

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prospektive Evaluation der Lebensqualität von Patienten  
nach Peritonektomie, zytoreduktiver Resektion und  
HIPEC-Behandlung bei Peritonealkarzinose**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christina Bockelmann

aus Bremen

Datum der Promotion: 22.06.2014

**Für meine Familie...**

# Inhaltsverzeichnis

|  |            |
|--|------------|
| <b>Inhaltsverzeichnis .....</b>                          | <b>III</b> |
| <b>Abstrakt .....</b>                                    | <b>VI</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                       | <b>X</b>   |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                         | <b>XII</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                       | <b>XVI</b> |
| <br>   |            |
| <b>1 Einleitung.....</b>                                 | <b>1</b>   |
| 1.1 Peritonealkarzinose.....                             | 1          |
| 1.1.1 Ätiologie.....                                     | 1          |
| 1.1.2 Epidemiologie.....                                 | 3          |
| 1.1.3 Stadieneinteilung.....                             | 5          |
| 1.1.4 Klinik und Diagnostik .....                        | 7          |
| 1.1.5 Therapie .....                                     | 8          |
| 1.1.6 Komplikationen.....                                | 8          |
| 1.1.7 Prognose .....                                     | 9          |
| 1.2 Lebensqualität.....                                  | 11         |
| 1.2.1 Begriffsbestimmung der Lebensqualität .....        | 11         |
| 1.2.2 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität ..... | 13         |
| 1.2.3 Lebensqualität in der Onkologie .....              | 16         |
| 1.3 Aktueller Stand der Wissenschaft .....               | 18         |
| 1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Dissertation ..... | 20         |
| <br>   |            |
| <b>2 Patienten und Methoden .....</b>                    | <b>21</b>  |
| 2.1 Studiendesign .....                                  | 21         |
| 2.2 Datendokumentation/ –Erhebung .....                  | 22         |
| 2.3 Datenschutz .....                                    | 24         |
| 2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....                    | 25         |
| 2.5 Messinstrumente.....                                 | 27         |
| 2.5.1 Fragebogen: EORTC- QLQ-C30 (Version 3.0).....      | 27         |
| 2.5.2 Fehlende Daten.....                                | 31         |
| 2.6 Operationsverfahren .....                            | 32         |

---

|  |            |
|--|------------|
| 2.6.1 Indikation .....   | 32         |
| 2.6.2 Diagnostik.....  | 33         |
| 2.6.3 Durchführung/OP-Technik.....                                   | 34         |
| 2.6.4 Postoperative Behandlung .....                                 | 39         |
| 2.6.5 Komplikationen.....  | 40         |
| 2.7 Statistische Verfahren.....                                      | 43         |
| <br>   |            |
| <b>3 Ergebnisse.....</b>   | <b>45</b>  |
| 3.1 Beschreibung der Stichprobe .....                                | 45         |
| 3.2 Auswertung der Operation .....                                   | 49         |
| 3.2.1 Auswertung der Komplikationen .....                            | 52         |
| 3.3 Auswertung des Fragebogens .....                                 | 55         |
| 3.3.1 Verlauf der Lebensqualität.....                                | 55         |
| 3.3.2 Graphische Darstellung .....                                   | 63         |
| 3.3.3 Lebensqualität im zeitlichen Verlauf .....                     | 68         |
| 3.4 Überleben .....  | 70         |
| <br>   |            |
| <b>4 Diskussion.....</b>   | <b>71</b>  |
| 4.1 Vergleichbare Studien/Studienlage .....                          | 71         |
| 4.2 Bewertung und Interpretation des Patientenkollektivs .....       | 75         |
| 4.3 Interpretation der Auswertung des Fragebogens .....              | 78         |
| 4.3.1 Beschreibung und Interpretation der eigenen Werte der HLQ..... | 78         |
| 4.3.2 Vergleich mit Werten der Referenzbevölkerung .....             | 82         |
| 4.3.3 Vergleich mit Werten anderer Studien.....                      | 88         |
| 4.4 Bewertung der perioperativen Morbidität und Mortalität.....      | 96         |
| 4.4.1 Perioperative Morbidität.....                                  | 96         |
| 4.4.2 Perioperative Mortalität.....                                  | 97         |
| 4.5 Kritische Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden .....  | 100        |
| 4.5.1 Heterogenität des Patientenkollektivs.....                     | 100        |
| 4.5.2 Patientenselektion/Vorselektion .....                          | 103        |
| 4.5.3 EORTC-QLQ 30 (Version 3.0).....                                | 104        |
| 4.5.4 Statistischen Methoden .....                                   | 105        |
| 4.6 Schlussfolgerung .....   | 106        |
| <br>   |            |
| <b>5 Zusammenfassung und Ausblick.....</b>                           | <b>107</b> |

