologischen Parametern und definierten klinischen Ereignissen gemessen wurde, spielen heute weitere Parameter eine tragende Rolle, wie z.B. die Überlebenszeit sowie die Aufrechterhaltung der Funktion und Schmerzfreiheit (59).

Clancy und Eisenberg schrieben 1998, dass Gesundheit eine größere Dimension bekommen habe. Der Begriff „health-related Quality of Life“ (HRQL), zu Deutsch „gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ), umfasse die Gesundheitswahrnehmung, Symptome, Funktion und Einstellung sowie die Wertevorstellungen eines Individuums (59).

Es fand somit ein Umdenken statt. Es wurde nicht mehr allein die Frage gestellt, *„was Krankheiten mit dem menschlichen Körper machen, sondern was sie mit dem Menschen machen“* (81).

Die Definition der WHO lautet; *„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“* (60).

Das Wissen über mögliche Einflüsse von therapeutischen Optionen auf die Lebensqualität nimmt zunehmend Einfluss auf die medizinische Versorgung. Patienten sollen die Wahl ihrer Behandlung auf der Basis von für sie persönlich wertvollen Informationen treffen und gesundheitspolitisch ist die Identifikation von Behandlungen mit schlechtem Outcome sinnvoll. Somit hat sich die Messung von LQ in den letzten zwanzig Jahren zu einem eigenständigen Forschungsfeld entwickelt (61). Forschungsgruppen aus Nordamerika, Europa, nationale und internationale Institute und Gesellschaften der Krebsforschung sowie die Pharmaindustrie haben

die LQ-Forschung maßgeblich vorangetrieben (62). Ab den 1990er Jahren wurden zahlreiche Beobachtungsinstrumente entwickelt und in die Forschung eingegliedert, um das mehrdimensionale Konzept der LQ zu erfassen (63).

Instrumente zur Erfassung der LQ müssen sich als spezifisch (z.B. für eine bestimmte Karzinomkrankung) und psychometrisch robust (durch hohe Validität und Reliabilität) sowie praktikabel im klinischen Alltag erweisen. Auch die cross-kulturelle Anwendbarkeit stellt ein wichtiges Qualitätsmerkmal des Instruments dar (62).

So konnten sich bis heute unterschiedliche Instrumente durchsetzen, um die gesundheitsbezogene LQ zu erfassen. Hierzu gehören unter anderem die Fragebögen QLQ-C30 und SF-36. Der QLQ-C30 inklusive seiner additiven Module wurde durch die EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) unter Aaronson et al. im Jahr 1993 veröffentlicht (62). Er ist in Symptoms- und Funktionsskalen (physische, emotionale, kognitive, soziale und Rollenfunktion) gegliedert (siehe dazu 2.1.2). Der Short-Form-36 Health Survey (SF-36) wurde von Ware entwickelt und von Bullinger et al. 1995 in deutscher Sprache publiziert (64). Außerdem sind folgende Instrumente in Hinsicht auf das OEC von Bedeutung: Der Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Fragebogen (mit zusätzlichen karzinom-spezifischen Modulen anwendbar) wurde durch Cella im Jahre 1993 veröffentlicht (65). Der GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) repräsentiert einen ausschließlich für gastrointestinale Erkrankungen ausgelegten Fragebogen und wurde von Eypasch et al. im Jahr 1995 publiziert (66).

1.2.2 Lebensqualität nach Ösophagusresektion

Studien zeigen, dass Patienten unmittelbar postoperativ und innerhalb der ersten 6 Monate verglichen mit gesunden Referenzpopulationen unter signifikanten Einbrüchen der LQ leiden (67,68). Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse hinsichtlich der Langzeit-LQ (≥ 12 Monate) heterogen. Auch wenn viele Studien eine persistierend schlechte LQ im Follow-up über einem Jahr zeigen (69–73), konnte in anderen Studien ein Zuwachs der Lebensqualität mit zunehmendem Abstand zur Operation verzeichnet werden (69,70,74).

Im Jahr 2011 veröffentlichten Scarpa et al. eine Meta-Analyse zur gesundheitsbezogenen LQ nach Ösophagusresektion. Die Betrachtung schloss 21 Studien ein, die zwischen 1975 und 2011 erschienen waren, darunter 4 Studien, welche das Lang-Zeit-Follow up untersuchten. Laut Scarpa et al. war die *„Heterogenität der klinischen Charakteristika jedoch so hoch, dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse nur schwer möglich“* (75) ist. In den meisten Studien litten Lang-Zeit-Überlebende vor allem unter Müdigkeit, damit verbunden auch unter verminderter physischer Belastbarkeit und einer schlechteren Rollen- sowie Sozialfunktion. Zudem waren Symptome wie Schmerzen, Dyspnoe, Müdigkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit, Reflux, Übelkeit

und Erbrechen häufiger als in der gesunden Referenzpopulation. Im Langzeit-Verlauf hingegen verbesserten sich die mentale Gesundheit und emotionale Funktion (68).

Derogar und Lagergren konnten in einer Studie aus dem Jahr 2012 an 117 Patienten mit einer Rezidivfreiheit von ≥ 5 Jahren zeigen, dass sich bei der Mehrheit der Patienten die LQ verbessert und sogar vergleichbar ist mit den Ergebnissen einer gesunden Referenzpopulation.(74)

Der aktuelle Stand der Forschung zeigt somit, dass Patienten nach Ösophagusresektion teilweise mit signifikanten Verschlechterungen in der LQ zu rechnen haben. Prädiktive Faktoren, die Einfluss auf die Lebensqualität nehmen, wurden jedoch bisher nur vereinzelt erfasst.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die Überlebenszeit von Patienten mit OEC hat sich durch eine weiterentwickelte Operationstechnik, ein verbessertes perioperatives Management sowie durch den Einsatz der multimodalen Therapiekonzepte in den letzten Jahren erhöht. Die chirurgische Resektion stellt unverändert die wichtigste Säule in der kurativen Therapie dar. Mit den erheblichen anatomischen Veränderungen sind jedoch Komplikationen und Einschränkungen verbunden, die sich auf die LQ des Patienten auswirken können. Die Analyse der LQ nach Ösophagusresektion stellt daher neben dem onkologischen Outcome einen wichtigen Aspekt bei der Behandlung von betroffenen Patienten dar. Durch die Erfassung von LQ nach Ösophagusresektion besteht die Möglichkeit auf multidimensionaler Ebene die Auswirkungen der Therapie auf den Menschen zu erkennen. Hierdurch kann eine patientenorientiertere Aufklärung und somit bessere Entscheidungsfähigkeit sowohl auf der Arzt- als auch auf der Patientenebene ermöglicht werden (68). Insbesondere sind Langzeitergebnisse der LQ nach Ösophagusresektion nicht ausreichend evaluiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, an dem Patientengut der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Magdeburg den perioperativen Verlauf sowie die Lebensqualität nach Ösophagusresektion im mittelfristigen Verlauf mit Hilfe von 2 standardisierten Fragebögen (QLQ-C30 und QLQ-OES18) sowie einem selbst entwickelten Fragebogen zu untersuchen. Folgende Fragestellungen sollen hierbei bearbeitet werden:

1. Analyse des perioperativen Verlaufs nach Ösophagusresektion
2. Analyse der LQ nach Ösophagusresektion in einer definierten universitären Patientengruppe
3. Vergleich der LQ mit einer gesunden Referenzpopulation
4. Vergleich der LQ mit einer erkrankten Referenzpopulation
5. Analyse von klinischen Parametern, die Einfluss auf die LQ nach Ösophagusresektion haben
6. Analyse der LQ in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Operation

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Patientengut

Die vorliegende retrospektive Analyse umfasst alle Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2012 und März 2015 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg wegen einer malignen Erkrankung des Ösophagus, bzw. des ösophagogastralen Übergangs, einer Ösophageusresektion unterzogen hatten. Der zeitliche Abstand der Datenerhebung zur Operation betrug mindestens ein Jahr. Anhand von Patientenakten wurden zunächst für alle Patienten die Daten des perioperativen Verlaufs erhoben. Dazu gehörten demographische Daten, wie Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, der Body Mass Index (BMI) und präexistente Komorbiditäten.

Folgende Komorbiditäten und Suchterkrankungen wurden erfasst:

- Barrett-Ösophagus
- GERD
- Hiatushernie
- Pulmonale Komorbiditäten
- Kardiale Komorbiditäten
- Vaskuläre Komorbiditäten
- Hepatische Komorbiditäten
- Renale Komorbiditäten
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- Zweitkarzinome (synchron oder anamnestisch vorbekannt)

Zusätzlich erfolgte die Erfassung folgender tumorassoziierter Parameter:

- Art der Erkrankung
- Durchführung einer neoadjuvanten bzw. perioperativen Therapie (RCTx, CTx)
- Resektionsstatus (R1 oder R0),
- Anzahl der befallenen und entnommenen Lymphknoten
- Postoperatives T- Stadium
- Postoperatives N-Stadium
- Postoperatives M-Stadium

- Lymphangiosis carcinomatosa
- Hämangiosis carcinomatosa
- Perineuralscheideninfiltration
- UICC Stadium
- Grad der histopathologischen Regression nach neoadjuvanter Therapie

Da in der Klinik verschiedene histopathologische Klassifikationen des Regressionsgrades ihren Einsatz fanden, entschlossen wir uns die Klassifikationssysteme für die vorliegende Arbeit zu vereinheitlichen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Zusammenfassung der Regressionsgrade nach neoadjuvanter Therapie

Regression	Schneider	Werner u. Höfler	Mandard	Becker	Japanische Gesellschaft	TU München
total	4	1a	1	1a	EF3	1a
subtotal	3	1b	2	1b	EF2	1b
partiell	2	2	3	2	EF2	2
gering/keine	1	3	4, 5	3	EF1	3

Es erfolgte zudem die Erfassung folgender operationsassoziierten Parameter:

- Operationsdauer
- Operationstechnik (offen oder minimalinvasiv)
- Anastomoselage (zervikal oder thorakal)
- Anastomosentechnik (Stapler oder Handnaht)

Die postoperativen Komplikationen wurden nach der Clavien Dindo Klassifikation eingeteilt und in leichte (Grad I und II) und schwere (Grad III-V) Komplikationen zusammengefasst. Folgende Komplikationen wurden hierbei berücksichtigt:

1. Allgemeine postoperative Komplikationen
 - Pulmonale Komplikationen (Pneumonie, ARDS, prolongierte Respirationspflicht und Pleuraempyem)
 - Kardiale Komplikationen
 - Sepsis
 - Multiorganversagen
2. Chirurgische Komplikationen

- Anastomoseninsuffizienz
- Anastomosenstenose
- Chylothorax

Ebenso wurde die ITS-Verweildauer, die Krankenhausverweildauer sowie die 30-Tages – und die Hospital-Letalität in die Analyse mit aufgenommen.

2.1.2 Messinstrumente der Lebensqualität: QLQ-C30 und QLQ-OES18

Um die Lebensqualität der Patienten zu untersuchen, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zwei standardisierte Fragebögen (QLQ-C30 und QLQ-OES18) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) verwendet. Die EORTC wurde 1962 gegründet und trägt seither dazu bei, die Krebsforschung in Europa voranzutreiben. Im Jahr 1989 wurde eine Quality of Life Group gegründet, welche 1993 unter Anderson et al. den ersten Kernfragebogen, den QLQ-C30, veröffentlichte (76). In der vorliegenden Analyse wurde die neueste und aktuell empfohlene Version (3.0) des QLQ-C30 verwendet. Der Fragebogen ist im Anhang 1 einzusehen. Dieser Kernfragebogen wurde konzipiert, um die gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten zu erfassen. Dabei soll der Einfluss der Erkrankung sowie ihrer Therapie auf die physischen, psychischen und sozialen Funktionsbereiche untersucht werden. In einer cross-kulturellen Studie von Aaronson et al. (1993) zur Version 1.0 des QLQ-C30 konnte die Validität und Reliabilität sowie die klinische Anwendbarkeit des Fragebogens gezeigt werden. Die durchschnittliche Zeit zur Bearbeitung betrug 11-12 Minuten und konnte in den meisten Fällen selbstständig oder mit wenig Unterstützung ausgeführt werden. Die Erhebungsart - selbstständige Ausfüllung oder Befragung durch eine zweite Person - hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. 10% der Patienten gaben an, dass eine oder mehr Fragen schwierig zu beantworten seien. Der QLQ-C30 zeigte exzellente psychometrische Eigenschaften: die Interscale Korrelation war signifikant, insgesamt jedoch moderat genug, sodass man davon ausgehen kann, dass unterschiedliche Komponenten des LQ-Konzepts erfragt wurden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Symptom- und Funktionsskalen Unterschiede im klinischen Status differenzieren konnten. Stadienabhängige Unterschiede vor Therapiebeginn waren nicht erkennbar. Es konnten jedoch signifikante Veränderungen der Symptom- und Funktionsskalen bei Patienten demonstriert werden, deren ECOG Performance Status sich therapiebedingt verändert hatte (62). Der ECOG Performance Status ist ein Index der Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) der den Aktivitätsstatus von onkologischen Patienten zur Ermittlung des Allgemeinzustandes in sechs Stufen einteilt.

Inzwischen ist der QLQ-C30 in größeren Studien cross-kulturell getestet und weiterentwickelt worden, sodass bis heute über 2 200 publizierte Studien mit diesem Fragebogen gearbeitet haben (76).

Er setzt sich aus Einzel- und Multi-Item-Skalen zusammen, die insgesamt aus 30 Fragen bestehen (Tabelle 5). Zu den Multi-Item-Skalen gehören fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und eine Skala, die den globalen Gesundheitsstatus/LQ erfasst. Zusätzlich werden 6 Fragen als Einzel-Item-Skala erfasst, welche zu den Symptomskalen zählen.

Tabelle 5: Zusammensetzung des QLQ-C30

Skala	Items	Fragen Nr.	Spannweite
Globaler Gesundheitszustand/ LQ			
Globaler Gesundheitszustand/ LQ	2	29, 30	6
Funktionsskalen			
Physische Funktion	5	1 bis 5	3
Rollenfunktion	2	6, 7	3
Emotionale Funktion	4	21 bis 24	3
Kognitive Funktion	2	20, 25	3
Soziale Funktion	2	26, 27	3
Symptomskalen			
Müdigkeit	3	10, 12, 18	3
Übelkeit und Erbrechen	2	14, 15	3
Schmerzen	2	9, 19	3
Luftnot	1	8	3
Schlaflosigkeit	1	11	3
Appetitmangel	1	13	3
Verstopfungen	1	16	3
Durchfall	1	17	3
Finanzielle Probleme	1	28	3

Die Beantwortung der Fragen erfolgt bei 28 Fragen anhand einer Ordinalskala (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr). Bei den zwei Fragen zum globalen Gesundheitszustand/ LQ sollte eine Zahl zwischen 1 (sehr schlecht) und 10 (ausgezeichnet) angekreuzt werden (76). Zusätzlich zu dem Kernfragebogen C30 wurden durch die EORTC verschiedene Module entwickelt, welche spezifisch auf bestimmte Karzinomerkrankungen und die damit verbundenen Komplikationen beziehungsweise Auswirkungen auf die LQ eingehen sollen. Die Module sollten immer in Kombination mit dem Kernfragebogen QLQ-C30 angewandt werden. Das Modul OES18 wurde für Tumor-Erkrankungen der Speiseröhre entwickelt (77). Der OES18 basiert auf einem Vorgängermodell, dem OES24, welcher anhand von Patienten-Interviews, medizinischen Fachkräften und der jeweils aktuellen Literatur entwickelt worden ist (78). Er ist geeignet die LQ von Patienten zu erfassen, welche eine Ösophagusresektion mit oder ohne RCT, eine endoskopische Palliativtherapie (z.B. Stentimplantation) oder eine palliative RCT erhalten haben (85). Ebenso wie der C30 ist der OES18 aus Einzel- und Multi-Item-Skalen konzipiert. Insgesamt werden 18 Fragen erfasst (siehe Anhang 2). Die sechs Einzel-Item-Skalen sind Symptomskalen. Unter den Multi-Item-Skalen befinden sich drei Symptomskalen und eine Funktionsskala. In Tabelle 6 ist die Zusammensetzung des Fragebogens dargestellt (77).

Tabelle 6: *Zusammensetzung des QLQ-OES18*

Skala	Items	Fragen Nr.	Spannweite
Symptomskalen			
Dysphagie	4	6 bis 9	3
Reflux	2	14, 15	3
Schmerzen	3	16 bis 18	3
Schwierigkeiten Speichel zu schlucken	1	4	3
Verschlucken	1	5	3
Mundtrockenheit	1	10	3
Geschmacksstörungen	1	11	3
Schwierigkeiten beim Husten	1	12	3
Schwierigkeiten beim Sprechen	1	13	3
Funktionsskala			
Schlucken/Essen	3	1 bis 3	3

Blazeby et al. veröffentlichten 2003 eine Validitäts- und Reliabilitätsprüfung des OES-24. 519 Patienten aus 6 Ländern waren eingeschlossen. Es wurde der Kernfragebogen QLQ-C30 in Kombination mit dem OES-24 angewandt. Die Patienten brauchten durchschnittlich unter 15 Minuten, um beide Fragebögen auszufüllen. Dabei benötigten 31% der Probanden Hilfe beim Ausfüllen der Antworten. Die Dauer und Inanspruchnahme von Hilfe war deutlich mit einem höheren Alter der Probanden assoziiert. Einige Patienten hatten die Fragen als schwierig eingeschätzt, beziehungsweise einzelne Fragen nur eingeschränkt beantworten können. Andere Fragen hatten sich als nicht valide erwiesen, oder waren häufig nicht beantwortet worden. Daraus resultierend wurden 7 Fragen aus dem Instrument gelöscht und der OES18 entwickelt. Die Korrelationen mit dem QLQ-C30 waren insgesamt niedrig, womit impliziert wird, dass das Ösophagusmodul spezifische Aspekte der LQ erfasst, die nicht auf den generellen Gesundheitszustand zurückzuführen sind. Für den OES18 konnte eine moderate bis gute Reliabilität und Diskriminanzvalidität demonstriert werden. Die Sensitivität war hoch genug, um die klinischen Veränderungen zu erfassen und zwischen verschiedenen Gruppierungen (kurativ intendierte Therapie vs. palliative Therapie) zu differenzieren. Somit wurde der OES18 als klinisch und psychometrisch valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen LQ bestätigt (79).

