

## 1. Einleitung

### 1.1 Pankreaskarzinom

#### 1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Pankreaskarzinom bei Männern auf über 4900, bei Frauen auf über 5500 geschätzt (Batzler, 2002). Das Pankreaskarzinom rangiert in der Gesamttumorstatistik beim Mann an 6. und bei der Frau an 8. Stelle. Es ist nach Kolon- und Magenkarzinom der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes (Riede, 2001). Pankreaskarzinome machen insgesamt etwa 3% aller Krebserkrankungen aus. Von allen Krebstodesfällen werden 5% durch Pankreaskarzinome verursacht. Damit sind sie die sechst häufigste Krebstodesursache bei Männern und Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 67 Jahren, für Frauen bei 74 Jahren und ist entsprechend jeweils höher als für Karzinome anderer Organe. Im europäischen Vergleich bewegen sich in Deutschland die geschätzten Erkrankungsraten im oberen Bereich und werden nur noch von denen in Finnland, Österreich, Italien und Dänemark übertroffen. Die niedrigsten Inzidenzen finden sich in Spanien und Frankreich. Die geschätzten Neuerkrankungsraten an Pankreaskarzinom sowie die Sterblichkeit bleiben in Deutschland seit den 90er Jahren konstant (Batzler, 2002).

#### 1.1.2 Risikofaktoren

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist unbekannt. Selbst umfangreiche epidemiologische Studien konnten keine eindeutigen Risikofaktoren nachweisen. Als demographischer Risikofaktor gilt ein hohes Alter. Pankreaskarzinome treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Li, 2004). Es werden seit vielen Jahren Nikotin- und Alkoholkonsum als auslösende Noxen diskutiert (Falk, 1988). Entgegen den Ergebnissen früherer Publikationen (Binstock, 1983) scheint starker Kaffeekonsum kein signifikanter Risikofaktor zu sein (Mack, 1986). Als gesichert disponierende Faktoren gelten Diabetes mellitus, chronische Pankreatitis und fettreiche Ernährung. Risikomindernd kann eine Ernährungsweise sein, die durch einen hohen Anteil an Gemüse und Obst gekennzeichnet ist (Batzler, 2002). Die in organischen Lösungsmitteln enthaltenen Nitrosaminverbindungen induzieren im Tierexperiment Pankreaskarzinome (Bob, 2001). Familiäre Häufungen des

Pankreaskarzinoms kommen nach heutigem Stand vor (Schenk, 2001). Einige genetische Syndrome wie das Peutz-Jeghers Syndrom oder das vererbbare nicht-polypöse kolorektale Karzinom, sowie die familiäre Häufung des Mamma-Karzinoms oder des atypischen multiplen Melanoms, gehen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms einher (Li, 2004).

### 1.1.3 Pathophysiologie und Histologie

Ausschließlich benigne Tumore des Pankreas sind sehr selten. Als überwiegend benigne werden die zystischen Tumore, das Zystadenom und das Zystadenokarzinom, sowie hormonell aktive, vom Inselzellapparat bzw. von *amin precursor uptake and decarboxylation*-Zellen (APUD-Zellen) ausgehende Tumore bezeichnet (Riede, 2001). Den größten Teil der bösartigen Pankreasgeschwülste stellt das vom Pankreasgangsepithel ausgehende duktale Adenokarzinom dar. Das duktale Adenokarzinom liegt zu 70% im Kopf-, zu 20% im Corpus- und zu 10% im Schwanzbereich (Longo, 2000). Die wesentlich selteneren Sarkome treten bevorzugt im Kindesalter auf und kommen lediglich bei 1% aller malignen Pankreastumoren vor. Ebenfalls 1% aller Pankreaskarzinome macht das Azinuszellkarzinom aus. Dieser maligne Tumor geht von den Drüsenzellen aus und häuft sich in der fünften Lebensdekade (Riede, 2001).