---

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>            | <b>109</b> |
| <b>7</b> | <b>Anhang.....</b>                           | <b>120</b> |
| 7.1      | EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0) Fragebogen ..... | 121        |
| 7.2      | Eidesstattliche Versicherung.....            | 125        |
| 7.3      | Curriculum Vitae .....                       | 126        |
| 7.4      | Publikationsliste .....                      | 127        |
| <b>8</b> | <b>Danksagung .....</b>                      | <b>128</b> |

## Abstrakt

**Einleitung:** Im Jahre 1989 führte Paul H. Sugarbaker ein multimodales Therapiekonzept zur Behandlung der Peritonealkarzinose ein. Dieses setzt sich aus einer radikalen multiviszeralen Zytoreduktion (CRS) gefolgt von einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) zusammen und stellt den ersten potentiell kurativen Therapieansatz dar. In zahlreichen Studien konnte eine signifikante Lebenszeitverlängerung mit einer 5-Jahres-Überlebensrate bis zu 40 - 45% beschrieben werden. Hingegen liegt die mittlere Überlebenszeit nach alleiniger palliativer Chemotherapie bei ca. 6 Monaten. Jedoch hat sich das neue Therapieregime bis heute nicht in den allgemeinen Leitlinien als Standardtherapie etablieren können. Eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie eine vermeintliche Reduktion der Lebensqualität stehen weiterhin in der Diskussion. Die vorliegende Arbeit soll Aufschluss darüber geben, ob die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HQL) der Patienten nach Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes dem Nutzen und Risiko des Selbigen angemessen ist.

**Methodik:** Es handelt sich um eine prospektive, unizentrische, nicht-randomisierte Kohortenstudie. Patienten, welche in dem Zeitraum von Februar 2005 bis Juli 2010 in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité Campus Mitte mit dem multimodalen Therapiekonzept behandelt wurden, wurden konsekutiv in die Studie integriert. Die HQL der Patienten (n=90) wurde mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0), zu 6 verschiedenen Messzeitpunkten erfasst, ausgewertet und mit Referenzwerten einer deutschen Normalbevölkerung verglichen.

**Ergebnisse:** Im Verlauf der Skala des Globalen Gesundheitszustandes (GLQ) ist eine deutliche Reduktion des Wertes direkt postoperativ (Slope 1) zu erkennen, welcher sich nach 6 Monaten wieder deutlich dem Ausgangswert annähert um Selbigen nach 24 Monaten zu übersteigen (Slope 2). Nach 36 Monaten liegt der Wert der GLQ über dem Referenzwert der deutschen Normalbevölkerung. Diese beschriebene Tendenz, im Sinne von Slope 1 und 2, kann bei den meisten Skalen des EORTC's beobachtet werden. Abweichungen dieses Verlaufes zeigen sich ebenfalls: Die Skalen der Rollen- und Kognitiven Funktionsfähigkeit steigen postoperativ verzögert wieder an, erreichen zu kei-

nem Messzeitpunkt ihren Ausgangswert und liegen unter dem Referenzwert der deutschen Normalbevölkerung. Ferner existieren innerhalb der Symptomskalen leichte Abweichungen: Die Skalen Fatigue, Schlaf- und Appetitlosigkeit haben einen deutlich abgeflachten Verlauf und erreichen ihren Ausgangswert insgesamt nicht.