2.1.3 Fragebogen 3

Als weiteres Datenerhebungsinstrument wurde für die vorliegende Arbeit ein dritter Fragebogen (siehe *Abbildung 1*) selbstständig entwickelt, welcher 7 Fragen umfasst. Die Intention dieses Fragebogens war die Erfassung aktueller Informationen über den Status der Tumorerkrankung und daraus folgende Therapien. Außerdem wurden diagnostische oder therapeutische Interventionen erfasst, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Erkrankung bzw. der Ösophagusresektion stehen und die nicht durch die beiden oben erwähnten Fragebögen erfasst wurden.

Lebensqualität nach Speiseröhren-Operation (Fragebogen 3)

	Ja	Nein
1. Ist der Tumor erneut aufgetreten?		
2. Erhalten Sie deswegen eine Behandlung?		
- Operation geplant		
- Chemotherapie		
- Bestrahlung		
3. Hatten Sie nach der Speiseröhren Operation eine weitere Operation?		
- wegen des Tumors		
- wegen eines Narbenbruches		
- sonstiges: welche Operation		
4. Hatten Sie nach der Speiseröhren Operation eine Magenspiegelung wegen eines Problems?		
- Wie oft?		
- Aufdehnung einer Enge		
- Einsetzen eines Stents		
- sonstiges: Was wurde gemacht?		
5. Ist Ihr aktuelles Gewicht im Vergleich zum OP Zeitpunkt:		
(nur eine Antwort)		
- höher		
- niedriger		
- unverändert		
6. Benötigen sie eine Zusatzernährung?		
(nur eine Antwort)		
- nie		
- mehrmals pro Monat		
- mehrmals pro Woche		
- täglich		
7. Müssen Sie mit erhöhtem Oberkörper schlafen?		

Dürfen wir Sie bei Rückfragen anrufen?

Ja / Nein

Welche Telefonnummer:

*Bitte alle Fragen mit Ja oder Nein beantworten (ankreuzen). Alle markierten Fragen mit einer Zahl oder einem Wort / mehreren Worten beantworten.
Vielen Dank.*

Abbildung 1: Fragebogen 3

Wegen der geringen Fallzahl wurden beim Fragebogen 3 die Antworten der Patienten nachträglich zusammengefasst, um die statistische Auswertbarkeit zu erhöhen. So wurde Frage 3c (sonstige Operationen) nicht mit in die Auswertung mit einbezogen, da hier keine sinnvoll auswertbaren Antworten herauskamen. Frage 4 (Grund und Häufigkeit einer ÖGD nach Operation) wurde vereinfacht und nur nach Häufigkeit ausgewertet. Frage 6 (Zusatzernährung) wurde ebenfalls zusammengefasst. Die Antwortmöglichkeiten nie/ mehrmals pro Monat/ mehrmals pro Woche oder täglich reduzierten sich auf benötigt/ täglich benötigt.

2.2 Erhebung und Auswertung der Fragebögen

Die Erhebung der LQ mittels der Fragebögen ist fester Bestandteil der routinemäßigen Nachsorge der Patienten nach Ösophagusresektion in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie.

Für den Einschluss in diese Studie sollte der Mindestabstand zur Operation ein Jahr betragen. Die Auswertung des QLQ-C30 und QLQ-OES18 wurde anhand des EORTC Scoring Manual durchgeführt. Anhand der vom Patienten angekreuzten Zahlenwerte von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) bzw. bei zwei Fragen (globaler Gesundheitszustand/LQ) von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) wurden Skalen berechnet. Für die Skalen (sowohl Einzel- als auch Multi-Item-Skalen) erfolgte zunächst die Berechnung der Rohwerte (Raw-Scores) und im Anschluss die lineare Transformation der Raw-Scores. Im Weiteren entstand somit für jede Skala ein Score zwischen 0 und 100. Hohe Werte in den Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitszustand/LQ repräsentieren eine gute/gesunde Funktion, beziehungsweise einen guten Gesundheitszustand/LQ. Hingegen sprechen hohe Werte bei den Symptomskalen für eine hohe Symptomlast und eine schlechte Gesundheit. Tabelle 7 zeigt die beispielhafte Beantwortung des Symptoms Müdigkeit. Die angekreuzten Antworten für das Berechnungsbeispiel des Scores sind fett markiert.

Tabelle 7: *Beispiel zur Score Berechnung*

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
10) Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
12) Fühlten Sie sich schwach	1	2	3	4
18) Waren Sie müde?	1	2	3	4

Berechnung: $Raw-Score = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$
 $Raw-Score = (2 + 1 + 2) / 3 = 1,66$
 $Score = ((Raw-Score - 1) / Spannweite) \times 100$
 $Score = ((1,66 - 1) / 3) \times 100 = 22,22$

Fehlende Daten wurden entsprechend des Scoring-Manuals der EORTC behandelt. Skalen, bei denen mindestens die Hälfte der Items (Fragen) vorhanden war, konnten berechnet werden. In einem solchen Fall ist davon auszugehen, dass der Wert des fehlenden Items dem Durchschnitt der vorhandenen Items entspricht.

Beispiel: Frage 18 fehlt, 10 und 12 vorhanden:

Berechnung: $Raw-Score = (2 + 1) / 2 = 1,5$
 $Score = ((1,5 - 1) / 3) \times 100 = 16,66$

Die Skalierung erfolgte nach der Likert-Methode. Die Interpretation fand anhand der Scores von 0 bis 100 statt.

2.3 Vergleiche mit Referenzpopulationen

Zur Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden Vergleiche mit einer gesunden, sowie einer erkrankten Referenzpopulation durchgeführt.

Zum einen wurden hierzu Referenzwerte von an OEC erkrankten Patienten verwendet, die von der EORTC publiziert wurden. Diese Referenzwerte stammen zu einem Drittel aus eigenen Studienergebnissen der EORTC und zu zwei Dritteln aus klinischen und empirischen Studien weltweit (88). Die Patienten befanden sich bei Erhebung alle in einem pre-treatment Stadium, d.h. Patienten, die aktuell eine Therapie erhielten wurden ausgeschlossen (80). Es sind Referenzwerte sowohl für den QLQ-C30 als auch für das ösophagusspezifische Funktions- und Symptommodul OES18 vorhanden. Für den C30 und den OES18 liegen Daten von 1031 an OEC erkrankten Patienten vor (88).

Als gesunde Referenzpopulation des QLQ-C30 wurden Daten aus einer Studie von Hinz et al. aus dem Jahr 2014 verwendet. Die Studiengruppe suchte nach aktuellen normativen Referenzwerten des QLQ-C30 in der deutschen Population. In dieser Studie wurde eine für die deutsche Allgemeinbevölkerung repräsentative Population (n=2 448) hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsschicht zusammengestellt. Die Erhebung und Auswertung erfolgte entsprechend des Scoring-Manuals der EORTC. Verglichen wurden die neuen Daten mit denen der EORTC aus

dem Jahr 2001, basierend auf US-amerikanischen, deutschen, norwegischen, dänischen und österreichischen Erhebungen. Die Ergebnisse zeigten erhöhte Mittelwerte der Scores, verglichen mit den Erhebungen der EORTC, was laut Studie auf den allgemeinen Anstieg der LQ zurückzuführen war. Aufgrund der höheren Aktualität und der Beschränkung auf die deutsche Population wurden in dieser Arbeit die Scores von Hinz et al. als gesunde Referenzpopulation verwendet (81).

Als gesunde Referenzpopulation zum OES18 wurden Daten aus einer Studie von Lagergren und Derogar aus dem Jahr 2012 verwendet. Die Studiengruppe hatte in der schwedischen Bevölkerung 4 910 Fragebögen erhoben (74). Eine normative deutsche Studie liegt aktuell für den OES18 nicht vor. Ebenso existieren keine normativen Referenzwerte der EORTC.

2.4 Statistische Analyse

Sämtliche Auswertungen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 24) durchgeführt. Zur deskriptiven Analyse der klinischen Charakteristika und Antworten des Fragebogens 3 wurden Häufigkeitsverteilungen berechnet. Metrische Variablen wurden durch Mittelwert, Standardabweichung, Median und Quartile beschrieben. Die Werte der LQ-Scores aus den EORTC Fragebögen wurden, wie im Handbuch vorgegeben, berechnet und können Werte von 0 bis 100 annehmen. Ein hoher Wert für eine Einzel- oder Multi-Item-Skala repräsentiert ein hohes Level von Symptomen (oder Problemen) oder ein hohes Level an Funktion.

Die Daten des C30 und des OES18 der Probanden (n=44) wurden nach Geschlecht und nach Rezidiv (ja/nein) ausgewertet. Dabei wurden stets Mittelwert, Standardabweichung und Konfidenzintervalle berechnet.

Die Scores der Fragebögen (QLQ-C30 und QLQ-OES18) wurden mit den stetigen Variablen (BMI, ITS-Dauer, Alter, Alter bei Erstdiagnose) mittels Rangkorrelation nach Spearman korreliert. Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Scores (QLQ-C30 und QLQ-OES18) von diskreten Variablen (Geschlecht, histologischer Subtyp, UICC Stadium, Komorbiditäten, OP-Art und -Technik, Anastomosenlage, postoperative Komplikationen und Follow-up) wurde der Mann-Whitney-Test (U-Test) durchgeführt, wozu die diskreten Variablen bei Bedarf dichotomisiert wurden. Untersuchungen zum Zusammenhang diskreter Variablen wurden mittels Chiquadrat-Test durchgeführt.

Unterschiede zwischen den Scores der untersuchten eigenen Population und denen aus Referenzpopulationen wurden als statistisch signifikant bewertet, wenn der Referenz-Wert (Mittelwertsangabe aus den Referenzwerttabellen) außerhalb des Konfidenzintervalls der eigenen Ergebnisse lag.

Da die Studie einen exploratorischen Charakter trägt, wurden alle Tests auf einem unadjustierten Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt und die Konfidenzintervalle wurden zum Konfidenzniveau von 95% bestimmt.

Die Interpretation und Bedeutung unterschiedlicher Punktwerte ist schwierig und vor allem subjektiv. In einer Arbeit von Fayers et al. (2016) wurde ein Punkteunterschied von 5% bis 10% als klinisch relevant, also für den Patienten merkbarer Unterschied, herausgearbeitet (82). Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Gruppen wurde zu der Bewertung der klinischen Relevanz diese Definition von Fayers et al. herangezogen.

2.5 Zusammenhangsanalyse potentieller Risikofaktoren

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, potentielle Faktoren zu finden, welche Einfluss auf die LQ nach Ösophagusresektion haben. Hierzu wurde eine Zusammenhangsanalyse der einzelnen Scores des C30 und OES18 mit den prä-, peri- und postoperativ erhobenen Parametern durchgeführt. Um einen Zusammenhang zu ermitteln, kamen je nach Datentyp unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. Nominalskalierte Daten wurden mittels Chi-Quadrat Test untersucht. Bei ordinalskalierten Daten wurde die Rangkorrelation nach Spearman (Spearman's Rho) genutzt und der Zusammenhang zwischen intervallskalierten Daten wurde mittels Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson ermittelt. Zusammenhänge zwischen einer binären und einer ordinalskalierten Größe wurden im U-Test nach Mann und Whitney geprüft. Um die Korrelation der LQ in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Operation zu analysieren, wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Abstand zur Operation < 24 Monate und > 24 Monate. Aufgrund des exploratorischen Charakters der Analyse wurde auf eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Patienten Analyse

3.1.1 Allgemein

Alle Patienten, die sich im Zeitraum vom 31. Januar 2012 bis 30. März 2015 an der Universitätsklinik Magdeburg einer Ösophagusresektion wegen einer malignen Erkrankung im Bereich des Ösophagus bzw. ösophagogastralen Übergangs unterzogen haben, wurden für die vorliegende Arbeit berücksichtigt. Insgesamt wurden 100 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen (= Grundgesamtheit, GG). Von der GG waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 50 Patienten verstorben und 3 Patienten waren unbekannt verzogen. Somit konnten für die Analyse der Lebensqualität 47 Patienten berücksichtigt werden. Von diesen Patienten haben 44 (93,6%) die Bögen komplett ausgefüllt und zurückgesandt. 3 Patienten lehnten das Ausfüllen der Fragebögen ab. Alle Patienten mit kompletten Angaben zur Erkrankung sowie komplett ausgefüllten Fragebögen (n=44) werden in dieser Studie als Probanden (P) bezeichnet. Von diesen 44 hatten 4 (9,1%) zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Rezidiv (Probanden mit Rezidiv = PmR). Alle Patienten, für die vollständige Daten vorlagen und die kein Rezidiv ihrer Erkrankung erlitten hatten, wurden als „Probanden ohne Rezidiv“ (PoR, n = 40) bezeichnet. Siehe Abbildung 2.

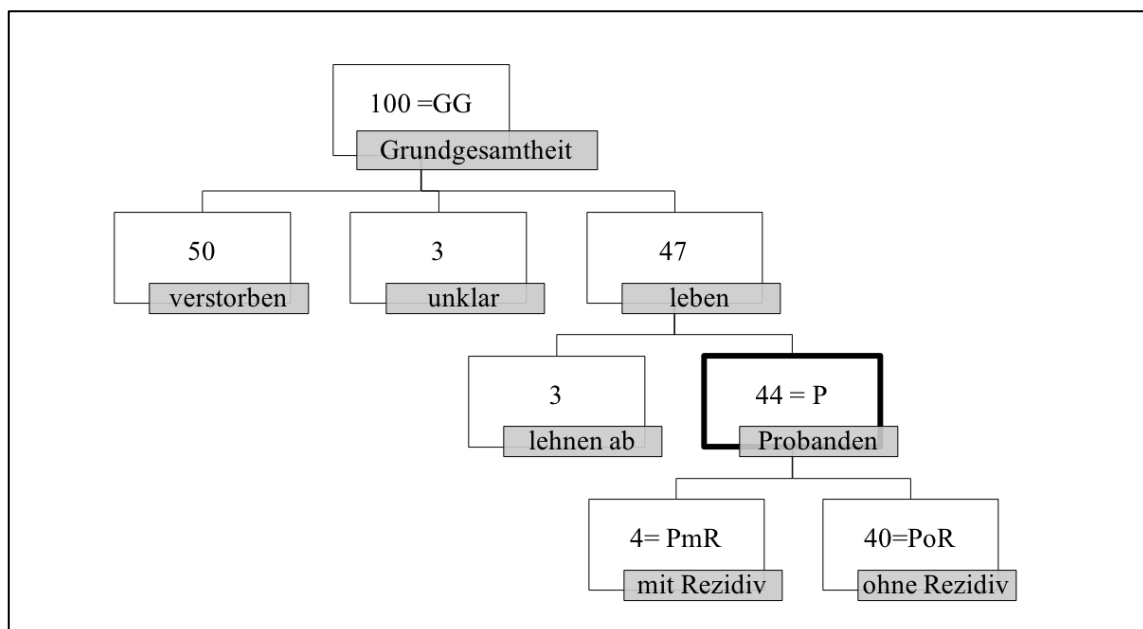


Abbildung 2: Zusammensetzung der Grundgesamtheit

3.1.2 Demographische und klinische Daten

Bei Analyse der Grundgesamtheit zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 83 % (männlich) zu 17 % (weiblich). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 65 ($\pm 10,2$) Jahren. Der jüngste Patient war 45 und der Älteste 91. Der mittlere BMI lag bei 25,5 ($\pm 4,2$; range: 15,2 - 37,2). Tabelle 8 zeigt einen Überblick über die demografischen Daten.

Tabelle 8: *Demografische Daten*

	Grundgesamtheit	Probanden	Probanden o Rezidiv
Anzahl (n)	100	44	40
Geschlecht % (n)	m = 83 (83)	m = 86,4 (38)	m = 85 (34)
	w = 17 (17)	w = 13,6 (6)	w = 15 (6)
Alter bei ED (Jahre)			
Mittelwert ($\pm$ SD)	65,0 ($\pm 10,2$)	61,8 ($\pm 8,9$)	61,23 ($\pm 8,7$)
40 – 49 Jahre %	5	6,8	7,5
50 – 59 Jahre %	26	31,8	32,5
60 – 69 Jahre %	30	38,6	40
70 – 79 Jahre %	32	18,2	17,5
>80 Jahre %	7	4,5	2,5
BMI Mittelwert ($\pm$ SD)	25,5 ($\pm 4,2$)	26,3 ($\pm 4,3$)	26,2 ($\pm 4,3$)

3.1.2.1 Komorbiditäten

95% der Patienten hatten mindestens eine Komorbidität. Die häufigsten Komorbiditäten der Grundgesamtheit waren kardiale Erkrankungen (73%) und ein Nikotin-Abusus (42%), gefolgt von pulmonalen Erkrankungen (32%) und einem regelmäßigen Alkoholkonsum (31%). Zudem litten 24% der Patienten an einem symptomatischen gastroösophagealen Reflux. In der Gruppe der Probanden fanden sich seltener kardiale, pulmonale, vaskuläre und renale Komorbiditäten sowie seltener ein Diabetes mellitus im Vergleich zur Grundgesamtheit. Im Gegensatz dazu zeigten sich in der Gruppe der Probanden häufiger ein Nikotin- und Alkoholabusus, ein Barrett-Ösophagus, ein gastroösophagealer Reflux, eine Hiatus Hernie, Zweitkarzinome und hepatische Komorbiditäten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht der Komorbiditäten

	GG	P		GG	P
	%	%		%	%
Kardiale Nebenerkrankungen	73	63,6	GERD	24	27,3
Nikotinabusus	42	45,5	Diabetes mellitus	22	13,6
Pulmonale Nebenerkrankungen	32	29,5	Hiatus Hernie	16	22,7
Alkoholabusus	31	31,8	Karzinom-Zweiterkrankungen in der Anamnese	15	15,9
Barrett-Ösophagus	26	27,3	Hepatische Nebenerkrankungen	13	13,6
Vaskuläre Nebenerkrankungen	26	20,5	Renale Nebenerkrankungen	11	6,8

3.1.2.2 Operationsassoziierte Parameter

Die mittlere OP-Zeit der GG betrug 321,8 ($\pm 93,6$) Minuten. Die Operation erfolgte zu 76% als transthorakale und zu 24% als transhiatale Resektion. Die Mehrzahl der Patienten wurde in offener Technik operiert. Lediglich sieben Patienten waren minimal-invasiv operiert worden. Bei 87% wurde eine intrathorakale Anastomose durchgeführt. Bei 72% erfolgte die Durchführung der Anastomose mit Hilfe eines Klammergerätes, bei 26% als Handnaht. Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 27,9 ($\pm 17,9$) Tage (range: 3-84). Der mittlere Aufenthalt auf der Intensivstation betrug 10,7 ($\pm 15,7$) Tage (range: 0-84).