Bei der größten Gruppe der malignen Pankreastumore, dem Adenokarzinom, liegt zu 50-80% molekularpathologisch eine mutationsbedingte Aktivierung des ras-Onkogens und eine Inaktivierung des p53-, p16- und DPC412-Tumorsuppressorgens vor. Diese durch eine Mutation bedingte Aktivierung und Inaktivierung spielt sich offenbar vornehmlich in den dukталen Stammzellen des exokrinen Pankreas ab (Bramhall, 1998), wobei unabhängig davon auch der p16 zyklinabhängige Kinaseinhibitor auf Chromosom 9 betroffen sein kann. Allerdings zeigen die Ergebnisse einer Studie über die K-ras-Mutation nach einer Beobachtungszeit von 4–8 Jahren, dass die Mutation nicht für eine prospektive Aussage über die Entwicklung eines Karzinoms geeignet sind. Mutationen kommen zwar zu einem hohen Prozentsatz im Pankreaskarzinom vor, werden jedoch auch bei der chronischen Pankreatitis gefunden (Furuya, 1997).

Makroskopisch erscheinen die Pankreaskarzinome derb-weißlich und weisen sowohl im Primärtumor als auch in den Metastasen zentrale Gewebsnekrosen und perifokale Bindegewebsneubildungen auf. Charakteristisch ist die sogenannte desmoplastische Stromareaktion, die den Tumoren histologisch einen szirrhösen, makroskopisch einen derben Aspekt verleiht.

Die duktaalen Adenokarzinome des Pankreas weisen nach histologischer Einteilung verschiedene Grade der Gewebsausreifung auf. Gut differenzierte Tumore bilden dichtgelagerte Tumordrüsenschläuche. Für die weniger ausgereiften Karzinome ist das Nebeneinander hochdifferenzierter und weniger ausgereifter Drüsenformationen typisch. Histologisch lassen sich 4 Sonderformen des duktaalen Adenokarzinoms unterscheiden: das muzinöse Adenokarzinom, das Siegelringkarzinom, das adenosquamöse Adenokarzinom und das pleomorph-riesenzellige Karzinom (Riede, 2001). Immunhistochemisch exprimieren die duktaalen Pankreaskarzinome CEA und Ca 19-9.

#### 1.1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Tabelle 1 und 2 verdeutlichen die Klassifikation und Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms. Sie erfolgen nach dem Tumor-Nodulus-Metastase-System der Union internationale contre le cancer (UICC, 1992) und der Stadiengruppierung der American Joint Committee on Cancer (AJCC, 1997; Marzell, 1995). Die pT-, pN- und pM- Kategorien (Pathologische Klassifikation) entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

Tab. 1: Klassifikation und Stadieneinteilung nach dem TNM-System der UICC (UICC, 1992)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich direkt in Duodenum, Ductus choledochus und/oder pankreatischen Gewebe* aus
T4	Tumor breitet sich direkt in Magen, Milz, Kolon oder und/oder benachbarte große Gefäße† aus

N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastase in einem einzelnen regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in mehreren regionären Lymphknoten

M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

\* Peripankreatisches Gewebe umfaßt das umgebende retroperitoneale Fettgewebe (retroperitoneales Weichgewebe oder retroperitonealer Raum), eingeschlossen Mesenterium (mesenteriales Fett), Mesocolon, großes und kleines Netz und Peritoneum. Direkte Invasion der Gallengänge und des Duodenums schließt Befall der Ampulla Vateri ein.

† Benachbarte große Gefäße sind die Pfortader, der Truncus coeliacus und die A. mesenterica superior, sowie die A. und V. hepatica communis (nicht die Milzgefäße).

Tab. 2: Stadiengruppierung des Pankreaskarzinoms nach der AJCC (AJCC, 1997)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

Ab einer Größe von ca. 2 cm durchbricht das Pankreaskarzinom die Pankreaskapsel, ohne dass zu diesem Zeitpunkt bereits Symptome bestehen. Es überschreitet zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist die Organgrenze und bricht ins peripankreatische Gewebe und in die Lymphgefäße ein.