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend ist festzustellen, dass die HQL der Patienten, trotz einer zeitweiligen postoperativen Reduktion der Werte dem Nutzen und Risiko des multimodalen Therapiekonzeptes angemessen ist. Somit kann und sollte dieses Therapiekonzept hochselektierten Patienten hinsichtlich der signifikant höheren Überlebenszeit empfohlen werden.

## Abstract

**Introduction:** Cytoreductive surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) are a multimodal treatment concept, introduced by Paul H. Sugarbaker in 1989, representing the first curative approach for peritoneal carcinomatosis. Several publications have demonstrated that this treatment significantly achieves a 5-year overall survival rate up to 40-45%, when compared with a mean survival time of approximately 6 months with palliative chemotherapy alone. However, CRS and HIPEC still haven't been integrated to any official guidelines for treatment of peritoneal carcinomatosis. A high morbidity and mortality as well as an assumed reduction of quality of life remain a controversial issue. Thus, the purpose of this thesis is to investigate the health-related quality of life (HQL) outcome in patients receiving this multimodal approach.

**Methods:** This is a prospective, single-center, non-randomized cohort study. Patients who underwent CRS and HIPEC in our institution from February 2005 through July 2010 were consecutively enrolled in this study. The patients' HQL (n=90) was assessed by using a standardized questionnaire, the EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0) at 6 different points in time. The data was analyzed and compared to values of a German reference population.

**Results:** There is an obvious decrease in the global health status (GLQ) value at one month after surgery (slope1), which increases again after 6 months to reach the baseline at 24 months after surgery (slope 2). At the 36th postoperative month the GLQ-value lies above the reference value of the German population. This described trend in terms of slope 1 and slope 2 can be observed in most items of the questionnaire. However deviations from this pattern are also observed: the values of role and cognitive function have a slight increase after surgery, but never reach the baseline and lie below the values of the reference population at all time points. There are some deviations within the symptom scales as well: the values of fatigue, sleep disturbance and appetite loss have a slow recovery over time and do not reach the baseline value on follow-up.

**Conclusion:** It can be summarized that the HQL of patients, despite a temporary reduction in values postoperatively, is adequate to the resulting risk and benefit of the multimodal approach. Therefore this multimodal treatment concept may and should be rec-

ommended to a highly selected group of patients, considering the significant improvement of overall survival.

## Abbildungsverzeichnis

|                       |  |    |
|-----------------------|--|----|
| <b>Abbildung 1.1:</b> | Pathogenese der Entstehung einer Peritonealkarzinose.....  | 3  |
| <b>Abbildung 1.2:</b> | PCI - Einteilung des Krankheitsausmaßes nach Sugarbaker<br>(Sugarbaker et al. 1995).....   | 7  |
| <b>Abbildung 1.3:</b> | Anzahl der Publikationen bei Pubmed-Recherche in den jeweiligen<br>Jahren bis 2011 unter dem Suchbegriff „Peritoneal Carcinomatosis<br>[Titel]“ .....                  | 18 |
| <b>Abbildung 1.4:</b> | Anzahl der Publikationen bei Pubmed-Recherche in den jeweiligen<br>Jahren bis 2011 unter dem Suchbegriff "Hyperthermic intraperitoneal<br>Carcinomatosis [Titel]"..... | 19 |
| <b>Abbildung 2.1:</b> | Zeitlicher Ablauf der Befragung .....  | 23 |
| <b>Abbildung 2.2:</b> | Kriterien der Indikationsstellung für das multimodale<br>Therapiekonzept.....  | 33 |
| <b>Abbildung 2.3:</b> | Schematische Darstellung der HIPEC (Sugarbaker, Washington<br>Cancer Institut, Basisprotokoll).....  | 39 |
| <b>Abbildung 3.1:</b> | Primärtumor/ Grunderkrankung der einzelnen Patienten. ....   | 48 |
| <b>Abbildung 3.2:</b> | Chirurgische postoperative Komplikationen. ....  | 53 |
| <b>Abbildung 3.3:</b> | Nicht-Chirurgische Komplikationen.....   | 54 |
| <b>Abbildung 3.4:</b> | Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Allgemeine<br>Lebensqualität“ des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1-<br>MZP 6). ....                        | 63 |
| <b>Abbildung 3.5:</b> | Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala<br>„Rollenfunktionsfähigkeit“ des EORTC's über den zeitlichen Verlauf<br>(MZP 1- MZP 6).....                          | 64 |
| <b>Abbildung 3.6:</b> | Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Physische<br>Funktionsfähigkeit“ des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP<br>1- MZP 6). ....                     | 64 |