Im Vergleich zur Grundgesamtheit wurden in der Gruppe der Probanden (P) mehr Patienten transthorakal operiert (84,1%) und mehr Patienten in minimal-invasiver Technik (11,4%). Kein Unterschied zeigte sich für die Parameter Lage und die Technik der Anastomose. Die Operationszeit war bei den Probanden im Mittel 6,7 Minuten länger, die intensivstationäre und gesamtstationäre Zeit war 2,3 Tage kürzer. Zwischen den gesamten Probanden (P) und den Probanden ohne Rezidiv (PoR) konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Operationsassoziierte Parameter

	GG % (n)	P % (n)	PoR % (n)
Operationsart			
Transthorakal	76,0 (76)	84,1 (37)	82,5 (33)
Transhiatal	24,0 (24)	15,9 (7)	17,5 (7)
Operationstechnik			
Offen	93,0 (93)	88,6 (39)	87,5 (35)
Minimalinvasiv	7,0 (7)	11,4 (5)	12,5 (5)
Anastomosensenlage			
Zervikal	12,0 (12)	13,6 (6)	15 (6)
Thorakal	87,0 (87)	86,4 (38)	85 (34)
Anastomosentechnik			
Stapler	72,0 (72)	75 (33)	75 (30)
Handnaht	26,0 (26)	22,7 (10)	22,5 (9)
Simultane Metastasenresektion	4,0 (4)	2,3 (1)	/
OP-Zeit (Minuten $\pm$ SD)	321,8 ($\pm$ 93,4)	328,5 ($\pm$ 86,0)	325,6 ($\pm$ 87,2)
Aufenthalt			
Intensivstationär (Tage $\pm$ SD)	10,7 ($\pm$ 15,7)	8 ($\pm$ 11)	8,4 ($\pm$ 11,5)
Gesamt postoperativ (Tage $\pm$ SD)	27,9 ($\pm$ 17,9)	25,6 ($\pm$ 16,7)	26,2 ($\pm$ 17,2)

3.1.2.3 Postoperative Komplikationen

Es zeigte sich, dass pulmonale Komplikationen die häufigsten allgemeinen Komplikationen im postoperativen Verlauf waren. Bei mehr als einem Drittel der Patienten (36%) traten pulmonale Komplikationen auf (Pleuraempyem, Pneumonie, Acute Respiratory Distress Syndrome, prolongierte Respirationspflicht). Insuffizienzen der Anastomose traten als häufigste chirurgische Komplikation auf. Eine Anastomosen-Insuffizienz zeigte sich bei 32% der Patienten. Bei den Probanden (P) traten mit Ausnahme der Anastomosen-Insuffizienz alle Komplikationen seltener

bzw. überhaupt nicht auf. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 5%, die Hospital-Letalität lag bei 9% in der Grundgesamtheit. Abbildung 3 stellt die Komplikationen im Vergleich dar.

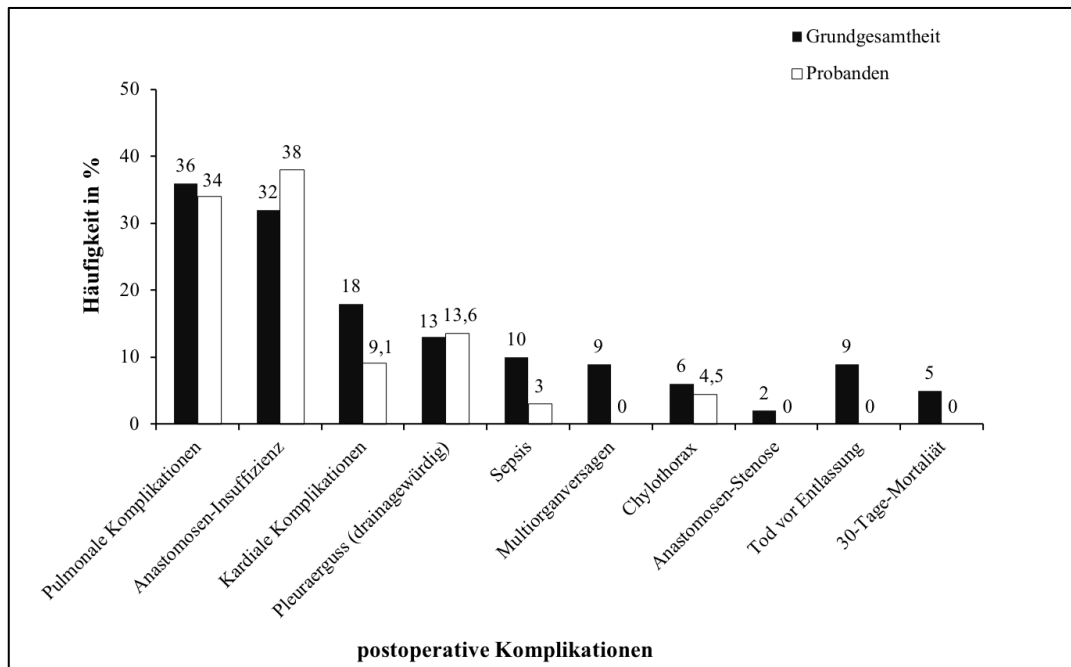


Abbildung 3: Häufigkeit postoperativer Komplikationen: Vergleich von Grundgesamtheit und Probanden

Die Klassifikation der Komplikationsschwere nach Clavien Dindo zeigte, dass in der Grundgesamtheit bei 17% der Patienten keine Komplikationen (Grad 0) auftraten und bei 8% Grad I Komplikationen (Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Indikation zur Intervention). Grad II Komplikationen (Indikation zur intensivierten pharmakologischen Intervention) traten bei 20% der Patienten auf. Am häufigsten traten Komplikationen III. Grades (Indikation zur chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention) auf -; der Anteil (IIIa und IIIb) betrug 31%. Komplikationen IV. Grades traten bei 15% (IVa 11%; IVb 4%) der Patienten auf. 9% der Patienten verstarben (Komplikation V. Grades).

Der Vergleich zwischen Grundgesamtheit und den Probanden der Studie zeigte, dass die Relation zwischen leichten (Grad I-II) und schweren (Grad III-V) Komplikationen in beiden Gruppen nahezu identisch war. In der Grundgesamtheit waren 45% der Komplikationen leicht und 55% schwer. Bei den Probanden fanden sich in 45,5% leichte und in 54,5% der Fälle schwere Komplikationen (Abbildung 4).

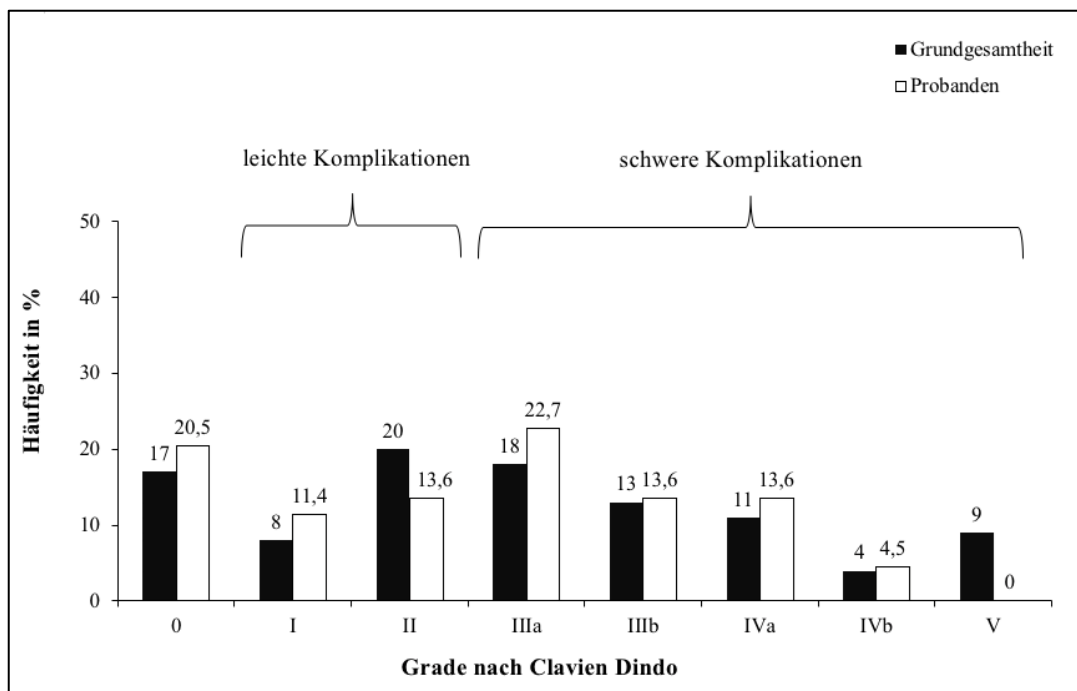


Abbildung 4: Klassifikation der Komplikationen nach Clavien Dindo

3.1.2.4 Tumorassoziierte Parameter

Indikation zur Operation war bei 64 Patienten ein AC, wobei bei 40 (62,5%) ein AEG Typ I und bei 24 (37,5%) ein AEG Typ II vorlag. 31 Patienten (31%) waren an einem PEC erkrankt. Insgesamt 3 Patienten (3%) wurden wegen eines gastrointestinalen Stromatumors und ein Patient wegen eines Sarkoms des Ösophagus operiert. Bei vier weiteren Patienten lag ein Lokalrezidiv eines AEG II vor.

27% der Patienten erhielten eine primäre Operation. Eine neoadjuvante Therapie aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Tumors wurde bei 67% durchgeführt. Von diesen erhielten 36 Patienten (53,8%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCTx) und 31 (46,2%) eine perioperative Chemotherapie (CTx). Fernmetastasen lagen zum Zeitpunkt der Operation bei 5 (5%) Patienten vor. Eine R0-Resektion konnte in 86% der Fälle bestätigt werden. Eine Lymphangiosis- und Hämangiosis carcinomatosa lagen bei 33 (33%) respektive 10 (10%) Patienten vor. Bei 20 Patienten (20%) war eine Perineuralscheideninfiltration histopathologisch gesichert worden. Die Aufarbeitung der Operations-Präparate zeigte bei 70,2% der Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, eine histologische Regression des Tumors. Davon zeigten 31,9% eine komplette, 12,8% eine subtotale und 25,5% eine partielle Regression. Bei 29,8% fand sich keine Regression. Der Vergleich zwischen der Grundgesamtheit und den Probanden zeigte, dass bei den Probanden (P) häufiger Tumor-Frühstadien (T) vertreten waren. Auch die Analyse des Nodal Status (N) und

der UICC-Stadien, spiegeln dies wieder. Eine synchrone Fernmetastasierung lag bei den Probanden nur bei einem Patienten vor (in der GG waren es 5). Die Gruppe der Probanden ohne Rezidiv (PoR) zeigte keine Unterschiede im Vergleich zur Gruppe aller Probanden (Tabellen 11 und 12). Bei den Probanden war die Rate an R0-Resektionen höher (95,5% zu 86,0%) als in der GG. Die Infiltration von Lymphgefäßen (22,7% zu 33%) und vor allem von venösen Gefäßen (2,3% zu 10,0%) sowie eine Perineuralscheideninfiltration (4,5% zu 20,0%) war bei den Probanden seltener als in der Grundgesamtheit. Im Mittel wurden bei den Probanden zwei Lymphknoten mehr entfernt (26,1 zu 24,1) und seltener Metastasen reseziert (2,4 zu 4) als in Grundgesamtheit.

Tabelle 11: *Tumorassoziierte Parameter I: Art der Erkrankung und neoadjuvante Therapie – Vergleich der GG mit den Probanden*

	GG % (n)	P % (n)	PoR % (n)
Art der Erkrankung			
Plattenepithelkarzinom	31 (31)	31,8 (14)	30,0 (12)
AEG I	40 (40)	43,2 (19)	42,5 (17)
AEG II	24 (24)	15,9 (7)	17,5 (7)
GIST	3 (3)	6,8 (3)	7,5 (3)
Sarkom	1 (1)	2,3 (1)	2,5 (1)
Rezidiv	4 (4)	9(4)	-
Neoadjuvante Therapie	67 (67)	68,2 (30)	65,0 (26)
Davon nRCTx	53,8 (36)	46,6 (14)	46,2 (12)
Davon CTx	46,2 (31)	53,4 (16)	53,8 (14)

Tabelle 12: *Regression*

Total	31,9*	45,5*	47,4*
Subtotal	12,8*	4,5*	5,3*
Partiell	25,5*	31,8*	26,3*
Keine Regression	29,8*	18,2*	21,1*

*valide Prozentzahl (Regression für 47 von 67 neoadjuvant therapierten Patienten bekannt)

Tabelle 13: Tumorassoziierte Parameter II: UICC, Invasionstiefe und Lymphknotenstatus – Vergleich der GG mit den Probanden

	GG %	P %	PoR %
UICC			
0	13	22,7	22,5
I (Ia, Ib)	24 (16; 8)	27,3 (20,5; 6,8)	28 (22,5; 5)
II (IIa, IIb)	19 (10; 9)	18,2 (9,1; 9,1)	20 (10;10)
III (IIIa, IIIb, IIIc)	35 (13; 9;13)	18,2 (6,8; 2,3; 9,1)	15 (10;2,5;2,5)
IV	5	2,3	2,5
Invasionstiefe			
T0	14	25,0	25
T1	19	20,5	22,5
T2	20	22,7	22,5
T3	42	27,3	25
Rezidivtumor	1	-	-
Lymphknotenstatus			
N0	53	70,5	72,5
N1	14	9,1	10
N2	11	9,1	5
N3	17	6,8	7,5
Entnommene Lymphknoten n (±SD)	24,1 (±11,5)	26,1 (±13,8)	27,2 (±14)
Synchrone Fernmetastasierung	5	1	-
R0 – Resektion	86,0	95,5 (42)	95,0 (38)
Lymphangiosis carcinomatosa (L Status)	33,0	22,7 (10)	20 (8)
Hämangiosis carcinomatosa (V Status)	10,0	2,3 (1)	2,5 (1)

Perineuralscheideninvasion (Pn Status)	20,0	4,5 (2)	2,5 (1)
---	------	---------	---------

3.2 Auswertung der Fragebögen

3.2.1 Fragebogen 3

In dem selbst entwickelten Fragebogen wurden die 44 Probanden gebeten Angaben zur Tumorerkrankung und zu tumor- bzw. OP-assoziierten Problemen im poststationären Verlauf zu machen. Bei insgesamt 4 Probanden (9,1%) wurde ein Rezidiv der Erkrankung gesichert. Alle diese Patienten erhielten eine aktive Therapie – ein Patient wurde operativ, zwei wurden chemotherapeutisch und ein Patient wurde mit einer Radiochemotherapie behandelt.

14 Probanden gaben an, seit der Ösophagusresektion erneut operiert worden zu sein. Davon war bei vier Patienten eine Operation wegen einer Narbenhernie notwendig und ein Proband gab an erneut wegen des OEC Rezidivs operiert worden zu sein. Die übrigen 9 Patienten gaben hierzu keinen Grund an (ein Zusammenhang mit dem OEC ist daher nicht zwingend abzuleiten).

Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) wegen einer Stenosesymptomatik war bei 10 Probanden (22,7%) einmal und bei 25% der Befragten mehr als einmal durchgeführt worden. 61% der Patienten hatten bei Erhebung ein niedrigeres Gewicht als das Ausgangsgewicht vor Operation. Der Anteil von Patienten, welche hochkalorische Zusatzernährung benötigten betrug 13,6%. 6,8% der Patienten nahmen diese täglich zu sich. 56,8% der Patienten gaben an mit erhöhtem Oberkörper schlafen zu müssen auf Grund von Reflux. In Tabelle 13 sind die vollständigen Ergebnisse des Fragebogens angegeben.

Tabelle 14: *Ergebnisse des Fragebogen 3*

Fragebogen 3	Probanden % (n)
Rezidiv	9,1 (4)
Therapie des Rezidivs	9,1 (4)
Operation	2,3 (1)
Chemotherapie	4,5 (2)
Radiochemotherapie	2,3 (1)
Erneute OP seit Ösophagusresektion	32,2 (14)

Narbenhernie	9,1 (4)
Tumorassoziiert (Rezidiv)	2,3 (1)
Keine Angabe der OP-Indikation	20,8 (9)
Gastroskopie wegen einer Stenosesymptomatik	
Nie	52,3 (23)
Einmal	22,7 (10)
> einmal	25 (11)
Gewichtsentwicklung seit Operation	
Abnahme	61 (27)
Zunahme	18,2 (8)
Konstant	18,2 (8)
Zusatzernährung	
notwendig	13,6 (5)
täglich	6,8 (3)
Schlafen mit hochgelagertem Oberkörper	56,8 (25)

3.2.2 QLQ-C30 und QLQ-OES18

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der LQ anhand des QLQ-C30 und des QLQ-OES18 dargestellt. Es erfolgte die Analyse aller ausgefüllter Fragebögen der Probanden (n=44), sowohl der Probanden ohne Rezidiv (n=40) als auch der Probanden mit Rezidiv (n=4). In den Funktionsskalen und bei der globalen LQ entsprechen hohe Werte einer guten Funktion. In den Symptomskalen entsprechen niedrige Werte einer gering ausgeprägten Symptomatik.