#### 1.1.5 Klinik

Das Pankreaskarzinom führt nicht zu Frühsymptomen. Die dukталen Adenokarzinome des Pankreas werden meist erst im fortgeschrittenen und somit symptomatischen Stadium diagnostiziert. Zu den typischen ersten Symptomen zählen eine progrediente Gewichtsabnahme und gürtelförmige Oberbauchbeschwerden (Hopt, 2000). Die Patienten beklagen ebenfalls oftmals eine depressive Verstimmung. Ikterus und heftige Schmerzen weisen auf ein fortgeschrittenes Stadium hin. Bei Pankreaskopftumoren findet sich gehäuft ein Ikterus vergesellschaftet mit einer Tumoranämie (Riede, 2001). Nach einer Studie von Ridder haben Patienten mit Schmerzen, besonders mit Rückenschmerzen, eine schlechtere Prognose (Ridder, 1995).

Als verdächtig für Pankreaskarzinome gelten ebenfalls rezidivierende, nicht biliäre oder alkoholische Pankreatitiden, des weiteren persistierende Amylaseerhöhungen nach Abklingen einer akuten Pankreatitis sowie das Auftreten eines unklaren

Diabetes. Gelegentlich werden Pankreaskarzinome als Teil eines paraneoplastischen Syndroms auch von Venenthrombosen der unteren Körperhälfte begleitet (Marczell, 1995).

#### 1.1.6 Diagnostik

Laborparameter sind selten für das Pankreaskarzinom diagnostisch wegweisend. Eine Erhöhung der Amylase oder ein weiterer Parameter einer akuten Pankreatitis kann auf eine Tumorobstruktion hinweisen. Häufig sind Laborparameter im Rahmen einer Tumoranämie verändert. Für das Vorhandensein eines Pankreaskarzinoms kann das Verhältnis von Testosteron zu Dihydrotestosteron hinweisen. Als Folge der durch den Tumor vermehrten Testosteronmetabolisierung erniedrigt sich das Verhältnis von Testosteron zu Dihydrotestosteron bei mehr als 70% der Pankreaskarzinompatienten auf unter 5:1, im Gegensatz zum Verhältnis von Testosteron zu Dihydrotestosteron bei Gesunden, welches bei etwa 10:1 liegt. Tumormarker wie das carcinoembryonale Antigen (CEA) oder Ca 19-9 tragen zur Verlaufskontrolle, jedoch nicht zur Frühdiagnostik bei. Bei einer Studie von Safi fand man bei 347 Patienten mit gesichertem Pankreaskarzinom in 86% der Fälle erhöhte Spiegel im Serum, wobei der erhöhte CA 19-9 Spiegel mit der Resektiabilität und der Überlebensrate korrelierte (Safi, 1998).

Pankreaskarzinome haben aufgrund ihrer Metastasenfreudigkeit, die meist in keiner Beziehung zur Größe des Primärtumors steht, eine schlechte Prognose. Sie metastasieren primär lymphogen, zunächst in die regionären Lymphknoten. Hämatogen metastasieren sie in erster Linie in Leber und Lunge. Deshalb ist der Nachweis von Fernmetastasen in der Leber (Ultraschall, Computer-Tomographie, Laparoskopie) oder der Lunge (Röntgen-Thorax), sowie der Nachweis einer ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung (Palpation, Computer-Tomographie, Endo-Ultraschall) häufig erstes Indiz für einen Primärtumor im Pankreas.

Große Bedeutung kommt bei der Früherkennung der Sonographie zu. Mit dem endoskopischen Ultraschall steht eine Methode zur Verfügung, über die eine hochauflösende Darstellung der Pankreasregion möglich ist. Auch kleine Tumore von unter 1 cm können mit hoher Wahrscheinlichkeit (>90%) diagnostiziert werden

(Holstege, 1996). Typische Tumorzeichen im Rahmen der Sonographie sind peripherer Aufstau des Gallengangs, Konturunregelmäßigkeiten der Organgrenze, inhomogene Schallechos, umschriebene Einschmelzungen sowie ein aufgeweiteter Ductus Wirsingianus (Marczell, 1995).