---

|                        |  |    |
|------------------------|--|----|
| <b>Abbildung 3.7:</b>  | Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Kognitive Funktionsfähigkeit“ des EORTC’s über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). .....  | 65 |
| <b>Abbildung 3.8:</b>  | Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Emotionale Funktionsfähigkeit“ des EORTC’s über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). ..... | 65 |
| <b>Abbildung 3.9:</b>  | Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Soziale Funktionsfähigkeit“ des EORTC’s über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). .....    | 66 |
| <b>Abbildung 3.10:</b> | Graphische Darstellung der Mittelwerte der Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ (NV) des EORTC’s über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6).....  | 66 |
| <b>Abbildung 3.11:</b> | Graphische Darstellung der Mittelwerte der Symptomskala „Fatigue“ (FA) des EORTC’s über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). .....           | 67 |
| <b>Abbildung 3.12:</b> | Überlebenskurve des Patientenkollektivs nach Kaplan-Meier .....  | 70 |

## Tabellenverzeichnis

|                     |  |    |
|---------------------|--|----|
| <b>Tabelle 1.1:</b> | Übersicht über die Anzahl der Krebsneuerkrankungen, dem mittleren Erkrankungsalter und der Sterbefälle von 2008 (Quelle: Robert Koch Institut, „Krebs in Deutschland 2007/2008“, 8. Ausgabe, 2012). .... | 4  |
| <b>Tabelle 1.2:</b> | Inzidenz der Peritonealkarzinose für die jeweiligen Tumorentitäten (Piso et al. 2011). ....  | 5  |
| <b>Tabelle 1.3:</b> | Stadieneinteilung der Peritonealkarzinose nach Gilly et al. 1994. ....   | 6  |
| <b>Tabelle 1.4:</b> | Determinanten der Bewertung von Lebensqualität nach Kuchler 2003. ....   | 13 |
| <b>Tabelle 1.5:</b> | Karnofsky-Index ( <i>Karnofsky performance status scale</i> ) nach Karnofsky et al. 1948 und ECOG-Index (Oken et al. 1982).....  | 14 |
| <b>Tabelle 2.1:</b> | Aufbau des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Fragebogens.....  | 28 |
| <b>Tabelle 2.2:</b> | Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Skalenwerte einer deutschen „Normalbevölkerung“ nach Schwarz und Hinz et al. 2001. ....   | 30 |
| <b>Tabelle 2.3:</b> | Resektionen im Rahmen der Peritonektomie nach Sugarbaker (1995). ....  | 36 |
| <b>Tabelle 2.4:</b> | Completeness of Cyto reduction Score zur Klassifizierung des Ausgangs der Zytoreduktion nach Paul H. Sugarbaker (Sugarbaker et al. 1999b). ....  | 37 |
| <b>Tabelle 2.5:</b> | Management von typischen Komplikationen im Rahmen dieser Studie.....   | 41 |
| <b>Tabelle 2.6:</b> | Einteilung der chirurgischen Komplikationen nach Clavien (2009) und Dindo (2004).....  | 42 |
| <b>Tabelle 3.1:</b> | Geschlechterverteilung bezüglich Alter und BMI innerhalb des Patientenkollektivs (n=90). ....  | 45 |
| <b>Tabelle 3.2:</b> | Bereits durchgeführte Therapien und Voroperationen sowie ASA-Klassifikation des Patientenkollektivs. ....  | 46 |
| <b>Tabelle 3.3:</b> | Prozentualer Anteil und Art der Vorerkrankungen. ....  | 47 |