3.2.2.1 Ergebnisse der Probanden

In Tabelle 14 und Tabelle 15 sind die Scores (aus QLQ-C30 und QLQ-OES18) als Mittelwerte (M) und deren Standardabweichungen (SD), sowie die Konfidenzintervalle (KI) aller Probanden dargestellt. Von 44 Patienten waren 38 männlich und 6 weiblich. Der mittlere Abstand zur Operation betrug 32,2 ($\pm$ 12,1) Monate. Das mittlere Alter lag bei 65,0 ($\pm$ 9,0) Jahren.

Tabelle 15: *QLQ-C30 Scores der Probanden*

QLQ-C30	M ($\pm$ SD)	95% KI
Globaler Gesundheitszustand/ LQ		
Globaler Gesundheitszustand/ LQ	61,7 (19,6)	55,8- 67,7
Funktionsskalen		
Physische Funktion	71,1 (21,2)	64,6- 77,5
Rollenfunktion	57,2 (33,2)	47,1- 67,3
Emotionale Funktion	65,7 (27,0)	57,5- 73,9
Kognitive Funktion	79,9 (23,5)	72,7-87,1
Soziale Funktion	61,4 (29,6)	52,4- 70,4
Symptomskalen		
Müdigkeit	40,9 (26,9)	32,7- 49,1
Übelkeit und Erbrechen	16,3 (20,5)	10,1- 22,5
Schmerzen	27,2(30,7)	17,9- 36,6
Luftnot	34,8 (35,9)	23,9- 45,8
Schlaflosigkeit	37,8 (34,2)	27,5- 48,3
Appetitmangel	30,3 (35,1)	19,6- 41,0
Verstopfungen	7,6 (20,2)	1,4- 13,8
Durchfall	30,3 (33,6)	20,0- 40,6
Finanzielle Probleme	29,6 (37,5)	18,1- 41,0

Tabelle 16: *QLQ-OES18 Scores der Probanden*

QLQ-OES18	M ($\pm$ SD)	95% KI
Symptomskalen		
Schwierigkeiten beim Essen/Dysphagie	34,1 (26,6)	26,0- 42,2
Reflux	28,4 (23,7)	21,1- 35,7
Schmerzen	24,0 (27,2)	15,7- 32,3

Schwierigkeiten Speichel zu schlucken	23,5 (36,4)	12,4- 34,6
Verschlucken	19,7 (25,2)	12,0- 27,4
Mundtrockenheit	30,3 (31,2)	20,8- 39,8
Geschmacksstörungen	18,9 (29,1)	10,0-27,8
Schwierigkeiten beim Husten	24,2 (30,8)	14,8-33,7
Schwierigkeiten beim Sprechen	3,8 (10,7)	0,5- 7,1
Funktionsskala		
Essen/Schlucken	14,4 (23,1)	7,3- 21,5

3.2.2.2 Ergebnisse der Probanden mit und ohne Rezidiv im Vergleich

Im Folgenden werden die Probanden ohne Rezidiv (PoR; n=40) und Probanden mit Rezidiv (PmR; n=4) separat betrachtet und verglichen. In der PoR sind 34 Patienten männlich und 6 weiblich, das mittlere Alter betrug 64,5 ($\pm 8,9$) Jahre, der mittlere Abstand zur Operation lag bei 33,2 ($\pm 12,1$) Monaten. In der PmR waren alle Patienten männlich, das mittlere Alter betrug 69,5 ($\pm 10,8$) Jahre und der mittlere Abstand zur Operation lag bei 22,3 ($\pm 6,1$) Monaten.

Der Vergleich der Probanden mit Rezidiv und ohne Rezidiv bezüglich des Fragebogens QLQ-C30 ist in Tabelle 16 dargestellt. Der globale Gesundheitszustand/LQ der Probanden ohne Rezidiv war höher als bei den Probanden mit Rezidiv. Wie in Kapitel 2.4 erläutert, ist der Unterschied als klinisch relevant einzustufen. Auch die Unterschiede bezüglich der Funktionskalen waren für alle Werte klinisch relevant zugunsten der Patienten ohne Rezidiv. Bei den Symptomskalen zeigte sich mit Ausnahme der Parameter „Übelkeit und Erbrechen“ und „Verstopfung“ bei allen anderen Parametern eine klinisch relevant geringere Symptomlast bei den Patienten ohne Rezidiv. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte ausschließlich bei der sozialen Funktion nachgewiesen werden.

Tabelle 17: Ergebnisse der Analyse des QLQ-C30 - Probanden ohne Rezidiv und mit Rezidiv im Vergleich

QLQ-C30	PoR		PmR		Sig (p)
	M (±SD)	95% KI	M (±SD)	95% KI	
Globaler Gesundheitszu-stand/ LQ					
Globaler Gesundheitszu-stand/ LQ	62,7 (20,0)	56,3- 69,1	52,1 (14,2)	56,3-69,1	0,33
Funktionsskalen					
Physische Funktion	72,7 (19,8)	66,3-79,0	55 (31,0)	5,7 – 104,3	0,22
Rollenfunktion	59,6 (32,4)	49,2- 70,0	33,3 (36,0)	-23,9- 90,7	0,15
Emotionale Funktion	66,9 (26,1)	58,5-75,3	54,3 (37,6)	-5,6 – 114	0,51
Kognitive Funktion	81,3 (23,0)	73,8- 88,7	66,7 (27,2)	23,3 – 110	0,23
Soziale Funktion	65,8 (26,9)	57,2- 74,5	16,7 (26,3)	-4,9 – 38,4	>0,01*
Symptomskalen					
Müdigkeit	39,0 (26,3)	30,4- 47,3	61,1 (28,0)	16,6 -105,7	0,15
Übelkeit und Erbrechen	15,4 (20,5)	8,9- 21,9	25 (21,5)	-9,5 – 59,3	0,35
Schmerzen	26,3 (31,6)	16,1- 36,4	37,5 (21,0)	4,1 – 70,9	0,25
Luftnot	31,7 (35,4)	20,3- 43,0	66,7 (27,2)	23,3 – 110	0,07
Schlaflosigkeit	35,8 (32,4)	25,4- 46,2	58,3 (50)	21,2 -137,9	0,33
Appetitmangel	26,7 (32,2)	16,3- 37,0	66,7 (47,1)	-8,3 -141,7	0,10
Verstopfungen	8,3 (21,0)	1,6- 5,1	0	0	0,59
Durchfall	29,2 (32,2)	18,8- 39,5	41,7 (50,0)	-37,8 -12,3	0,70
Finanzielle Probleme	27,5 (37,7)	15,4- 39,6	50,0 (33,3)	-3,0 -103,1	0,14
* = statistisch signifikant					
fett = klinisch relevant					

In den Symptomskalen des QLQ-OES18 waren die Symptome „Schwierigkeiten beim Essen“, „Schmerzen“, „Geschmacksstörungen“ und „Schwierigkeiten beim Husten“ bei Patienten ohne Rezidiv klinisch relevant niedriger als bei Patienten mit Rezidiv. Bei der Analyse des Symptoms

„Schmerzen“ konnte zudem ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden: Patienten mit Rezidiv gaben signifikant mehr Schmerzen beim Essen an als Patienten ohne Rezidiv (Tabelle 17).

Tabelle 18: *Ergebnisse der Analyse des QLQ-OES18 - Probanden ohne Rezidiv und mit Rezidiv im Vergleich*

QLQ-OES18	PoR	95% KI	PmR	95% KI	Sig (p)
	M (±SD)		M (±SD)		
Symptomskalen					
Schwierigkeiten beim Essen	31,7 (25,9)	23,3- 40,0	58,3 (23,6)	20,8 – 95,9	0,06
Reflux	27,9 (24,6)	20,0- 35,8	33,3 (13,6)	11,6 – 55,0	0,54
Schmerzen	21,4 (26,0)	13,0- 29,7	50,0 (29,4)	3,2 – 96,8	0,04*
Schwierigkeiten Speichel zu schlucken	24,2 (37,0)	12 ,4-35,9	16,7 (33,3)	-36,3 -69,8	0,73
Verschlucken	19,2 (24,9)	11,2- 27,2	25,0 (31,9)	-25,7 -75,8	0,73
Mundtrockenheit	30,0 (31,8)	19,8- 40,2	33,3 (27,2)	-10,0 -76,7	0,73
Geschmacksstörungen	16,7 (28,2)	7,6- 25,7	41,7 (31,9)	-9,1 – 92,5	0,12
Schwierigkeiten beim Husten	23,3 (31,3)	13,3- 33,4	33,3 (27,2)	-9,9 – 76,7	0,44
Schwierigkeiten beim Sprechen	3,3 (10,1)	6,5- 0,1	8,3 (16,7)	-18,1 -34,9	0,65
Funktionsskala					
Essen	14,4 (24,0)	6,7- 22,2	13,9 (10,6)	-3,0 – 30,9	0,46
* = statistisch signifikant					
fett = klinisch relevant					

3.2.2.3 Ergebnisse nach Geschlecht

In einer weiteren Analyse erfolgte der Vergleich der Lebensqualität nach Ösophagusresektion zwischen männlichen (n=38) und weiblichen (n=6) Probanden. Das mittlere Alter der Männer lag bei 66,3 (±9,5) Jahren, das der Frauen bei 64,8 (±9,1) Jahren. Der mittlere Abstand zur OP betrug bei Männern 30,7 (±11,1) und bei Frauen 41,7 (±14,4) Monate.

Im QLQ-C30 bewerteten Frauen ihre kognitive und vor allem ihre emotionale Funktion klinisch relevant besser als Männer. Frauen litten zudem seltener unter Müdigkeit, Luftnot und finanziellen Problemen. Jedoch gaben Frauen statistisch signifikant häufiger Schlafstörungen als Männer an (Tabelle 18).

Tabelle 19: *Ergebnisse der Analyse des QLQ-C30 - Vergleich der Probanden nach Geschlecht*

QLQ-C30	Männer		Frauen		Sig. (p)
	M (±SD)	95% KI	M (±SD)	95% KI	
Globaler Gesundheitszu-stand/ LQ					
Globaler Gesundheitszu-stand/ LQ	62,1 (19,9)	55,5- 68,7	59,7 (19)	39,4- 80,0	0,90
Funktionsskalen					
Physische Funktion	70,0 (21,8)	62,8- 77,2	77,8 (17)	60,2- 95,3	0,47
Rollenfunktion	55,7 (33,29)	44,7- 66,7	66,7 (35)	29,9- 103,4	0,49
Emotionale Funktion	67,1 (26,2)	58,4- 75,8	56,9 (33)	22,2- 91,7	0,45
Kognitive Funktion	78,5 (24,8)	70,3- 86,7	88,9 (9)	79,8- 98,0	0,67
Soziale Funktion	58,3 (29,4)	48,6- 68,1	80,6 (25)	54,8- 106,4	0,11
Symptomskalen					
Müdigkeit	42,7 (25,8)	34,2- 51,2	29,6 (34)	-5,4- 64,8	0,39
Übelkeit und Erbrechen	16,7 (21,2)	9,6- 23,7	13,9 (16)	-3,3- 31,1	0,39
Schmerzen	28,1 (30,8)	17,9- 38,2	22,2 (33)	-12,1- 56,7	0,60
Luftnot	38,6 (36,0)	26,7- 50,5	11,1 (27)	-17,4- 39,7	0,08
Schlaflosigkeit	32,5 (33,3)	21,5- 43,5	72,2 (14)	57,9- 86,6	>0,01*
Appetitmangel	30,7 (35,8)	18,9- 42,5	27,8 (33)	-6,6- 62,2	0,93
Verstopfungen	7,9 (21,1)	0,9- 14,9	5,6 (14)	-8,7- 19,9	1,0
Durchfall	29,8 (34,5)	18,4- 41,2	33,3 (30)	2,0- 64,7	0,70
Finanzielle Probleme	31,6 (38,7)	18,8-44,4	16,7 (28)	-12,6- 46,0	0,45

* = statistisch signifikant

fett = klinisch relevant

Im QLQ-OES18 zeigte sich, dass Frauen klinisch relevant schlechtere Werte bei den Parametern Schwierigkeiten Speichel zu schlucken, Geschmacksstörungen und Verschlucken aufweisen. Demgegenüber fanden sich klinisch relevant bessere Werte bei dem Parameter Schmerzen. Es zeigte sich zudem, dass Männer statistisch signifikant seltener unter Verschlucken litten als Frauen (Tabelle 19).

Tabelle 20: *Ergebnisse der Analyse des QLQ- OES18 - Vergleich der Probanden nach Geschlecht*

QLQ-OES18	Männer		Frauen		Sig. (p)
	M (±SD)	95% KI	M (±SD)	95% KI	
Symptomskalen					
Schwierigkeiten beim Essen	34,2 (26,6)	25,4- 43,0	33,3 (29)	3,0- 63,7	0,96
Reflux	28,9 (24,7)	20,8- 37,1	25,0 (18)	6,6- 43,4	0,82
Schmerzen	25,4 (28,5)	16- 34,9	14,8 (15)	-1,1- 30,8	0,60
Schwierigkeiten Speichel zu schlucken	21,9 (34,0)	10,7- 33,2	33,3 (52)	-20,8- 87,6	0,77
Verschlucken	15,8 (21,6)	8,7- 22,9	44,4 (34)	8,3- 80,6	0,04*
Mundtrockenheit	30,7 (30,4)	20,7- 40,7	27,8 (39)	-13,1- 68,7	0,70
Geschmacksstörungen	17,5 (28,7)	8,1- 27,0	27,8 (33)	-6,6- 62,2	0,47
Schwierigkeiten beim Husten	25,4 (29,4)	15,7- 35,2	16,7(41)	-26,1- 59,6	0,33
Schwierigkeiten beim Sprechen	4,4 (11,4)	0,6- 8,2	0	0	0,62
Funktionsskala					
Schlucken/Essen	14,6 (24,4)	6,6- 22,7	13,0(13)	-0,6- 26,6	0,58
* = statistisch signifikant					
fett = klinisch relevant					

3.2.3 Vergleiche mit Referenzpopulationen

3.2.3.1 Vergleich der Probanden mit der erkrankten Referenzpopulation

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Probanden mit denen der Referenzpopulation der EORTC (Patienten mit einer Tumorerkrankung an der Speiseröhre) verglichen. Die Referenzpopulation hatte einen beinahe doppelt so hohen Frauenanteil wie die eigene Population (13,6% vs. 24%). Die UICC-Stadien erlauben kaum einen Vergleich, da in der Referenzpopulation lediglich für die Hälfte der Patienten ein UICC-Stadium angegeben ist. Die Altersverteilungen beider Populationen weist nur geringfügige Unterschiede auf. Tabelle 20 gibt einen Überblick über die demografischen Parameter der beiden Populationen.

Tabelle 21: *Demografische Parameter der Probanden und der Referenzpopulation (EORTC)*

	Probanden n = 44	EORTC erkrankte Referenz n = 1031
	%	%
Geschlechterverteilung		
Männlich	86,5	75
Weiblich	13,6	25
Altersgruppierung		
<40	-	1
40 – 49	6,8	10
50 – 59	31,8	23
60 – 69	38,6	34
70 – 79	18,2	26
>80	4,5	7
Stadium		
UICC I-II	43	11
UICC III-IV	37	5
Rezidiv	9	34

In den nachfolgenden Ausführungen wurden Unterschiede zwischen beiden Populationen als signifikant gewertet, bei denen der Mittelwert der Referenz-Population (RP) nicht im Konfidenzintervall des Ergebnisses der eigenen Population lag. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

Die Analyse des QLQ-C30 zeigte für die eigene Population statistisch signifikant und klinisch relevant niedrigere Werte für den Parameter Rollenfunktion (M=57,2 SD=33,2 vs. M=69,0 SD=33,5). Die soziale Funktion war ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant schlechter als in der RP (M=61,4 SD=29,6 vs. M=75,6 SD=28). Patienten der eigenen Population gaben zudem statistisch signifikant und klinisch relevant schlechtere Werte beim Symptom Luftnot an (M=34,8 SD=35,9 vs. M=19,2 SD=27,3). Das Symptom Durchfall (M=30,3 SD=33,6 vs. M=7,3 SD=18,9) und der Parameter finanzielle Schwierigkeiten (M=29,6 SD=37,5 vs. M=15,4 SD=27,7) wurden ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant schlechter bewertet als in der Referenzpopulation.

Das Symptom Verstopfungen hatte in der Gruppe der eigenen Population statistisch signifikant und klinisch relevant bessere Werte als in der RP (M=7,6 SD=20,2 vs. M=25,5 SD=31,1). Der globale Gesundheitszustand/LQ war in der eigenen Population statistisch signifikant besser als in der Referenzpopulation (M=61,7 SD=19,6 vs. M=55,6 SD=24,1). Jedoch war der Unterschied zu gering, um ihn als klinisch relevant zu bewerten.

Tabelle 22: *Ergebnisse der Analyse des QLQ-C30 - Vergleich der Probanden mit der erkrankten Referenzpopulation (EORTC)*

QLQ-C30	Probanden	EORTC Referenz	
	M (±SD)	95% KI	M (±SD)
Globaler Gesundheitszustand/ LQ			
Globaler Gesundheitszustand/ LQ	61,7 (19,6)*	55,8-67,7	55,6 (24,1)
Funktionsskalen			
Physische Funktion	71,1 (21,2)	64,6-77,5	77,3 (23,9)
Rollenfunktion	57,2 (33,2)*	47,1-67,3	69,0 (33,5)
Emotionale Funktion	65,7 (27,0)	57,5-73,9	70,6 (24,2)
Kognitive Funktion	79,9 (23,5)	72,7-87,1	83,3 (21,5)
Soziale Funktion	61,4 (29,6)*	52,4-70,4	75,6 (28)
Symptomskalen			

Müdigkeit	40,9 (26,9)	32,7-49,1	36,6 (26,6)
Übelkeit und Erbrechen	16,3 (20,5)	10,1-22,5	16,8 (23,3)
Schmerzen	27,2 (30,7)	17,9-36,6	26,5 (27)
Luftnot	34,8 (35,9)*	23,9-45,8	19,2 (27,3)
Schlafstörungen	37,8 (34,2)	27,5-48,3	29,8 (32,8)
Appetitmangel	30,3 (35,1)	19,6-41,0	33,7 (37,4)
Verstopfungen	7,6 (20,2)*	1,4- 13,8	25,5 (31,1)
Durchfall	30,3 (33,6)*	20,0-40,6	7,3 (18,9)
Finanzielle Probleme	29,6 (37,5)*	18,1-41,0	15,4 (27,7)

* = statistisch signifikant

fett = klinisch relevant

Bei der Auswertung des QLQ-OES18 zeigte sich für die eigene Population ein statistisch signifikant und klinisch relevant höherer Wert bei dem Parameter Reflux (M= 28,4 SD=23,7 vs. M=17,4 SD=24,8). Die Analyse der Funktionsskala Essen zeigte in der eigenen Population statistisch signifikant und klinisch relevant schlechtere Werte (M=14,4 SD=23,1 vs. M=41,7 SD=28,4) als in der Referenzpopulation.