Da 95% aller Pankreaskarzinome vom Gangepithel ausgehen, war früher die Endogene Retrograde Cholangio-Pancreaticographie (ERCP) das aussagekräftigste Verfahren. In der heutigen Zeit wird die ERCP immer mehr von der schnellen Bildgebung mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Computer-Tomographie (CT) verdrängt. Die CT des Abdomens wird als erste diagnostische Abklärung empfohlen, da sich das Gallengangssystem vor einer ERCP und einer *Stent*-Platzierung besser beurteilen lässt (Li, 2004). Ab einer Größe von 1,5 bis 2 cm lassen sich Pankreastumoren in der CT oder in der MRT darstellen. Die Diagnose wird durch eine Ultraschall- oder CT-gesteuerte Feinnadelpunktion gesichert. Bei periampullären und papillennahen Tumoren sollte die präoperative Biopsie wiederum über eine ERCP angestrebt werden. Auch bei einem negativen histologischen Ergebnis der Biopsie besteht bei klinischem Verdacht eine Operationsindikation. Ein Tumoreinbruch in die Gefäße kann mittels Farbduplexsonographie, Angiographie oder Endo-Ultraschall dargestellt werden (Bob, 2001).

### 1.1.7 Therapie

Aufgrund der späten Diagnosestellung ist eine kurative Behandlung, z.B. durch eine Pankreaskopfresektion nach Whipple, nur bei etwa 15-20% der Patienten mit der Diagnose Pankreaskarzinom möglich (Li, 2004). Allerdings liegt hierbei die Mortalität der Operation bei ca. 20%. Der Nachweis von Fernmetastasen in der Leber oder der Lunge sowie eine ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung schließen eine kurative Behandlung aus. Ein Einbruch des Tumors ins Duodenum beinhaltet ebenfalls in der Regel die Inoperabilität. Bei 50% aller Patienten mit Pankreaskarzinom wird eine palliative Operation notwendig. Palliative Eingriffe können die Überlebenszeit auf weitere 6 bis 9 Monate heraufsetzen. Meist handelt es sich hierbei um die Anlage einer biliodigestiven Anastomose. Die biliodigestive Anastomose ist häufig kombiniert mit einer Gastroenterostomie. Beim Ikterus ist die geeignete Methode eine Hepaticojejunostomie mit einer Y-Roux-Schlinge.

Alternativ dazu kann bei einem Gallenaufstau ein Abfluss über die endoskopische oder perkutane transhepatische Platzierung einer inneren Drainage erreicht werden. Auch eine Gallengangsendoprothese als palliative Dauermaßnahme kann sowohl endoskopisch als auch perkutan transhepatisch über eine oder mehrere Stenosen platziert werden (Marczell, 1995).

Bezüglich der medikamentösen Therapie kann man bei Patienten mit Pankreaskarzinom 3 Gruppen bilden. Eine Einteilung des Pankreaskarzinoms in potentiell kurativ und resektabel, lokal vergrößert und unresektabel, sowie bereits metastasiert erscheint sinnvoll.

Eine adjuvante Radiochemotherapie mit Fluoruracil (FU) wird in den USA häufig bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom empfohlen (Klinkenbijn, 1999). Trotzdem zeigte in der ESPAC-1 Studie von Neoptolemos die Chemotherapie bei resektablem Pankreaskarzinom insgesamt Vorteile gegenüber der Radiochemotherapie (Neoptolemos, 2001).

Das unresektable Pankreaskarzinom beinhaltet zumeist noch einen Einbruch in das mesenteriale Gefäßsystem. Die Standard-Therapie für diese Tumorausdehnung ist die Radiochemotherapie mit FU. Diese Maßnahme verspricht eine Lebensverlängerung sowie palliative Vorteile. Über eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie gibt es nur wenige Studien. Die Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) berichtete in den achtziger Jahren über eine randomisierte Studie, in der die Überlebenszeit für Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie gegenüber Patienten mit alleiniger Radiotherapie verlängert werden konnte (Moertel, 1981). Trotz der palliativen Vorteile der adjuvanten Radiochemotherapie bei unresektablem Pankreaskarzinom, scheint diese Therapiemaßnahme den Tumor selten eindämmen oder heilen zu können.