---

|                      |  |    |
|----------------------|--|----|
| <b>Tabelle 3.4:</b>  | Op-Dauer, intraoperativ bestimmter PCI, Anlage eines Anus praeters, Art der HIPEC, Anzahl der Anastomosen und mittlere Anastomosenzahl.....  | 49 |
| <b>Tabelle 3.5:</b>  | Completeness of Cytoreduction.....   | 50 |
| <b>Tabelle 3.6:</b>  | Postoperativ aufgetretene chirurgische Komplikationen, Relaparotomien sowie die postoperative Gesamtliegedauer, ITS(Intensivstation)-Tage und transfundierte Blutprodukte. ....  | 51 |
| <b>Tabelle 3.7:</b>  | Anzahl der unterschiedlichen Viszeralresektionen im Rahmen der Zytoreduktion.....  | 52 |
| <b>Tabelle 3.8:</b>  | Rücklaufquote der Fragebögen zu den jeweiligen Messzeitpunkten in % ...  | 55 |
| <b>Tabelle 3.9:</b>  | Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller funktionalen Skalen des EORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001.. .... | 57 |
| <b>Tabelle 3.10:</b> | Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller funktionalen Skalen des EORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001.. .... | 58 |
| <b>Tabelle 3.11:</b> | Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller Symptomskalen des EORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001. ....        | 60 |
| <b>Tabelle 3.12:</b> | Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller Symptomskalen des EORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001. ....        | 61 |
| <b>Tabelle 3.13:</b> | Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller Symptomskalen des EORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001. ....        | 62 |

|                      |  |    |
|----------------------|--|----|
| <b>Tabelle 3.14:</b> | Ergebnisse der multivariaten Analyse unter Einbeziehung bestimmter Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, PCI, Tumorentität) in Bezug auf den Globalen Gesundheitszustand (GLQ), Physische Funktionsfähigkeit (PF) und Rollenfunktionsfähigkeit (RF).....      | 68 |
| <b>Tabelle 3.15:</b> | Ergebnisse der multivariaten Analyse unter Einbeziehung bestimmter Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, PCI, Tumorentität) in Bezug auf die Emotionale Funktionsfähigkeit (EF), Kognitive Funktionsfähigkeit (KF) und Soziale Funktionsfähigkeit (SF). ..... | 69 |
| <b>Tabelle 4.1:</b>  | Aktuelle Studienlage zur Thematik der HQL bei Patienten mit PC nach Behandlung mit CRS und HIPEC. ....   | 74 |
| <b>Tabelle 4.2:</b>  | Vergleich der deskriptiven Daten des vorliegenden Patientkollektivs mit den Kollektiven vergleichbarer Studien .....   | 76 |
| <b>Tabelle 4.3:</b>  | Übersicht der präoperativen Werte (MZP 1, 1-3 Tage präoperativ) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz und Hinz 2001.....   | 83 |
| <b>Tabelle 4.4:</b>  | Übersicht der postoperativen Werte (MZP 2, 25-45 Tage postoperativ) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz und Hinz 2001. ....  | 85 |
| <b>Tabelle 4.5:</b>  | Übersicht der postoperativen Werte im zeitlichen Verlauf (MZP 5, 22-27 Tage postoperativ) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz und Hinz 2001. ....  | 87 |
| <b>Tabelle 4.6:</b>  | Vergleich der HQL-Werte (GLQ und Funktionale Skalen) der vorliegenden Studie mit der Studie von Jess et al. 2008 .....   | 89 |
| <b>Tabelle 4.7:</b>  | Vergleich der HQL-Werte (Symptomskalen) der vorliegenden Studie mit der Studie von Jess et al. 2008. ....  | 91 |
| <b>Tabelle 4.8:</b>  | Ergebnisse zur HQL von Schmidt et al. 2005 .....   | 93 |
| <b>Tabelle 4.9:</b>  | Übersicht der 1-, 2-, 3-JÜR (in %) nach CRS und HIPEC in Anlehnung an die aktuellen Studienlage. ....  | 98 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabelle 4.10:</b> Vergleich der drei Studien Verwaal et al. 2003/2008, Elias et al. 2009<br>und Franko et al. 2010. .... | 103 |
|---|-----|