Geschmacksstörungen (M=18,9 SD=29,1 vs. M=30,9 SD=36,5) und Schwierigkeiten beim Sprechen (M=3,8 SD=10,7 vs. M=21 SD=25,1) waren in der eigenen Population statistisch signifikant und klinisch relevant niedriger (besser) als in der RP.

Der Symptomkomplex Schwierigkeiten beim Essen zeigte statistisch signifikant bessere Ergebnisse in der eigenen Population (M=34,1 SD=26,6 vs. M=42,6 SD=28,7), jedoch war dieser Unterschied nicht als klinisch relevant zu bewerten. Die Scores sind in *Tabelle 23* dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse der Analyse des QLQ-OES18 - Vergleich der Probanden mit der erkrankten Referenzpopulation (EORTC)

QLQ-OES18	Probanden M (±SD)	95% KI	EORTC Referenz M (±SD)
Symptomskalen			
Schwierigkeiten beim Essen	34,1 (26,6)*	26,0-42,2	42,6 (28,7)
Reflux	28,4 (23,7)*	21,1-35,7	17,4 (24,8)

Schmerzen	24,0 (27,2)	15,7-32,3	26,6 (24,4)
Schwierigkeiten Speichel zu schlucken	23,5 (36,4)	12,4-34,6	32,1 (32,6)
Verschlucken	19,7 (25,2)	12,0-27,4	18,3 (28,6)
Mundtrockenheit	30,3 (31,2)	20,8-39,8	27,6 (34)
Geschmacksstörungen	18,9 (29,1)*	10,0-27,8	30,9 (36,5)
Schwierigkeiten beim Husten	24,2 (30,8)	14,8-33,7	20,1 (29,3)
Schwierigkeiten beim Sprechen	3,8 (10,7)*	0,5- 7,1	21 (25,1)
Funktionsskala			
Essen	14,4 (23,1)*	7,3- 21,5	41,7 (28,4)

* = statistisch signifikant

fett = klinisch relevant

3.2.3.2 Vergleich zwischen Probanden ohne Rezidiv und einer gesunden Referenzpopulation

In einer weiteren Analyse wurde die LQ der eigenen Patientenpopulation, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung rezidivfrei war (PoR), mit der LQ einer gesunden Referenzpopulation verglichen. Auch bei dieser Analyse wurden der QLQ-C30 und der QLQ-OES18 genutzt. Referenzwerte des C30 für Gesunde liegen von 2 Studien vor (Hinz et al. (81) und Derogar und Lagergren (74)). Für den OES18 liegen Referenzwerte aus der Studie von Hinz et. al vor.

Die von Hinz et al. untersuchte Referenzpopulation war deutlich jünger als die PoR der vorliegenden Arbeit. Ein Drittel der gesunden Population war unter 30 Jahre alt und beinahe die Hälfte der Patienten unter 50 Jahre alt. Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen (m=46,5% vs. w= 53,5%). In der Referenzpopulation von Derogar und Lagergren hingegen war die Population älter im Vergleich zur eigenen Population (PoR); Die Geschlechterverteilung zeigte ein Übergewicht des männlichen Geschlechtes (m=66% vs. w= 34%).

Tabelle 24 zeigt die demografischen Parameter der PoR im Vergleich zu den Referenz-populationen der Allgemeinbevölkerung von Hinz et al. und Derogar und Lagergren.

Tabelle 24: Vergleich der demografischen Parameter der PoR mit den gesunden Referenzpopulationen von Hinz et al. und Derogar und Lagergren

	PoR n=40	Hinz et al. n=2448	Derogar und Lagergren n=4910
	%	%	%
Geschlechterverteilung			
Männlich	85	46,5	66
Weiblich	15	53,5	34
Altersgruppierung			
<40	-	30,3	-
40 – 49	7,5	16,2	8
50 – 59	32,5	20,4	22
60 – 69	40	17,0	31
70 – 79	17,5	16,1	39
>80	2,5	-	0

In allen Funktionsskalen des QLQ-C30 lagen für die PoR statistisch signifikant und klinisch relevant niedrigere (schlechtere) Werte vor als in der gesunden Referenz von Hinz et al. (Tabelle 25). Bis auf die Symptome Verstopfungen und Schmerzen waren auch die Scores der Symptomskalen statistisch signifikant und klinisch relevant erhöht (schlechter).

Tabelle 25: Ergebnisse der Analyse des QLQ-C30 - Vergleich der PoR mit den Referenzwerten der deutschen Allgemeinpopulation von Hinz et al.

QLQ-C30	PoR M (±SD)	95% KI	Hinz et al. M (±SD)
Globaler Gesundheitszustand/ LQ			
Globaler Gesundheitszustand/ LQ	62,7 (20,0)*	56,3 - 69,1	75,0 (19,6)
Funktionsskalen			
Physische Funktion	72,7 (19,8)*	66,3 - 79,0	92,2 (15,1)
Rollenfunktion	59,6 (32,4)*	49,2- 70,0	90,4 (20,2)

Emotionale Funktion	66,9 (26,1)*	58,5-75,3	83,5 (19,7)
Kognitive Funktion	81,3 (23,0)*	73,8- 88,7	93,5 (14,5)
Soziale Funktion	65,8 (26,9)*	57,2- 74,5	93,4 (17,2)
Symptomskalen			
Müdigkeit	39,0 (26,3)*	30,4- 47,3	15,5 (21,6)
Übelkeit und Erbrechen	15,4 (20,5)*	8,9- 21,9	2,2 (8,9)
Schmerzen	26,3 (31,6)	16,1- 36,4	16,7 (24,2)
Luftnot	31,7 (35,4)*	20,3- 43,0	7,5 (19,3)
Schlaflosstörungen	35,8 (32,4)*	25,4- 46,2	12,4 (23,3)
Appetitmangel	26,7 (32,2)*	16,3- 37,0	3,8 (13,3)
Verstopfungen	8,3 (21,0)	1,6- 5,1	2,2 (10,3)
Durchfall	29,2 (32,2)*	18,8- 39,5	2,5 (11,6)
Finanzielle Probleme	27,5 (37,7)*	15,4- 39,6	4,8 (16,6)

* = statistisch signifikant

fett = klinisch relevant

In allen Symptomskalen des QLQ-OES18 zeigten sich für die PoR klinisch relevant höhere (schlechtere) Werte gegenüber der gesunden Referenzpopulation. Mit Ausnahme der Symptome Schwierigkeiten beim Husten und Schwierigkeiten beim Sprechen waren die Unterschiede alle statistisch signifikant. Die Funktionsskala Essen wurde in der gesunden Referenzpopulation nicht erfasst, daher ist dieser Score nicht auswertbar (Tabelle 26).

Tabelle 26: Ergebnisse der Analyse QLQ-OES18 - Vergleich der PoR mit der schwedischen Allgemeinpopulation von Derogar und Lagergren

QLQ-OES18	PoR M (±SD)	95% KI	Derogar und Lagergren M (±SD)
Symptomskalen			
Dysphagie/Schwierigkeiten beim Essen	31,7 (25,9)*	23,3- 40,0	2 (8)
Reflux	27,9 (24,6)*	20,0- 35,8	7 (15)

Schmerzen	21,4 (26,0)*	13,0- 29,7	5 (11)
Schwierigkeiten Speichel zu schlucken	24,2 (37,0)*	12,4-35,9	1 (9)
Verschlucken	19,2 (24,9)*	11,2- 27,2	4 (13)
Mundtrockenheit	30,0 (31,8)*	19,8- 40,2	11 (23)
Geschmacksstörungen	16,7 (28,2)*	7,6- 25,7	2 (9)
Schwierigkeiten beim Husten	23,3 (31,3)	13,3- 33,4	14 (24)
Schwierigkeiten beim Sprechen	3,3 (10,1)	0,1-6,5	2(11)
Funktionsskala			
Essen/Schlucken	14,4 (24,0)	6,7- 22,2	-

* = statistisch signifikant

fett = klinisch relevant

3.2.4 Zusammenhangsanalyse

In dieser Analyse wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen allen erfassten demographischen, tumor- und operationsassoziierten Parametern und der LQ untersucht. Im Folgenden werden lediglich jene Parameter aufgeführt, für welche ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der LQ nachgewiesen werden konnte.

3.2.4.1 Demographische und klinische Parameter

Das Geschlecht hatte Einfluss auf die Symptome Schlaflosigkeit und Verschlucken. Männer gaben bei der Analyse des Symptoms Schlaflosigkeit statistisch signifikant ($p < 0,00$) und klinisch relevant bessere Werte ($M=32,5$ $SD=33,3$) an als Frauen ($M=72,2$ $SD=14$). Auch die Häufigkeit des Verschluckens war bei Männern statistisch signifikant und klinisch relevant besser ($M=15,8$ $SD= 21,6$ vs. $M=44,4$ $SD=34$; $p=0,04$) als bei Frauen.

Das Alter bei Erstdiagnose hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf Schmerzen. Ein höheres Alter war signifikant häufiger mit mehr allgemeinen Schmerzen (QLQ-C30: $r=0,36$ $p=0,01$) und mit ösophagusspezifischen Schmerzen, d.h. Schmerzen beim Essen, Brustschmerzen und Schmerzen in der Magengegend, verbunden (QLQ-OES18: $r=0,3$ $p=0,04$). Die Analyse der Häufigkeit von finanziellen Schwierigkeiten ($r=0,36$ $p=0,04$) und dem Symptom Mundtrockenheit ($r=0,3$ $p=0,045$) zeigte eine signifikante Verschlechterung mit steigendem Alter bei Erstdiagnose.

3.2.4.2 Komorbiditäten

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus war mit einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Häufung von Symptomen verbunden: Patienten mit einem koexistenten Diabetes hatten schlechtere Scores in der globalen LQ (M=45,83 SD=11,5 vs. M=64,2 SD=11,5; $p=0,02$), eine schlechtere emotionale Funktion (M=47,2 SD=20,9 vs. M=68,6 SD=26,9; $p=0,03$) und gaben häufiger Müdigkeit an (M=64,8 SD=16,3 vs. M=37,1 SD=26,4; $p=0,01$).

Patienten mit vaskulären Komorbiditäten hatten eine schlechtere emotionale Funktion (M=46,3 SD=28,3 vs. M=70,7 SD=24,7; $p=0,02$) und höhere Scores beim Symptom „Mundtrockenheit“ (M=51,8 SD=37,7 vs. M=24,8 SD=27,2; $p=0,05$).

3.2.4.3 Tumorassoziierte Parameter

Die Durchführung einer präoperativen Therapie war mit einem statistisch signifikant ($p=0,02$) und klinisch relevant höherem Wert des Symptoms Müdigkeit assoziiert (M=47,9 SD=26,5 vs. M=27,8 SD=23,4).

Die Art der präoperativen Therapie hatte Einfluss auf die globale LQ: Bei Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten, war der Score klinisch relevant und statistisch signifikant schlechter, als bei Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhalten hatten (M=51,2 SD=22,1 vs. M=65,6 SD=15,2; $p=0,02$).

Patienten in einem höheren UICC Stadium (ab III-IV) hatten klinisch relevant und statistisch signifikant höhere (schlechtere) Scores für den Parameter Müdigkeit (M=60,5 SD=11,3 vs. M=36,7 SD=27,6; $p=0,02$).

3.2.4.4 Operationsassoziierte Parameter

Die Länge der intensivstationären Aufenthaltsdauer war statistisch signifikant ($r=-0,37$ $p=0,013$) mit einer schlechteren sozialen Funktion und mit einem höheren Wert beim Symptom Erbrechen und Übelkeit ($r=0,37$; $p=0,04$) assoziiert.

3.2.5 Einfluss des zeitlichen Abstands zur primären Operation auf die Lebensqualität

In einer weiteren Zusammenhangsanalyse wurde untersucht, inwiefern sich die LQ bzw. die einzelnen Funktionen/Symptome mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur primären OP verändern. Für diese Analyse wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: < 24 Monate bzw. > 24 Monate Abstand zur Ösophagusresektion. Es erfolgte die Untersuchung für alle Funktionen/Symptome des QLQ-C30 und des QLQ-OES18.

Hiebei ergab sich, dass in der Gruppe >24 Monate der Score für das Symptom Verschlucken statistisch signifikant ($p=0,01$) und klinisch relevant niedriger war als in der Gruppe <24 Monate ($M=13,1$ $SD=22,8$ vs. $M=31,3$ $SD=25,7$).

Zudem konnte für zwei Symptome eine Änderung der Häufigkeit bzw. Schwere mit zunehmender Zeit demonstriert werden. Mit zunehmendem Abstand zur Primäroperation gaben Patienten mehr Schmerzen (QLQ-C30) an ($r=0,31$ $p=0,03$). Übelkeit und Erbrechen hingegen wurden mit zunehmendem Abstand seltener ($r=-0,315$ $p=0,03$).

4 Diskussion

4.1 Einführung

Mit den wissenschaftlichen und technischen Fortschritten der Medizin in den letzten Jahrzehnten stieg gleichzeitig der Anspruch an das Wohlbefinden des Individuums. Heute sind neben den klassischen Kriterien des perioperativen Outcomes, wie z. B. der Mortalität und Morbidität, auch Fragen nach der Überlebenszeit, nach Schmerzfreiheit und der eigenen Funktion im gewohnten gesellschaftlichen und privaten Umfeld von außerordentlicher Bedeutung. Damit ist die Frage nach der Lebensqualität heute ein zentraler Punkt der wissenschaftlichen Forschung und des klinischen Alltags.

Die chirurgische Resektion von OEC stellt eine erhebliche Veränderung der Anatomie dar. Dies kann mit beträchtlichen Veränderungen der LQ verbunden sein. Durch die Erfassung und Analyse der LQ mittels standardisierter Fragebögen ist eine Auswertbarkeit der medizinischen Arbeit auf die individuelle Lebensqualität möglich. Dies stellt für den Mediziner, für die Wissenschaft und vor allem für den Patienten eine wichtige Informationsquelle und Orientierung dar und ist die Motivation dieser Promotionsarbeit.

Für die Analyse der Lebensqualität wurden von einem universitären Patientenkollektiv von 100 Patienten retrospektiv Daten erhoben und ausgewertet. Hierbei wurden demografische und klinische Daten, tumor- sowie operationsassoziierte Parameter und postoperative Komplikationen erfasst. 50 Patienten der Grundgesamtheit waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben. An 47 Patienten konnten jeweils drei Fragebögen geschickt werden. 44 Patienten übermittelten vollständige und somit auswertbare Bögen. Bei 4 Patienten lag ein Rezidiv (PmR) des OECs vor. Der zeitliche Abstand zwischen der Datenerhebung und der Primär OP lag im Mittel bei 32, 2 ($\pm 12,0$) Monaten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Probanden wurde mittels zweier Fragebögen der EORTC erfasst. Der Kernfragebogen QLQ-C30 erfasst die Lebensqualität von Krebspatienten und das Zusatzmodul QLQ-OES18 ist auf Patienten nach stattgehabter Ösophagusresektion spezialisiert. Um zusätzlich aktuelle Informationen über die Tumorerkrankung sowie diagnostische und therapeutische Interventionen im Verlauf zu erlangen, wurde ein weiterer eigener Fragebogen (Fragebogen 3) erarbeitet.

Zur Beurteilung der Ergebnisse wurden die ausgewerteten Daten mit einer gesunden sowie mit einer erkrankten Referenzpopulation verglichen. Mittels Korrelationsanalyse wurde nach Faktoren gesucht, die einen Einfluss auf die postoperative Lebensqualität haben. Die Entwicklung der

Lebensqualität mit zeitlichem Abstand zur Operation wurde zudem analysiert. Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen (<24 Monate und >24 Monate Follow-up) unterteilt.

4.2 Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse

Der globale Gesundheitszustand wurde von den Probanden der vorliegenden Arbeit mit 61,7 von 100 Punkten ($\pm 19,6$) bewertet. Innerhalb der Funktionsbereiche wurde die kognitive Funktion am besten eingeschätzt. Am schlechtesten wurde die Rollenfunktion (Job und Freizeit) bewertet. Müdigkeit, gefolgt von Schlaflosigkeit, Luftnot und Durchfall waren die am stärksten ausgeprägten Allgemeinsymptome. Schwierigkeiten beim Essen, Mundtrockenheit und Reflux waren die am stärksten ausgeprägten ösophagusspezifischen Symptome.

Verglichen mit einer gesunden Referenzpopulation wurde eine deutliche Beeinträchtigung der LQ festgestellt. Die größten Defizite lagen in der globalen LQ, in allen Funktionsbereichen und in den meisten Symptombereichen vor. Es konnte keine höhere Symptomlast im Bereich allgemeine Schmerzen, Verstopfungen, Husten oder Sprechen beobachtet werden.

Der Vergleich mit einer erkrankten Vergleichspopulation zeigte durchmischte Ergebnisse. Es fanden sich sowohl Bereiche, bei denen die eigene Population bessere Scores erzielen konnte (globale LQ, die Essensfunktion, Geschmack), als auch Bereiche ohne signifikante Unterschiede (physische und emotionale Funktion, Müdigkeit, Appetitmangel, Übelkeit/Erbrechen und ösophagusspezifische Symptome) und Bereiche, in denen sich schlechtere Scores ergaben (Rollenfunktion, sozialen Funktion, finanziellen Schwierigkeiten, Dyspnoe, Diarrhoe und Reflux).