Für Patienten mit Pankreaskarzinom mit Metastasen ist eine Chemotherapie nie kurativ. Der palliative Vorteil muss bei diesen Patienten sorgfältig gegenüber den toxischen Effekten einer Chemotherapie abgewägt werden. Bei Pankreaskarzinom mit Metastasen ist eine Chemotherapie mit Gemcitabine Therapie der Wahl. In einer randomisierten Studie wurden bei vorher unbehandelten Patienten mit bereits metastasiertem Pankreaskarzinom wöchentliche Bolusgaben von Gemcitabine gegenüber FU verglichen (Burriss, 1997). Bei der Behandlung mit Gemcitabine wurde

eine 1-Jahres-Überlebenszeit von 18% der Patienten gegenüber 2% der Patienten mit FU erreicht.

Gemcitabine ist ein potenter *Radiosensitizer* und besitzt zudem eine bessere systemische Aktivität als FU. Klinische Studien zu Radiochemotherapie mit Gemcitabine werden momentan unternommen. Obwohl erste erfreuliche Ergebnisse zu Radiochemotherapie mit Gemcitabine vorliegen, gibt es noch keine konkreten Therapievorschläge bezüglich der Dosierung dieser Kombination (Wolff, 2002).

In verschiedenen Phase II Studien wurde Gemcitabine in Kombination mit anderen Zytostatika, unter anderem mit Docetaxel, Cisplatin, FU und Irinotecan, angewendet (Ryan, 2002). Die Ansprechraten waren in diesen Phase II Studien höher für die Kombination von Gemcitabine mit einem anderen Zytostatika gegenüber der alleinigen Gemcitabine Gabe. Allerdings konnte bisher in keiner randomisierten Phase III Studie über einen Überlebensvorteil für die Kombination von Gemcitabine mit einem anderen Zytostatika gegenüber der alleinigen Gemcitabine Gabe berichtet werden.

In der Zukunft sollen Therapiestrategien auf molekularer Ebene Erfolge erzielen. Bisherige Forschungsversuche mit dem *Farnesyl transferase Inhibitor* waren eher enttäuschend. Erfolgsversprechender scheinen Studien mit dem *Epidermal growth-factor Receptor* zu verlaufen (Abbruzzese, 2001). Eine weitere Medikamentengruppe beinhaltet die *Matrix Metalloproteinase Inhibitoren*, welche über eine Tumorzell-Invasion die Angiogenese des Pankreaskarzinoms hemmen sollen.

Der häufig analgetikaresistente Pankreasschmerz kann durch palliative Bestrahlung gelindert werden. Eine Schmerzfreiheit lässt sich damit bei 50-85% der Patienten erreichen. Durch eine Blockade des Ganglion coeliacum mit absolutem Alkohol kann ebenso eine Schmerzausschaltung erreicht werden.

### 1.1.8 Prognose

Derzeit sind die Heilungschancen für Patienten mit der Diagnose Pankreaskarzinom gering. 90% der Patienten sterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Weniger als 5% überleben den Zeitraum von 5 Jahren (Kuvshinoff, 2000). Etwa 20% der Patienten haben die Chance auf eine kurative Resektion, von denen aber wiederum nur 15-20% die nächsten 5 Jahre überleben (Fitzsimmons, 1999). Prognostisch

günstige Faktoren sind eine geringe Tumorausdehnung möglichst ohne Beteiligung der regionären oder anderer Lymphknoten sowie fehlende Metastasen. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit operativ zu versorgendem Pankreaskarzinom beträgt 15–19 Monate (Du, 2000). Bei 80% der Patienten beschränkt sich die medizinische Vorgehensweise auf eine rein palliative Behandlung. Fast alle Pankreaskarzinome nehmen einen fatalen Verlauf, da es sich vor allem um duktale Adenokarzinome handelt, welche meist erst nach Metastasierung in die regionären Lymphknoten und in andere Körpergebiete diagnostiziert werden (Riede, 2001). Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit Metastasen beträgt 3–6 Monate. Deshalb bekommt eine effektive palliative Medizin mit größtmöglicher Lebensqualität für die Patienten den höchsten Stellenwert im Rahmen der Behandlung (Schmier, 1999). Aus diesem Grund wird die Rolle der Chemotherapie und der Bestrahlung ausführlich in der medizinischen Literatur diskutiert, da die Toxizität und die Herabsetzung der Lebensqualität den Nutzen einer solchen Behandlung in Frage stellt (Lionetto, 1995).