## Abkürzungsverzeichnis

|       |   |
|-------|---|
| BMI   | Body Mass Index   |
| CCR   | Completeness of Cytoreduction   |
| CRF   | Cancer related Fatigue  |
| CRS   | Cytoreductive Surgery/Zytoreduktive Resektion   |
| CUP   | Cancer of unknown Primary   |
| EORTC | European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 |
| GLQ   | Globaler Gesundheitszustand/Allgemeine Lebensqualität   |
| HIPEC | Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie  |
| HQL   | Gesundheitsbezogene (health related) Lebensqualität   |
| HWI   | Harnwegsinfekt  |
| ITS   | Intensivstation   |
| LAE   | Lungenarterienembolie   |
| LQ    | Lebensqualität  |
| LUFU  | Lungenfunktionsprüfung  |
| MODS  | Multiorgan Dysfunction Syndrom  |
| MW    | Mittelwert  |
| MZP   | Messzeitpunkt   |
| MPM   | Malignes peritoneales Mesotheliom   |
| PCI   | Peritoneal Carcinomatosis Index   |
| PC    | Peritonealkarzinose   |
| PONV  | Postoperative nausea and vomiting/Postoperative Übelkeit und Erbrechen                          |
| PiCCO | Pulse Contour Cardiac Output  |

|      |   |
|------|---|
| PMP  | Pseudomyxoma peritonei                          |
| QoL  | Quality of Life                                 |
| RS   | Raw Score/Rohsummenwert                         |
| SD   | Standardabweichung/ Standard Deviation          |
| SIRS | Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom |
| VAS  | Visuelle Analogskala                            |
| WHO  | World Health Organisation                       |
| WHST | Wundheilungsstörung                             |
| JÜR  | Jahres-Überlebensrate                           |

# 1 Einleitung

Maligne Erkrankungen stellen seit Jahren einen Schwerpunkt in der medizinischen Forschung dar. In Deutschland gehören sie zu den häufigsten Todesursachen. Laut Statistischem Bundesamt standen Tumorerkrankungen im Jahre 2011 an zweiter Stelle der Todesursachenstatistik dicht hinter Herz- und Kreislauferkrankungen. Innerhalb der Gruppe der malignen Tumorerkrankungen lagen wiederum die malignen Neubildungen des Gastrointestinaltraktes mit 70.225 Todesfällen am häufigsten vor. Insgesamt sind sie für beinahe ein Drittel aller Todesfälle aufgrund von malignen Neubildungen (221.591 im Jahre 2011) verantwortlich (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2012).

Da vor allem die Frühdiagnose von malignen Tumorerkrankungen einen wesentlichen prognostischen Faktor für die Heilungschancen, Therapierbarkeit und Überlebenszeit darstellt, haben sich bereits für einige Tumorentitäten Screeningverfahren etabliert. Es kommt jedoch nach wie vor regelmäßig zur Ausbildungen von Metastasen, welche die Prognose deutlich verschlechtern. Vor allem die Diagnose einer Peritonealkarzinose (PC) stellt eine große Herausforderung für die Betroffenen und behandelnden Ärzte dar. Sie tritt gehäuft im Rahmen fortgeschrittener Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie des weiblichen inneren Genitales auf und beschreibt die Tumorausbreitung in der Bauchhöhle über die peritoneale Oberfläche.

Im Rahmen der Behandlung der PC geht es nicht mehr ausschließlich um die reine Lebenszeitverlängerung, sondern gleichermaßen um den langfristigen Erhalt einer guten Lebensqualität.

## 1.1 Peritonealkarzinose

### 1.1.1 Ätiologie

Die Peritonealkarzinose (PC) stellt den tumorösen Befall des Peritoneums dar. Sie wurde erstmals im Jahre 1931 von John A. Sampson beschrieben (Sampson 1931). In seiner Untersuchung beschrieb er die Entstehung der Peritonealkarzinose als Folge einer regionalen Tumorzellstreuung bei Vorliegen eines Ovarialkarzinoms. Heute ist bekannt, dass auch andere Tumorentitäten zur Entwicklung einer PC führen können.