Im Rahmen der Korrelationsanalyse konnten einige Faktoren, die Einfluss auf die postoperative LQ haben, detektiert werden. Es korrelierte jedoch nur Diabetes mellitus signifikant mit mehreren Items: Ein präexistenter Diabetes mellitus war stärker mit dem Symptom Müdigkeit, einer schlechteren globalen LQ und einer schlechteren emotionalen Funktion assoziiert. Diabetes mellitus wird daher am ehesten als prädiktiver Faktor für eine schlechtere LQ angesehen. Des Weiteren zeigte sich, dass Patienten nach neoadjuvanter Therapie und Patienten in einem höheren UICC Stadium (III-IV) stärker unter dem Symptom Müdigkeit litten. Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhalten hatten, gaben eine schlechtere globale LQ an als diejenigen nach einer Radiochemotherapie. Außerdem zeigte sich eine Tendenz bezüglich des Patientenalters; ältere Patienten litten stärker unter Schmerzen.

Die Analyse der LQ nach dem Geschlecht zeigte nur wenige statistisch signifikante Ergebnisse. Jedoch waren Schlaflosigkeit sowie Verschlucken bei den Frauen signifikant stärker ausgeprägt.

Mit zunehmendem Abstand zur Primäroperation blieben die meisten Aspekte der Lebensqualität unverändert. Das Symptom Schluckbeschwerden nahm hingegen mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation ab und die Symptome Übelkeit und Erbrechen wurden seltener. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Zunahme des Symptoms allgemeine Schmerzen.

Die Auswertung des zusätzlich entwickelten Fragebogens konnte folgende wichtige Ergebnisse herausarbeiten: 39% der Patienten hatte ein stabiles oder höheres Gewicht im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Operation. Nur 13,6% der Patienten gaben an, Zusatznahrung zu sich zu nehmen. Interessanterweise wurde etwa die Hälfte der Patienten wegen einer Stenosesymptomatik im Bereich der Anastomose behandelt.

Der interne Vergleich zwischen Probanden mit Rezidiv bzw. ohne Rezidiv konnte nahezu keine statistisch signifikanten Unterschiede herausarbeiten. Die Ergebnisse der PoR bezüglich der Funktionsskalen und der meisten Symptomskalen des QLQ-C30 (bis auf Übelkeit/ Erbrechen und Verstopfungen) waren zwar deutlich besser im Vergleich zu den PmR, auf Grund der geringen Fallzahlen ließ sich jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen- mit Ausnahme der sozialen Funktion. Die Ergebnisse liefern somit zwar den Hinweis auf den negativen Einfluss eines Rezidivs auf die Lebensqualität, jedoch konnten mehrheitlich keine statistisch signifikanten Unterschiede demonstriert werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden der perioperative Verlauf und anschließend die Ergebnisse der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-OES18 diskutiert. Da die verwendeten Fragebögen der EORTC nicht konzipiert sind, um ein allumfassendes Endergebnis der Lebensqualität zu präsentieren, müssen Analysen vergleichend erfolgen. Aus diesem Grund wird die eigene Population sowohl mit einer gesunden als auch mit einer erkrankten Population verglichen. Zudem sollen Vergleichsstudien die Einordnung der Ergebnisse erleichtern. Eine komplette Übersicht über die vier Vergleichsstudien kann den Anhängen 3 und 4 entnommen werden. Es folgen die Diskussion potentieller Faktoren, die die LQ beeinflussen und abschließend die Analyse des zeitlichen Abstands zur Operation.

4.3.1. Diskussion des perioperativen Verlaufs

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose aller Patienten betrug bei 65 Jahre. 83% davon waren männlichen Geschlechts. Das Follow-up der Studie betrug mindestens 12 Monate und im Mittel 32 Monate. In diesen Punkten ist die Studie gut vergleichbar mit anderen Studien zu diesem Thema (67,70,83,84). Lediglich Däster et al. geben ein mittleres Follow-up von 40 Monaten an.

Von den 100 Patienten, welche die Grundgesamtheit der vorliegenden Arbeit darstellen, waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 50 bereits verstorben, 4 hatten ein Rezidiv erlitten und insgesamt 40 Patienten waren rezidivfrei. Die Sterblichkeitsrate ist vergleichbar mit den meisten anderen Untersuchungen (67,83,84). In der Studie von Courrech et al war die Sterblichkeit jedoch deutlich höher; hier waren etwa 80 Prozent der Patienten verstorben oder an einem Rezidiv erkrankt. In anderen Studien wurden Patienten mit Rezidiv nicht mit in die Befragung eingeschlossen. Die Gesamtzahl der analysierten Patienten war zudem in den Studien von Akkermann und Gutschow höher (92 respektive 147 Patienten).

Die Art der Erkrankung zeigte in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss auf das Outcome. Die häufigsten Erkrankungen (PEC, AEG I und AEGII) waren in der Grundgesamtheit und bei den Probanden nahezu gleich verteilt. Das Tumorstadium, der Lymphknotenstatus, das UICC-Stadium und das Vorliegen einer Fernmetastasierung hatten deutlichen Einfluss auf das Outcome. Bei den Probanden waren prozentual mehr Tumor-Frühistadien vertreten, und es lag seltener eine Fernmetastasierung vor. Patienten in einem höheren UICC-Stadium waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung zum Großteil bereits verstorben. Unterschiede finden sich zudem bei der R0-Resektionsrate, welche bei den Probanden um 9,5% höher war als in der GG. Auch die Infiltration von Lymphgefäßen (22,7% vs. 33%) und vor allem von venösen Gefäßen (2,3 vs. 10,0%) sowie eine Perineuralscheideninfiltration (4,5% vs. 20,0%) war bei den Probanden seltener als in der Grundgesamtheit. Da in den Vergleichsstudien verstorbene oder an einem Rezidiv erkrankte Patienten nicht in die Datenerhebung mit aufgenommen wurden, lassen sich diesbezüglich keine Vergleiche ziehen. Die Verteilung des histologischen Subtyps (AC und PEC) war mit einem Anteil an AC zwischen 60-70% AC in den meisten anderen Studien zu diesem Thema mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichbar. Die Verteilung der UICC Stadien waren ebenfalls vergleichbar (67,70,83,84).

Insgesamt wurden 76% der Patienten in der GG transthorakal und nur 24% transhiatal operiert. Bei den Probanden ist dieser Unterschied noch ausgeprägter (84,1% vs. 15,9%). Bei 87% der Patienten in der GG lag die Anastomose thorakal und in 72% der Fälle erfolgte die Durchführung der Anastomose mit Hilfe eines Klammergerätes (eine vergleichbare Verteilung zeigte sich auch innerhalb der Probanden). Mit Ausnahme der Operationstechnik (es wurden prozentuell mehr Probanden minimalinvasiv operiert als es in der Grundgesamtheit der Fall war) konnten keine weiteren operationsassoziierten Unterschiede festgehalten werden. In Vergleichsstudien von Gutschow und Däster et al. wurde bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten ebenfalls ein transthorakaler Zugang gewählt (67,83). In der Studie von Akkermann et al wurde bei 85,9% der

Patienten ein minimalinvasives Verfahren angewandt (58,7% Roboter-assistiert und 27,3% laparoskopisch). Lediglich 10% der Patienten wurden im offenen Verfahren operiert und insgesamt nur 2% offen transthorakal (84).

Pulmonale Komplikationen waren die häufigsten Komplikationen und kamen in der GG sowie bei den Probanden nahezu gleich oft vor (36% vs. 34%). Der Anteil der zweithäufigsten Komplikation, der Anastomosen-Insuffizienz, war bei den Probanden sogar höher als in der Grundgesamtheit (32%). Auffällig sind des Weiteren die Unterschiede bei den kardialen Komplikationen (GG 18% vs. P 9,1%) und der Sepsis (GG 10% und P 3%). Auch in der Studie von Akkermann et al. (84) waren die Anastomoseninsuffizienz mit 23% und die pulmonalen Komplikationen mit 39% die häufigsten Komplikationen (84). In anderen Studien zum Thema der vorliegenden Arbeit werden perioperative Komplikationen nicht speziell beleuchtet.

Die häufigsten Komorbiditäten waren kardiale Erkrankungen (73%) und ein Nikotin-Abusus (42%), gefolgt von pulmonalen Erkrankungen (32%) und einem regelmäßigen Alkoholkonsum (31%); hier zeigten sich keine signifikanten Unterschied zwischen der GG und den Probanden. Diabetes mellitus lag interessanterweise bei 22% der GG und nur 13,6% der Probanden vor. In der Studie von Akkermann et al. waren kardiovaskuläre (42%) und respiratorische (15%) Komorbiditäten seltener. Hingegen war das Vorhandensein eines Diabetes mellitus (19,6%) vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (84).

In anderen Vergleichsstudien wurden Komorbiditäten teils gar nicht (70,83) oder weniger spezifisch betrachtet; so bezog die Studie von Däster et al die ASA(American-Society of Anesthesiologist)-Klassifikation in die Analyse mit ein; die meisten Patienten waren hier in ASA Klasse II und III mit 51% respektive 30% (67).

4.3.2 Vergleich der Lebensqualität mit einer gesunden Referenzpopulation

Die gesunde Referenzpopulation für die Vergleiche der Ergebnisse des QLQ-C30 wurde von Hinz. et al. 2014 erhoben und stellt eine repräsentative Stichprobe der deutschen Bevölkerung dar.

Die Ergebnisse des QLQ-OES18 der eigenen Arbeit wurden mit denen einer gesunden Referenzpopulation von Derogar und Lagergren (schwedische Stichprobe) verglichen. Für die Diskussion der Ergebnisse erfolgt der Vergleich mit Studien, die sich ebenfalls mit dem Thema LQ nach Ösophagusresektion beschäftigen.

Courrech et al. (70) veröffentlichten im Jahr 2010 Studienergebnisse von 36 Patienten, die eine kurativ intendierte Therapie eines OEC erhielten. Das FU betrug mindestens 12 Monate. Es waren mehr Patienten (61%) an einem AC erkrankt als einem PEC. Däster et al. (67) publizierten im Jahr 2014 die Ergebnisse einer unizentrischen Analyse unter Einschluss von 43 Patienten, welche

sich einer Ösophagusresektion unterzogen hatten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 40 Monate. Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit waren deutlich mehr Patienten an einem AC erkrankt als an einem PEC (74% respektive 26%). Zudem wurden Komorbiditäten nicht erfasst. Akkermann et al. (84) untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 die LQ von 92 Patienten nach einer Ösophagusresektion. Und Gutschow et al. (83) analysierte 2013 die LQ von 147 Patienten nach Ösophagusresektion. Auch bei Akkermann et al. und Gutschow et al. waren mehr Patienten an einem PEC erkrankt (80% respektive 68,7%) als in der vorliegenden Arbeit (26%). Die Patienten der vorliegenden Studie hatten klinisch relevante und statistisch signifikante Defizite gegenüber der gesunden Allgemeinbevölkerung in der globalen LQ (62,7 vs. 75). Auf das gleiche Ergebnis kam auch Gutschow et al. ; hier war die LQ mit einem Score von 60 statistisch signifikant schlechter als in der gesunden Allgemeinbevölkerung (83). Im Gegensatz dazu konnte in anderen Vergleichsstudien im Score LQ kein signifikantes Defizit gegenüber einer gesunden Vergleichspopulation gezeigt werden (67,70,84).

Die Patienten der vorliegenden Studie hatten in allen Funktionsbereichen (physische, emotionale, kognitive, soziale und Rollenfunktion) klinisch relevante und statistisch signifikante Defizite gegenüber der gesunden Allgemeinbevölkerung. Auch hier decken sich die Ergebnisse mit denen von Gutschow et al, der die größte Patientenkohorte zum Thema LQ untersucht hat (83). Die physische, Rollen- und soziale Funktion zeigte sich jedoch in allen Vergleichsstudien statistisch signifikant verschlechtert (67,70,83,84). In der vorliegenden Studie wurden in den Funktionsbereichen die Rollenfunktion (59,6 vs. 90,4 in der gesunden Referenzpopulation) am schlechtesten und die kognitive Funktion am besten (81,3 vs. 93,5 in der gesunden Referenzpopulation) bewertet. Die Ergebnisse sind somit vergleichbar mit denen der Vergleichsstudien. Die Patienten der vorliegenden Studie litten außerdem unter einer signifikant schlechteren Schluckfunktion als die gesunde Allgemeinbevölkerung. In anderen Studien lagen der entsprechende Score zwar auf einem vergleichbar niedrigen Niveau, jedoch ließ sich dort keine statistische Signifikanz nachweisen (67,70,83,84).

Die beschriebenen Ergebnisse sind nachvollziehbar. Eine Resektion des Ösophagus führt zu erheblichen Veränderungen der Anatomie. Zudem führt eine maligne Erkrankung bzw. deren Behandlung ebenfalls zu einer Reduktion des Allgemeinzustandes. Allerdings bleibt zu berücksichtigen, dass die demografischen Parameter (Alter, Geschlechterverhältnis und annehmbar auch Komorbiditäten) dieser Studie deutlich von denen der gesunden Referenzpopulation abweichen. Besonders die demografischen Parameter der Referenzpopulation von Hinz et al. unterscheiden sich deutlich von denen der PoR der vorliegenden Arbeit; das Geschlechterverhältnis ist in dieser

Studie ausgeglichener und das Durchschnittsalter geringer. Die gleichen Unterschiede treffen in geringerem Maße auch auf die Population von Derogar und Lagergren zu.

Laut den Ergebnissen von Hinz et al. zeigte sich eine Altersabhängigkeit der Lebensqualität; der Unterschied der Mittelwerte zwischen der ältesten und der jüngsten Gruppe lag bei 22,3 Punkten (81). Durch die besonders guten Ergebnisse der jüngeren Probanden verbessert sich in Folge auch das Gesamtergebnis. Um eine ideale Vergleichbarkeit zu erreichen, müssten Referenzwerte erhoben werden, die in Alters- und Geschlechtsverteilung übereinstimmen. Auch sollten regions- oder herkunftsspezifische Aspekte sowie die Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht evaluiert werden. Zudem zeigte zum Beispiel eine Studie aus dem Jahr 2007, dass die deutsche Bevölkerung dazu tendiert, ihren Gesundheitszustand im europäischen Vergleich als geringer einzuschätzen (85). Zusammenfassen kann eine deutliche Beeinträchtigung der LQ im Vergleich zu einer gesunden Referenzpopulation festgestellt werden. Trotz weniger Unterschiede bestätigen die Vergleichsstudien durchweg die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. In keiner Studie konnte eine signifikant bessere globale Lebensqualität von Patienten nach Ösophagusresektion nachgewiesen werden. Auch bei den Symptom- oder Funktionsbereichen fanden sich im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation keine statistisch signifikant besseren Werte.

4.3.3 Vergleich der Lebensqualität mit einer erkrankten Referenzpopulation (pre-treatment)
Die erkrankte Referenzpopulation stammt sowohl für den QLQ-C30 als auch für den QLQ-OES18 von der EORTC. Auch hier muss auf die Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung eingegangen werden. Der Frauenanteil der Referenzpopulation ist beinahe doppelt so hoch wie in der eigenen Population und spiegelt somit nicht die allgemeine Geschlechterverteilung der Erkrankung mit einem dominierenden Anteil männlicher Erkrankter wider. Die Altersverteilung ist im Gegensatz dazu jedoch vergleichbar. Betont sei auch erneut, dass die Referenzpopulation – anders als die der vorliegenden Studie - bisher keine Therapie des OEC erfahren hat (pre-treatment).

Die Patienten der vorliegenden Studie hatten eine statistisch signifikant besserer globale LQ, als die pre-treatment Population (61,7 vs. 55,6). Laut Fayers et al. ist der Unterschied jedoch klinisch ohne Relevanz. Sie litten zudem seltener unter Verstopfung (7,6 vs. 25,5), seltener unter Geschmacksstörungen (18,9 vs. 30,9) und seltener unter Schwierigkeiten beim Sprechen (3,8 vs. 21,0). Zudem bestanden weniger Probleme beim Essen (14,4 vs. 41,7).

Signifikante Defizite gegenüber der Referenzpopulation wurden in den Funktionsskalen der Rollenfunktion (57,2 vs. 69,0) und der sozialen Funktion (61,4 vs. 75,6) verzeichnet. Zudem litten die Patienten der vorliegenden Studie häufiger unter Luftnot (34,8 vs. 19,2), Durchfall (30,3 vs. 7,3), finanziellen Problemen (29,6 vs. 15,4) und Reflux (28,4 vs. 17,4).

Bei der Analyse der physischen, kognitiven und emotionalen Funktion, sowie den Symptomen Müdigkeit, Appetitmangel und Übelkeit/Erbrechen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den eigenen Patienten und der erkrankten Referenzpopulation zu erkennen. Ebenso waren die speiseröhrenspezifischen Symptome (wie Ösophagusspezifische Schmerzen, Schwierigkeiten Speichel zu schlucken, Verschlucken, sowie Mundtrockenheit) vergleichbar mit den Werten der pre-treatment Population.

Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich in der Vergleichsstudie von Däster et al. Es konnten auch hier eine bessere globale LQ und emotionale Funktion sowie weniger Schmerzen und Verstopfung nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu waren die Symptome Diarrhö, Dysphagie, Schmerzen und Geschmacksstörungen häufiger als in der erkrankten Referenzpopulation(67).

Die Interpretation der eigenen Ergebnisse bzw. der Ergebnisse anderer Studien ist schwierig. In der erkrankten Referenzpopulation erfolgte die Analyse der LQ vor Beginn der Behandlung. Anhand der eigenen Ergebnisse könnte man vermuten, dass eine Operation zur Verbesserung der globalen LQ bei vorliegender Karzinomkrankung führen kann (z.B. Erleichterung, Hoffnung, Genesung). Auch Sprech- und Schluckstörungen scheinen sich zu reduzieren (z.B. durch eine behobene Stenosesymptomatik). Im Gegensatz dazu ließe sich ableiten, dass mit einer Verschlechterung der Rollen- und sozialen Funktion im Rahmen der multimodalen Therapie zu rechnen ist. Die onkologische Therapie führt bei vielen Patienten zu grundsätzlichen Veränderungen des Alltags - auch im langfristigen Verlauf. Die Tumor-assoziierte Fatigue bezeichnet eines der am häufigsten genannten und am längsten persistierenden Symptome onkologischer Patienten und ist als chronisches Müdigkeits- und Erschöpfungssyndrom zu verstehen. Es ist verbunden mit Auswirkungen auf die körperliche, soziale, emotionale und kognitive Funktion, sowie mit ökonomischen Aspekten.