## 1.2 Lebensqualität

### 1.2.1 Begriffsbestimmung der Lebensqualität

Der Begriff der Lebensqualität nimmt in der heutigen Medizin aufgrund neuer und verschiedenster Behandlungsverfahren mit oft unterschiedlichen Nebenwirkungen eine immer größere Bedeutung ein. Man kann den Behandlungserfolg an biologischen Parametern, etwa der Lebensverlängerung messen. Mehr und mehr aber wird versucht, die Lebensqualität adäquat zu bestimmen und das subjektive Erleben des Patienten in sogenannten 'weichen' Daten greifbar zu machen. Der Begriff „Lebensqualität“ wird für sämtliche psychosoziale Aspekte im Zusammenhang mit Krankheiten verwendet. Die Frage der Lebensqualität richtet sich nach der „subjektiven Wirklichkeit“ des Kranken, auf sein persönliches Erleben und Empfinden. Oft ist diese subjektive Wirklichkeit sehr verschieden von der objektiven Krankheitssituation, wie sie der Arzt sieht. Nach Auffassung der WHO soll die Gesundheit als „körperliches, psychisches und soziales Wohlbefinden“ definiert werden (Schipper, 1996).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in Kategorien des physischen, psychischen und sozialen Befindens und Funktionierens beschrieben.

Zu den physischen Funktionen des Patienten gehören unter anderem alltägliche Verrichtungen, Selbsthilfe, Mobilität, Arbeitsfähigkeit, Schlaf und Kommunikation. In einigen Konzepten werden die Fähigkeit zur Erwerbstätigkeit sowie die Fähigkeit zur Hausarbeit als eigene Funktionskategorien angesehen.

Zur psychischen Verfassung rechnet man seelische Befindlichkeiten wie die emotionale Situation, Angst, Niedergeschlagenheit, aber auch kognitive Fähigkeiten. Ein wesentliches Gewicht erlangt das soziale Befinden und Funktionieren unter Einfluss von Krankheit und Behandlung auf zwischenmenschliche Beziehungen zu Partner, Familie, Freunden, Arzt und Pflegepersonal. Auch sind im sozialen Umfeld die Situation am Arbeitsplatz, die finanzielle Lage, gesellschaftliche Aktivitäten sowie die Wohnsituation zu berücksichtigen.

Verschiedene Variablen dieser Kategorien werden zu Dimensionen zusammengefasst, um den allgemeinen Gesundheitszustand in einer Gesamteinschätzung zu erfassen. Die Beschreibung des Gesundheitszustands eines Individuums nach einem bestimmten Konzept der Lebensqualitätsmessung wird als Gesundheitsstatus bezeichnet (Schwartz, 1998).

### 1.2.2 Lebensqualität in der Onkologie

Von besonderer Bedeutung ist die Lebensqualität beim Krebspatienten, wobei es meist zwei verschiedene Situationen für den Patienten gibt. Ein heilbarer Krebspatient wird in der Regel eine vorübergehend schwere oder auch eine dauernde Beeinträchtigung seiner Lebensqualität durch Therapien in Kauf nehmen, immer mit der Hoffnung vor Augen, geheilt zu werden oder zumindest eine Lebensverlängerung zu erreichen. Wenn die Krebserkrankung aber prognostisch sehr ungünstig ist und die Behandlung rein palliativ sein kann, kommt der Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität bei der Auswahl und Auswertung der Behandlung eine erstrangige Bedeutung zu. Da das Pankreaskarzinom eine ungünstige Prognose hat und bei diesem Krankheitsbild weniger als 15% der Patienten einen Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnosestellung überleben, steht bei der Wahl der medizinischen Therapie die Berücksichtigung der Lebensqualität im Vordergrund (Faivre, 2000).

Man sollte bei der Messung der Lebensqualität im Bereich der Onkologie versuchen, sich in die Erkrankten hineinzusetzen und die Messinstrumente dementsprechend ausrichten. Ein Patient mit einem neudiagnostizierten, bösartigen Tumorleiden wird plötzlich in völlig andere Lebensumstände versetzt. Aus relativ guter Gesundheit, mit eventuell lästigen, jedoch häufig nicht sehr ernst genommenen, da fehlinterpretierten Beschwerden, kann sich binnen kurzer Zeit ein ausgeprägtes Krankheitsbild entwickeln. Die Patienten sind unter solchen Bedingungen einem starken emotionalen Stress ausgesetzt. Dies kann im weiteren Fortschreiten der Erkrankung zur völligen Resignation innerhalb kürzester Zeit führen und sollte bei der Interpretation der Lebensqualität berücksichtigt werden (Fürst, 1996).

### 1.2.3 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Zur methodischen Messung der Lebensqualität sind grundsätzlich zwei verschiedene Zugänge möglich: der qualitative und der quantitative Ansatz.

Der qualitative Ansatz lehnt sich an die Geisteswissenschaften an. Er untersucht umfassend und detailliert den Einzelfall, so z.B. psychoanalytisch auf bewusster und unbewusster Ebene. Diese Methodik stützt sich auf das ärztliche Gespräch mit offenen Fragen, um die subjektive Wirklichkeit in all ihren Nuancen und Subtilitäten zu erfassen und so auf allgemeine Gesetzmäßigkeiten zu schließen, wie dies z.B. in Fallstudien veranschaulicht wurde.

Der quantitative Ansatz versucht Lebensqualität messbar zu erfassen und vergleichbar darzustellen. Einzelaspekte der subjektiven Wirklichkeit sollen genau definiert und numerisch erfasst werden. Die grundlegenden Instrumente sind hier strukturierte Interviews, standardisierte Fragebögen und psychometrische Tests. Leider muss das Raster relativ grob gehalten werden, um diese Instrumente bei allen Patienten einer Zielgruppe anwenden zu können und somit Vergleiche zu ermöglichen (Hürny, 1990).

Grundsätzlich kann man drei verschiedene Messinstrumententypen des quantitativen Ansatzes unterscheiden. Da sie wiederum Vor- und Nachteile für die jeweiligen Messziele besitzen, sollte ihr Gebrauch und der Nutzen vor jeder Lebensqualitätsmessung streng abgewägt werden (Langenhoff, 2001). Es gibt zum

einen generische Messinstrumente. Bekannte Vertreter dieser Gruppe sind der EuroQol, Short Form 36 Health Survey, der Sickness Impact Profile und der Nottingham Health Profile (Essink-Bot, 1997). Ihre Haupteinsatzgebiete sind krankheitsübergreifende Studien zur Erfassung der Lebensqualität.

Die zweite Gruppe sind krankheitsspezifische Messinstrumente wie der Functional Living Index, die Rotterdam Symptom Checklist, das Cancer Rehabilitation Evaluation System (Batel-Copel, 1997), der Functional Assessment of Cancer Therapy-General und der European Organization for Research and Treatment of Cancer Fragebogen. Diese Instrumente messen die Lebensqualität für Studienpopulationen mit spezifischen Erkrankungen und/oder Behandlungsstrategien.

Als dritte Gruppe gibt es Messinstrumente, welche symptombezogen sind. Dadurch lassen sich die auftretenden Symptome während eines Krankheitsprozesses gezielt verfolgen. Zu diesen Messinstrumenten gehören die Gastrointestinal Symptom Rating Scale und der McGill Pain Questionnaire (Svedlund, 1988).