Eine weitere mögliche Erklärung für die Ergebnisse sind gewisse Aspekte der LQ, die durch Komorbiditäten bedingt sind und somit auch nach operativer bzw. multimodaler Therapie persistieren. Vor allem kardiale und pulmonale Komorbiditäten, welche die häufigste Komorbiditäten der untersuchten Patienten waren, könnten Defizite in der globalen LQ, physischen Funktion und Müdigkeit erklären.

Die speiseröhrenspezifischen Symptome (Ösophagusspezifische Schmerzen, Schwierigkeiten Speichel zu schlucken, Verschlucken, sowie Mundtrockenheit) waren bei den Patienten vergleichbar mit den Scores der pre-treatment Population. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die gleichen Symptome durch unterschiedliche Ursachen hervorgerufen werden; Die Kardinalsymptome beim OEC sind Dysphagie und Odynophagie, bedingt durch das intraluminale

Tumorstadium. Hierdurch sind Schmerzen, Schwierigkeiten beim Essen und Speichel schlucken, oder Verschlucken zu erklären. Bei operierten Patienten könnten diese Symptome nun bedingt durch eine veränderte Anatomie (z.B. fehlende Reservoirfunktion des Magens, gastrale Entleerungsstörung, Schmerzen im Operationsgebiet) oder in Folge der neoadjuvanten Therapie (z.B. Mundtrockenheit nach Bestrahlung) auftreten.

Bei der Analyse der Rollenfunktion (Job und Freizeit), der sozialen Funktion (Freunde und Familie) sowie dem Parameter finanzielle Schwierigkeiten fanden sich signifikant schlechtere Ergebnisse als in der pre-treatment Population der EORTC. Die Therapie hat daher vermutlich einen negativen Effekt auf die genannten Funktions- bzw. Symptombereiche. Nach Chemo- oder Radiochemotherapie tritt Fatigue sehr häufig auf und ist das am stärksten den Alltag beeinflussende Symptom. Dass sich diese auch auf die Ausübung von Hobbies und den Beruf auswirkt, liegt nahe. Selbst nach einer langen Rehabilitationsphase ist es oftmals fraglich, ob Patienten wieder in die Erwerbstätigkeit zurückkehren können. Dieser Einschnitt in den genannten Funktionsbereichen geht natürlich auch mit Veränderungen des sozialen Umfeldes einher. Zudem ist das Familienleben nicht nur durch eine große emotionale Belastung und organisatorische Schwierigkeiten, sondern auch durch finanzielle Schwierigkeiten (z. B. Wegfallen eines erwerbstätigen Partners) gewissen Stressoren ausgesetzt. Dass finanzielle Schwierigkeiten bei Menschen mit Karzinomerkrankungen auftreten, wurde auch in einer Meta-Analyse von Altice et al. bestätigt (86).

Dyspnoe, Diarrhoe und Reflux waren signifikant schlechter als in der pre-treatment Population. Die Resektion des Ösophagus als Zwei-Höhlen-Eingriff könnte zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung der Atemfunktion führen. Ebenso in Betracht zu ziehen ist, dass Komorbiditäten (kardial, pulmonal) ursächlich für verstärkte Dyspnoe sind. Jedoch liegen keine Informationen bezüglich Komorbiditäten in der pre-treatment Population vor, die hier einen genaueren Vergleich ermöglichen würden. Diarrhoe kann als Folge der anatomischen Veränderungen des Magen-Darm-Traktes, sowie im Rahmen eines Dumping-Syndroms auftreten. Ebenso ist bekannt, dass Patienten nach Ösophagusresektion unter verstärktem Reflux leiden, bedingt durch das Wegfallen des unteren Ösophagussphinkters. Haverkort et al. untersuchten mittels eines selbst entworfenen Fragebogens ernährungsbedingte Beschwerden von Patienten nach Ösophagusresektion. 134 Patienten wurden im zeitlichen Abstand von einer Woche, drei, sechs und 12 Monaten befragt. Es wurde festgestellt, dass das Dumping Syndrom, die Stuhl-Konsistenz und der gastro-ösophageale Reflux relevante Probleme im Verlauf darstellen, die sich mit der Zeit nicht signifikant vermindern (87).

4.3.4 Einfluss von klinischen Parametern auf die Lebensqualität

Die Korrelationsanalyse der vorliegenden Studie wurde mit sämtlichen erfassten perioperativen Parametern einzeln durchgeführt.

Es zeigte sich, dass ein höheres Alter mit mehr allgemeinen Schmerzen, sowie mit stärkeren ösophagusspezifischen Schmerzen im weiteren Verlauf assoziiert war. Es gibt es keine Vergleichsstudien, die diesen Zusammenhang bei Patienten nach Ösophagusresektion untersucht haben.

Ein präexistenter Diabetes mellitus war mit einer klinisch und statistisch signifikanten Häufung mehrerer Symptome verbunden: diese Patienten hatten schlechtere Werte bezüglich der globalen LQ, zudem eine schlechtere emotionale Funktion und litten vermehrt unter Müdigkeit. Hierzu liegt nur eine Studie vor, die diesen Zusammenhang untersucht hat. Diese Studie aus dem Jahr 2020 hat gezielt den Einfluss spezifischer Komorbiditäten auf die LQ von Patienten nach Ösophagusresektion untersucht. Im Gegensatz zu Herz-Kreislauf-erkrankungen und pulmonalen Erkrankungen fand sich kein spezifischer Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einem schlechteren Outcome der LQ. Es wurde zudem gezeigt, dass das Vorhandensein von mehr als 2 Komorbiditäten zu einer schlechteren globalen LQ und mehr Müdigkeit führt (88).

Die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie war häufiger mit dem Symptom Müdigkeit assoziiert. Gleiches zeigte sich bei einem höheren UICC-Stadium (III-IV), was am ehesten darauf zurückzuführen sein könnte, dass in diesen Tumorstadien häufiger eine präoperative Therapie Anwendung findet und daher auch z.B. die Nebenwirkungen einer (Radio-)Chemotherapie Einfluss nehmen. Im Gegensatz hierzu zeigten Akkermann et al., dass die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie mit einer besseren globalen LQ assoziiert ist. Dies wurde durch gestärkte Zuversicht und einen Zugewinn an Vertrauen nach neoadjuvanter Therapie erklärt (84). Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Studie nicht bestätigt.

In der eigenen Arbeit konnte jedoch ein Unterschied in der globalen LQ in Abhängigkeit von der Art der perioperativen Therapie gezeigt werden: Probanden, die eine perioperative Chemotherapie erhalten hatten, gaben eine bessere Globale LQ an, als diejenigen nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie.

Weiterhin zeigte sich laut Akkermann et al., dass die Anwendung einer minimalinvasiven OP-Technik mit einer besseren globalen LQ im ersten postoperativen Jahr einhergeht. Dies wurde mit weniger Schmerzen und weniger pulmonalen Komplikationen erklärt (84). Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer weiteren Studie kein Einfluss der Operationstechnik und neoadjuvanten Therapie auf die LQ: In der Studie von Gutschow et al. wurde neben der LQ-Analyse auch

nach Einflussfaktoren auf die postoperative LQ gesucht. Untersucht wurde die Art der Erkrankung (PEC oder AC), die Therapie (neoadjuvante RCT ja/nein) und die Operationstechnik (offen oder minimalinvasiv). Hier konnte für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Einfluss auf die LQ der Probanden gefunden werden.

Grundsätzlich ist die aktuelle Evidenz bezüglich potentieller klinischer Einflussfaktoren sehr gering und teils unübersichtlich. Die meisten Studien beschränken sich auf Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Tumorentität und Operationstechnik. Wenn Komorbiditäten erfasst wurden, erfolgte die Analyse meist lediglich nach der ASA-Klassifikationen. Daher ist der Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse schwierig, insbesondere hinsichtlich des in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Einflusses eines vorbestehenden Diabetes mellitus.

4.3.5 Einfluss des zeitlichen Abstands zur primären Operation auf die Lebensqualität

Für das Symptom Verschlucken, konnte in der vorliegenden Arbeit eine Besserung mit zunehmendem Abstand zur OP gezeigt werden. Auch Übelkeit und Erbrechen wurden von Patienten mit zunehmendem Abstand zur Operation weniger häufig angegeben. Im Gegensatz dazu gaben Patienten, die einen längeren zeitlichen Abstand hatten, mehr allgemeine Schmerzen (QLQ-C30) an.

Auch Courrech et. al. untersuchten die Auswirkungen des zeitlichen Abstands zur Operation. Die Patienten wurden für die Analyse in zwei Gruppen (<5 Jahre Follow-up und >5Jahre Follow-up) eingeteilt. Weder für die Ergebnisse des QLQ-C30 noch für die des QLQ-OES18 konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (70).

Gutschow et al. berichten von einem Trend zu besseren Scores mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Op, jedoch ohne statistische Signifikanz. Das mittlere FU betrug 39 Monate (83).

Zusammenfassend stellt sich somit dar, dass wider Erwarten mit längerem Abstand zur OP keine mehrheitliche Besserung der bestehenden Symptome bzw. Funktionsscores eintritt. Dies ist ein wichtiges Ergebnis und sollte daher unbedingt Bestandteil einer umfassenden Patientenaufklärung sein.

4.4 Diskussion der Methoden

Die vorliegende retrospektive Analyse umfasst alle Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2012 und März 2015 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg einer Ösophagusresektion unterzogen hatten. Der zeitliche Abstand zwischen der Datenerhebung und der Primär-Operation lag im Mittel bei 32,2 Monaten. Zunächst erfolgte die Erfassung des perioperativen Verlaufs anhand klinischer, tumor- und operationsassoziierter Parameter. Die LQ wurde mit Hilfe

zweier etablierter Fragebögen untersucht. Es wurde getrennt nach Vorliegen eines Rezidivs und nach Geschlecht untersucht. Es erfolgte zusätzlich der Vergleich mit einer gesunden sowie einer erkrankten Referenzpopulation (vor Therapiebeginn).

Ein erster Diskussionspunkt gilt der Erfassung von Lebensqualität mittels Fragebögen. In Kapitel 1.2 wurde ein Überblick über das Konstrukt der Lebensqualität gegeben. Problematisch bei der Beurteilung dieser ist der große Anteil an subjektivem Empfinden des Individuums. Die Herausforderung, dieses subjektive Empfinden in objektiv auswertbare Daten zu transferieren, stellt eine große Hürde für die Fragebögen dar. Im Rahmen der eigenen Erhebung zeigte sich, dass es für Patienten schwierig ist ihre Beschwerden zu beziffern. Zu berücksichtigen ist auch, dass das Item globale LQ, welches in vielen Studien als das wichtigste Ergebnis präsentiert wird, lediglich aus zwei einzelnen Fragen zusammengesetzt ist:

„Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand in der letzten Woche bewerten?“ und *„Wie würden Sie Ihre Lebensqualität in der letzten Woche bewerten?“*. In wie weit diese zwei Fragen dem zunehmend komplexen Konstrukt der Lebensqualität gerecht werden, soll an dieser Stelle zumindest kritisch angemerkt werden.

Die verwendeten Fragebögen der EORTC sind außerdem nicht dafür konzipiert, ein zusammenfassendes Endergebnis zu präsentieren. Es werden verschiedene Teilbereiche untersucht, welche nicht addierbar oder anderweitig zu verrechnen sind. Dies trägt einerseits zu einer gewissen Unübersichtlichkeit bei und verhindert eine Zusammenfassung der Analyse auf eine einzige Aussage. Auf der anderen Seite jedoch erlaubt es natürlich einen detaillierten Blick auf einzelne Funktions- und Symptombereiche. Wenn im vorangegangenen Absatz kritisiert wurde, dass das Item globale Lebensqualität der Komplexität der Lebensqualität nicht gerecht werden kann, so muss man sich gleichzeitig die Frage stellen, ob es überhaupt möglich ist, die Lebensqualität mit einer zusammenfassenden Aussage beurteilen zu können. Somit kann die starke Segmentierung der Fragebögen in viele kleinere Items als Antwort auf die komplexe Fragestellung gesehen werden. Das Item globale LQ als wichtigstes Ergebnis der vorliegenden Arbeit zu präsentieren, ist aus den dargelegten Gründen nur mit Einschränkung verwertbar. Nur das Gesamtbild kann einen angemessenen Eindruck über die Lebensqualität eines Patienten geben. Und so ist es möglich, Auswirkungen der operativen bzw. multimodalen Therapie auf Teilaspekte des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität zu erfassen und mögliche weitere Entwicklungen aus therapeutischer Sicht zu realisieren. Auch im Patientengespräch vor Beginn, während oder nach Abschluss der Therapie ist es wichtig, differenzierte Aussagen treffen zu können, um den Patienten auf das Kommende vorzubereiten. Detaillierte Informationen darüber, in welchen Bereichen

sich voraussichtlich wenig Veränderungen ergeben, bzw. in welchen Bereichen mit starken Einbußen zu rechnen ist, sind das Grundgerüst einer adäquaten Patientenaufklärung.

Ein weiterer Diskussionspunkt gilt der statistischen Auswertbarkeit der Ergebnisse in Verbindung mit der Zusammensetzung der Patientenkohorte. Nach Auswertung der Daten zeigte sich, dass die Analyse nach Rezidiv auf Grund von einem zu kleinen Anteil an Patienten mit einem Rezidiv kaum aufschlussreiche Ergebnisse liefern konnte. Gleiches gilt für die Analyse nach Geschlecht, hier waren die weiblichen Patienten mit einem Anteil von 13,6% deutlich unterrepräsentiert.

Weiterhin muss auch die Zusammenhangsanalyse in der vorliegenden Arbeit kritisch diskutiert werden. Es wurden alle klinischen Parameter auf signifikante Zusammenhänge geprüft, ohne vorab zu klären, welche Ursache-Wirkungs-Beziehungen bestehen könnten. Die Analyse hat somit exploratorischen Charakter, deren Ergebnisse von späteren, unabhängigen Arbeiten validiert werden müssen. Zudem erschwert die starke Segmentierung der Fragebögen das Auffinden eindeutiger Prädiktoren. Da die Fragebögen keine zusammenfassende Aussage über die LQ treffen können, beschränkt sich der Zusammenhang jeweils auf einzelne Items.

Kritisch hinterfragt werden muss auch die Analyse des zeitlichen Einflusses auf die Lebensqualität. An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass eine Befragung desselben Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Aussagekraft der Ergebnisse verbessert hätte.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der perioperative Verlauf sowie die Lebensqualität von Patienten nach Ösophagusresektion untersucht. Von insgesamt 100 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 50 Patienten verstorben und es konnten von 44 Patienten auswertbare Ergebnisse bezüglich der LQ gewonnen werden. Diese wurden mit einer gesunden sowie einer erkrankten Referenzpopulation (vor Therapie) verglichen. Die Entwicklung der LQ mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur primären Operation, sowie der Unterschied zwischen den Geschlechtern und zwischen Probanden mit und ohne Rezidiv, wurde ebenfalls analysiert. Zudem wurden mittels einer Korrelationsanalyse Faktoren evaluiert, die einen möglichen Einfluss auf die LQ nach Ösophagusresektion haben.

Patienten nach Ösophagusresektion müssen auch langfristig mit einer signifikant schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität rechnen. Der Globale Gesundheitszustand wurde mit einem Score von $61,7 (\pm 19,6)$ von 100 bewertet. Der beste Funktionsbereich war der kognitive mit $79 (\pm 23,9)$ Punkten und am schlechtesten wurde die Rollenfunktion mit $57,2 (\pm 33,2)$ Punkten bewertet. Die Symptome Müdigkeit ($40,9 \pm 26,9$), gefolgt von Schlafstörungen ($37,8 \pm 34,2$), Luftnot ($34,8 \pm 35,9$) und Durchfall ($30,3 \pm 33,6$) waren die am stärksten ausgeprägten Allgemeinsymptome nach Ösophagusresektion. Schwierigkeiten beim Essen ($34,1 \pm 26,6$) Mundtrockenheit ($30,3 \pm 31,2$) und Reflux ($28,4 \pm 23,7$) waren die am stärksten ausgeprägten ösophagusspezifischen Symptome.

Verglichen mit einer gesunden Referenzpopulation wurden deutliche Defizite der LQ festgestellt. Die größten Einschränkungen wurden bezüglich der globalen LQ, in allen Funktionsbereichen und in den meisten Symptombereichen, registriert. Der Vergleich mit einer erkrankten Vergleichspopulation zeigte widersprüchliche Ergebnisse. Es gab Bereiche, in denen die eigenen Patienten bessere Scores erzielen konnten, jedoch ebenso Bereiche mit signifikant schlechteren Ergebnissen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind vergleichbar mit anderen europäischen Studien zu dieser Thematik. Bis auf die Symptome Schlaflosigkeit und Verschlucken, welche verstärkt bei Frauen auftraten, konnten keine weiteren relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Patienten mit einem Rezidiv hatten zum Großteil deutlich schlechtere Ergebnisse, jedoch war der Unterschied nur bei der sozialen Funktion statistisch signifikant. Eine signifikante Verbesserung im Follow-up > 24 Monate zeigten sich lediglich für das Symptom Verschlucken.

Bei der Korrelationsanalyse konnte für einen präexistenten D.m. eine signifikant schlechtere globale LQ, häufiger das Symptom Müdigkeit und eine schlechtere emotionale Funktion

nachgewiesen werden. In gleicher Weise zeigte sich ein signifikanter Einfluss (schlechtere globale LQ und häufiger Müdigkeit) des Parameters neoadjuvante RCTx.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Ösophagus-Resektion einen negativen Einfluss auf LQ im Verlauf hat. Dies bestätigt auch der Vergleich zur gesunden Referenzpopulation. Auch im zeitlichen Abstand scheint keine Verbesserung der meisten Symptome einzutreten; Patienten haben langfristige Einbußen in der LQ. Diese Problematik muss vor Therapiebeginn mit den Patienten besprochen, bzw. bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Nur somit ist eine bessere Patientenaufklärung möglich.