Krankheitsspezifische Messungen der Lebensqualität richten sich auf diejenigen Gesundheitsaspekte, die mit einem Krankheitsbild oder Gesundheitsproblem verbunden sind. Die Lebensqualität lässt sich krankheitsspezifisch bei Patienten mit Tumorerkrankungen messen. Dies erlaubt, die Lebensqualität möglichst genau nach der jeweiligen Problematik zu bestimmen und den Erfolg therapeutischer Interventionen zu erfassen. Der Nachteil dieser Methode ist die mangelhafte Vergleichbarkeit der für eine spezielle Erkrankung erhobenen Lebensqualitätsmaße bezüglich einer krankheitsübergreifenden Erfassung.

Um eine weitreichende Vergleichbarkeit der Lebensqualität zu erzielen, sollte man krankheitsübergreifende Messpunkte der Lebensqualität verwenden. Diese erlauben eine Messung der Lebensqualität durch Gesundheitsaspekte, welche sich übergreifend über Krankheitsprobleme und Bevölkerungsgruppen darstellen lassen (generische Maße). Diese Vergleichbarkeit kann jedoch wiederum auf Kosten der genauen krankheitsspezifischen Fragestellungen gehen.

Häufig verwendet man in der Praxis sowohl krankheitsspezifische als auch generische Maße (Schwartz, 1998). Eine vergleichende methodische Analyse der Lebensqualität kann durch eine parallele Verwendung von beiden Messarten, wie

zum Beispiel dem European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und dem EuroQol (EQ), ermöglicht werden.

#### 1.2.5 EuroQol - Messinstrument

Der EuroQol-Fragebogen wurde entwickelt, um ein krankheitsübergreifendes Messinstrument in Form eines strukturierten Interviews zur Lebensqualität zu schaffen (Rabin, 2001; Greiner, 2003). Ziel dieser Entwicklung war es, einen Fragebogen sowohl für unterschiedliche Erkrankungen als auch für verschiedene Bevölkerungsgruppen zu schaffen. Somit wollte man eine Vergleichbarkeit einerseits zwischen verschiedenen Krankheitsbildern und andererseits zwischen verschiedenen Bevölkerungen herstellen.

1987 begannen Forschungsgruppen aus Großbritannien, den Niederlanden und aus den skandinavischen Ländern mit der Entwicklung des EuroQol-Fragebogens. 1990 wurde er zum ersten Mal veröffentlicht. Seine Weiterentwicklung wurde seitdem auch durch Forschergruppen aus den U.S.A., Kanada, Japan, Deutschland und weiteren europäischen Ländern voran getrieben. Heute ist der EuroQol in mehr als 30 Sprachen offiziell übersetzt, so dass ein weltweiter Vergleich von Forschungsergebnissen möglich und anerkannt ist.

#### 1.2.6 European Organization for Research and Treatment of Cancer - Messinstrument

1986 begann die EORTC Study Group für Lebensqualität ein Forschungsprogramm mit dem Ziel, ein Lebensqualitäts-Messinstrument für onkologische Patienten in internationalen klinischen Studien zu entwickeln (Fitzsimmons, 1998). Es sollte ein Fragebogen erarbeitet werden, welcher die verschiedenen Dimensionen hinsichtlich der körperlichen und seelischen Befindlichkeit sowie die sozialen Fragestellungen ausreichend erfassen kann. Bedingung hierfür war, dass der Fragebogen nicht für bestimmte Tumorleiden oder spezifische Behandlungsstrategien ausgelegt sein sollte. Das Messinstrument mußte zwei Prinzipien folgen: Zum einen sollte es ein ausreichendes Maß an Vergleichbarkeit beinhalten, um große Querschnittsstudien durchführen zu können, zum anderen sollte es eine adäquate Spezifität für bestimmte klinische Fragestellungen in Studien aufweisen können.

Eine erste Version wurde 1987 fertiggestellt (Fitzsimmons, 1998). Der EORTC QLQ-C36 bestand aus 36 Fragen. Die zweite, heute noch verwendete Version ist der EORTC QLQ-C30 und besteht aus 30 Fragen (Aaronson, 1993). Sie ist mittlerweile in 43 Sprachen übersetzt und wurde in mehr als 4000 Studien in mindestens 52 verschiedenen Ländern eingesetzt (West, 2002).