Der negative Einfluss eines koexistenten Diabetes mellitus sowie einer neoadjuvanten RCTx sollte in weiterführenden Studien evaluiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Reed PI, Johnston BJ: The changing incidence of oesophageal cancer. *Endoscopy*. 9. 606–608 (1993)
2. Zhang Y: Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 19. 5598–5606 (2013)
3. Brown LM, Devesa SS, Chow W-H: Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus Among White Americans by Sex, Stage, and Age. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 100. 1184–1187 (2008).
4. Ingelfinger JR, Rustgi AK, El-Serag HB: Esophageal Carcinoma. *N Engl J Med*. 371. 2499–2509 (2014)
5. Robert Koch- Insitut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Herausgeber. Kurzfristige Prognosen der Krebsmortalität in Deutschland bis 2015. Berlin 2015 [zitiert 30. Januar 2017];(10). Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=2754>
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Bray F, Forman D, Bray F. Fact Sheets by Cancer [Internet]. GLOBOCAN 2012: estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012: IARC cancerbase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2013 [zitiert 30. Januar 2017]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
7. Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015 - Todesursachen2120400157004.pdf [Internet]. [zitiert 25. Januar 2017]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile
8. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD: Oesophageal carcinoma. *The Lancet*. 381. 400–412 (2013)
9. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 101. 1900–1920 (2006)
10. Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Jansen PL, Messmann H, Miehle S, u. a: S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Für Gastroenterol*. 52 1299–1346 (2014)
11. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L: Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 92. 151–159 (2005)
12. Pohl H, Pech O, Arash H, Stolte M, Manner H, May A, u. a: Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal

- adenocarcinoma. *Gut*. 65. 196–201 (2016)
13. Grin A, Streutker CJ: Histopathology in Barrett Esophagus and Barrett Esophagus-Related Dysplasia. *Clin Endosc*. 47. 31–39 (2014)
 14. Wang R-H: From reflux esophagitis to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 21. 5210–5219 (2015)
 15. Wang G-Q, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun X-D, Roth MJ, u. a: Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut*. 54. 187–192 (2005)
 16. International Agency for Research on Cancer (IARC): Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Evaluation Carcinog Risk Hum. pp 1452. Lyon 2004.
 17. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB: Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 4. 85–92 (1995)
 18. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, u. a: Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst*. 102. 1344–1353 (2010)
 19. Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, Giffen C, Chow W-H, Vaughan TL, u. a: Cigarette Smoking Increases Risk of Barrett's Esophagus: an Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterology*. 142. 744–753 (2012)
 20. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á: Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol WJG*. 21. 7933–8043 (2015)
 21. Katada C, Yokoyama T, Yano T, Kaneko K, Oda I, Shimizu Y, u. a: Alcohol Consumption and Multiple Dysplastic Lesions Increase Risk of Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus, Head, and Neck. *Gastroenterology*. 151. 860–869 (2016)
 22. International Agency for Research on Cancer (IARC): Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. IARC Monogr Evaluation Carcinog Risk Hum. pp. 1385. Lyon 2010.
 23. Vioque J, Barber X, Bolumar F, Porta M, Santibáñez M, de la Hera MG, u. a: Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC Cancer*. 8. 221 (2008)
 24. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, u. a: Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 129. 2473–2484 (2011)
 25. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O: The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 85. 340–346 (2000)

26. Kimm H, Kim S, Jee SH: The Independent Effects of Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Serum Aspartate Aminotransferase on the Alanine Aminotransferase Ratio in Korean Men for the Risk for Esophageal Cancer. *Yonsei Med J.* 51. 310–317(2010)
27. Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolón PA, u. a: Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer.* 82. 657–664 (1999)
28. LEITLINIEN Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms - 2015.pdf [Internet]. [zitiert 25. Januar 2017]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLl_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2015-09.pdf#page=1&zoom=auto,-62,842
29. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC: Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology.* 136. 1215–1224 (2009)
30. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, u. a: A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol.* 23. 287–297 (2012)
31. Lee C-H, Wu D-C, Lee J-M, Wu I-C, Goan Y-G, Kao E-L, u. a: Carcinogenetic impact of alcohol intake on squamous cell carcinoma risk of the oesophagus in relation to tobacco smoking. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 43. 1188–1199 (2007)
32. Chuang S-C, Hashibe M, Scelo G, Brewster DH, Pukkala E, Friis S, u. a: Risk of Second Primary Cancer among Esophageal Cancer Patients: a Pooled Analysis of 13 Cancer Registries. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 17.1543–1549 (2008)
33. Allan JM, Travis LB: Mechanisms of therapy-related carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 5. 943–955 (2005)
34. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, u. a: Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer.* 102. 220–226 (2010)
35. Ahsan H: Radiation Therapy for Breast Cancer and Increased Risk for Esophageal Carcinoma. *Ann Intern Med.* 128. 114 (1998)
36. Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Møller H: Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer.* 91. 868–872 (2004)
37. Zablotska LB, Chak A, Das A, Neugut AI: Increased Risk of Squamous Cell Esophageal Cancer after Adjuvant Radiation Therapy for Primary Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 161. 330–337 (2005)
38. Morton LM, Gilbert ES, Hall P, Andersson M, Joensuu H, Vaalavirta L, u. a: Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 23. 3081–3092 (2012)

39. O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG: Achalasia: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol WJG*. 19. 5806–5812 (2013)
40. Ríos-Galvez S, Meixueiro-Daza A, Remes-Troche JM: Achalasia: a risk factor that must not be forgotten for esophageal squamous cell carcinoma. *BMJ Case Rep* [Internet]. 6. Januar 2015 [zitiert 16. Februar 2017];2015. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289772/>
41. Eckardt AJ, Eckardt VF: Current clinical approach to achalasia. *World J Gastroenterol WJG*. 15. 3969–3975 (2009)
42. Zendejdel K, Nyrén O, Edberg A, Ye W: Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Achalasia Patients, a Retrospective Cohort Study in Sweden. *Am J Gastroenterol*. 0. 070508212119006-??? (2007)
43. Brücher BL, Stein HJ, Bartels H, Feussner H, Siewert JR: Achalasia and esophageal cancer: incidence, prevalence, and prognosis. *World J Surg*. 25. 745–749 (2001)
44. Streitz JM, Ellis FH, Gibb SP, Heatley GM: Achalasia and squamous cell carcinoma of the esophagus: analysis of 241 patients. *Ann Thorac Surg*. 59. 1604–1609 (1995)
45. Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S: The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 274. 1359–1362 (1995)
46. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 19. 5598–5606 (2013)
47. Siewert JR, Stein HJ: Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 85. 1457–1459 (1998)
48. Huang J, Yang Y-S, Lu Z-S, Wang S-F, Yang J, Yuan J: Detection of superficial esophageal squamous cell neoplasia by chromoendoscopy-guided confocal laser endomicroscopy. *World J Gastroenterol WJG*. 21. 6974–7081 (2015)
49. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms [zitiert 11. Februar 2017]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>
50. Sohda M, Kuwano H: Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer Treatment. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2016 [zitiert 25. Januar 2017]; Verfügbar unter: https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/advpub/0/advpub_ra.16-00162/_article
51. Noguchi M, Yano T, Kato T, Kadota T, Imajoh M, Morimoto H, u. a: Risk factors for intraoperative perforation during endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol*. 23. 478–485 (2017)
52. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0, 2015 [zitiert 27. Januar 2017]; Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>

53. Cox SJ, O’Cathail SM, Coles B, Crosby T, Mukherjee S: Update on Neoadjuvant Regimens for Patients with Operable Oesophageal/Gastrooesophageal Junction Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2017 [zitiert 10. April 2017]; Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5315732/>
54. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, u. a: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 25. 1160–1168 (2007)
55. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, u. a: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 23. 2310–2317 (2005)
56. Pöttgen C, Stuschke M. Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer--a meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 38. 599–604 (2012)
57. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P: Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*. 98. 768–783 (2011)
58. Chen M-F, Chen P-T, Lu M-S, Lee C-P, Chen W-C: Survival benefit of surgery to patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* [Internet]. 6. April 2017 [zitiert 3. Mai 2017]; Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5382669/>
59. Clancy CM: HEALTH CARE POLICY: Outcomes Research: Measuring the End Results of Health Care. *Science*. 282. 245–246 (1998)
60. World Health Organisation. WHOQOL Measuring Quality of Life. 1997. [zitiert 26. Januar 2017] Verfügbar unter: <https://www.who.int/tools/whoqol>
61. Bullinger M, Quitmann J: Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 16. 137–145 (2014)
62. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, u. a: 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. (1993)
63. Kovács L, Kipke R, Lutz R, Herausgeber. Lebensqualität in der Medizin [Internet]. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2016 [zitiert 26. Januar 2017]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-658-10679-9>
64. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J: Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z Für Gesundheitswissenschaften J Public Health*. 3. 21 (1995)

65. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, u. a: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 11. 570–579 (1993)
66. Eypasch E, Williams JJ, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmülling C, Neugebauer E, u. a: Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg*. 82. 216–222 (1995)
67. Däster S, Soysal SD, Stoll L, Peterli R, von Flüe M, Ackermann C: Long-term quality of life after Ivor Lewis esophagectomy for esophageal cancer. *World J Surg*. 38. 2345–2351 (2014)
68. Scarpa M, Valente S, Alfieri R, Cagol M, Diamantis G, Ancona E, u. a: Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 17. 4660–4674 (2011)
69. Donohoe CL, McGillicuddy E, Reynolds JV: Long-term health-related quality of life for disease-free esophageal cancer patients. *World J Surg*. 35. 1853–1860 (2011)
70. Courrech Staal EFW, van Sandick JW, van Tinteren H, Cats A, Aaronson NK: Health-related quality of life in long-term esophageal cancer survivors after potentially curative treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 140. 777–783 (2010)
71. Egberts JH, Bestmann B, Schafmayer C, Leins A, Fändrich F, Küchler T, u. a: Prospektive Studie zur Untersuchung der Lebensqualität nach Ösophagusresektion. *Z Für Gastroenterol*. 44. CP11 (2006)
72. Jacobs M, Macefield RC, Elbers RG, Sitnikova K, Korfage IJ, Smets EMA, u. a: Meta-analysis shows clinically relevant and long-lasting deterioration in health-related quality of life after esophageal cancer surgery. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 23. 1097–1115 (2014)
73. Schandl A, Johar A, Lagergren J, Lagergren P: Lymphadenectomy and health-related quality of life after oesophageal cancer surgery: a nationwide, population-based cohort study. *BMJ Open [Internet]*. 26. August 2016 [zitiert 9. Mai 2017]; Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013438/>
74. Derogar M, Lagergren P: Health-Related Quality of Life Among 5-Year Survivors of Esophageal Cancer Surgery: A Prospective Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 30. 413–418 (2012)
75. Scarpa M, Valente S, Alfieri R, Cagol M, Diamantis G, Ancona E, u. a: Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 17. 4660–4674 (2011)
76. EORTC QLQ-C30 scoring manual. [Internet]. [zitiert 4. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>
77. OES18 QLC –OES 18 July 2013 [Internet]. [zitiert 4. Februar 2017]. Verfügbar unter: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-oes18/>

78. Blazeby JM, Alderson D, Winstone K, Steyn R, Hammerlid E, Arraras J, u. a: Development of an EORTC questionnaire module to be used in quality of life assessment for patients with oesophageal cancer. The EORTC Quality of Life Study Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 32. 1912–1917 (1996)
79. Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M, u. a: Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 39. 1384–1394 (2003)
80. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, u. a: EORTC QLQ-C30 Reference Values. 2008. [Internet]. [zitiert 21. Februar 2017]. Verfügbar unter: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf
81. Hinz A, Singer S, Brähler E: European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol.* 53. 958–965 (2014)
82. Fayers PM, Machin D: *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-Reported Outcomes.* p.p 566. Wiley. 2016
83. Gutschow CA, Hölscher AH, Leers J, Fuchs H, Bludau M, Prenzel KL, u. a: Health-related quality of life after Ivor Lewis esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 398. 231–237 (2013)
84. Akkerman RDL, Haverkamp L, van Rossum PSN, van Hillegersberg R, Ruurda JP: Long-term quality of life after oesophagectomy with gastric conduit interposition for cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 51. 1538–1545 (2015)
85. Jürges H: True health vs response styles: exploring cross-country differences in self-reported health. *Health Econ.* 16. 163–178 (2007)
86. Altice CK, Banegas MP, Tucker-Seeley RD, Yabroff KR: Financial Hardships Experienced by Cancer Survivors: A Systematic Review. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2016. [zitiert 01. März 2017]; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6075571/>
87. Haverkort EB, Binnekade JM, Busch ORC, van Berge Henegouwen MI, de Haan RJ, Gouma DJ: Presence and Persistence of Nutrition-Related Symptoms During the First Year Following Esophagectomy with Gastric Tube Reconstruction in Clinically Disease-Free Patients. *World J Surg.* 34. 2844–2852 (2010)
88. Backemar L, Johar A, Wikman A, Zylstra J, Gossage J, Davies A, u. a: The Influence of Comorbidity on Health-Related Quality of Life After Esophageal Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 27. 2637–2645 (2020)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich in den letzten Jahren unterstützt haben und maßgeblich an der Fertigstellung dieser Arbeit beteiligt waren.

Zuerst gilt mein Dank Prof. Dr. med. Frank Benedix: Für seine große Unterstützung, Geduld, Zuverlässigkeit und sein mühevolleres und achtsames Auge.

Ein besonderer Dank gilt auch apl. Prof. Dr. rer. Nat. Siegfried Kropf, der uns mit seinem Wissen stets eine unerlässliche Hilfe war.

Abschließend danke ich von Herzen dir, Hagen und auch meiner Familie.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Analyse des perioperativen Verlaufs sowie der Lebensqualität nach Ösophagusresektion - eine unizentrische Studie“

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Frank Benedix ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 11.04.2024

Giovanna Waldner

Darstellung des Bildungsweges

seit 11/2023	Fachärztin für Allgemeinmedizin
seit 08/2022	Hausarztpraxis Schweizereck Dr. Kania & Velde-Gestrich Weiterbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin
07/2021 - 06/2022	Hausärzte Heiligenrode - Piet Lueßen und Basak Bizer Agri Weiterbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin
11/2020 - 07/2021	Klinik für Geriatrie, Physikalische Medizin und Rehabilitation Klinikum Bremen Ost Weiterbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin
04/2019 - 10/2019	Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; Kopf- Hals- und plastische Gesichtschirurgie Krankenhaus St. Joseph-Stift Bremen Weiterbildung zur Fachärztin der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
10/2017 - 04/2019	Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und plastische Kopf- und Halschirurgie DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus Bremen Weiterbildung zur Fachärztin der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
08/2017 - 10/2017	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie Klinikum Links der Weser Weiterbildung zur Fachärztin der Allgemeinchirurgie /Common-Trunk
seit 12/2016	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Promotionsstudentin in der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Uniklinikums
10/2010-12/2016	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Studium: Humanmedizin
10/2009-03/2010	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Studium: Anglistik/Amerikanistik und Geschichtswissenschaften
08/2002-07/2008	Gymnasiale Oberstufe SZ am Rübekamp, Bremen

Magdeburg, den 11.04.2024

Giovanna Waldner

Anhang

Anhang 1 <i>EORTC QLQ-C30 Fragebogen</i>	vi
Anhang 2 <i>EORTC QLQ-OES18 Fragebogen</i>	viii
Anhang 3 <i>Übersicht über die Vergleichsstudien QLQ-C30</i>	ix
Anhang 4 <i>Übersicht über die Vergleichsstudien QLQ-OES18</i>	x



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

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

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

Während der letzten Woche:

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

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

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

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

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

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

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

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet



EORTC QLQ – OES18

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

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

Anhang 3 Übersicht über die Vergleichsstudien QLQ-C30

QLQ-C30	Däster et al. (2014 n= 43	Akkermann et al. (2015) n= 92	Gutschow et al. (2013) n=147	Courrech et al. (2010) n=36	PoR n= 40
Follow-up (months)	>24	12-75	12-139	>12	12-60
Globaler Gesundheitszustand/ LQ					
Globaler Gesundheitszustand/ LQ	75	76	60	77	62,7
Funktionsskalen					
Physische Funktion	83	81	73	83	72,2
Rollenfunktion	74	76	64	78	59,6
Emotionale Funktion	77	86	63	81	66,9
Kognitive Funktion	83	78	75	79	81,3
Soziale Funktion	77	78	63	81	65,8
Symptomskalen					
Müdigkeit	39	-	46	35	39,0
Übelkeit und Erbrechen	23	-	19	15	15,4
Schmerzen	26	-	28	14	26,3
Luftnot	26	21	40	16	31,7
Schlaflosigkeit	23	17	38	19	35,8
Appetitmangel	12	15	26	20	26,7
Verstopfungen	17	12	16	6	8,3
Durchfall	24	18	31	21	29,2
Finanzielle Probleme	10	9	29	17	27,5
fett = klinisch signifikante schlechtere Scores der Studie zur jeweiligen gesunden Referenzpopulation					

Anhang 4 Übersicht über die Vergleichsstudien QLQ-OES18

QLQ-OES18	Däster et al. (2014) n = 43	Akkermann et al. (2015) n = 92	Gutschow et al. (2013) n = 147	Courrech et al. (2010) n = 36	PoR n = 40
Follow-up (months)	>24	12-75	12-139	>12	12-60
Symptomskalen					
Essen	27	24	20	38	31,7
Reflux	38	34	35	21	27,9
Schmerzen	16	-	23	9	21,4
Schwierigkeiten Speichel zu schlucken	16	15	18	10	24,2
Verschlucken	8	16	20	19	19,2
Mundtrockenheit	21	20	27	19	30,0
Geschmacks- störungen	8	19	11	9	16,7
Schwierigkeiten beim Husten	9	33	30	17	23,3
Schwierigkeiten beim Sprechen	2	-	13	6	3,3
Funktionsskala					
Schlucken	9	17	9	26	14,4
fett =klinisch signifikant schlechtere Scores der Studie zur jeweiligen gesunden Referenzpopulation					