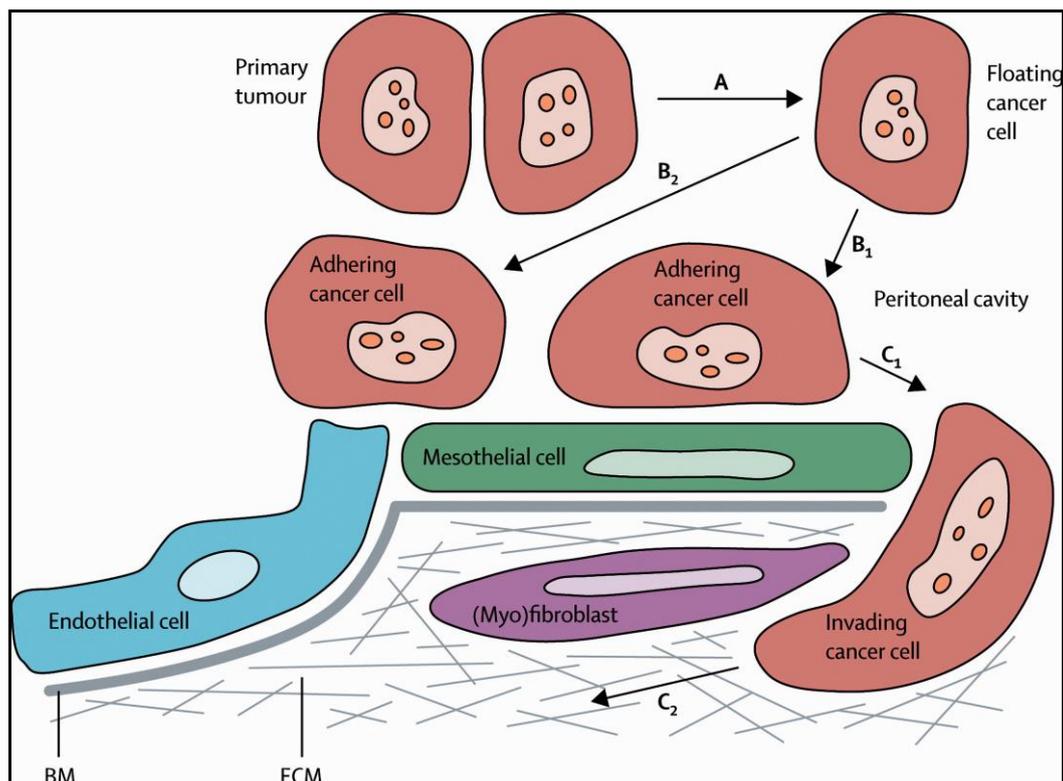
Hierzu gehören zum Beispiel primäre Neoplasien des Peritoneums wie das maligne peritoneale Mesotheliom. Deutlich häufiger sind jedoch maligne Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes (vor allem Dünndarm/Appendix-, Kolorektal-, Magen- und Pankreaskarzinome) und pelviner Organe (vor allem Ovarialkarzinome) ursächlich verantwortlich. Zudem können auch extraabdominelle Tumore wie z.B. das Mammakarzinom oder das Maligne Melanom im terminalen Stadium ursächlich für eine Peritonealkarzinose sein. Selten ist das sogenannte CUP-Syndrom („cancer of unknown primary“) als Ursache für die Ausbildung einer Peritonealkarzinose zu diagnostizieren.

Pathophysiologisch erfolgt die peritoneale Metastasierung durch Ablösung von Tumorzellen vom Primärtumor, Auswanderung und nachfolgende Adhäsion und Infiltration dieser Zellen im Peritoneum. Im Rahmen der Metastasierung wurden folgende unterschiedliche Wege der Entstehung einer PC beschrieben:

- Metastasierung per continuitatem (bei intraperitoneal gelegenen Organen)
- Iatrogene Tumorzellverschleppung während der Resektion des Primarius
- Lymphogene Metastasierung
- Hämatogene Metastasierung

Die aktuelle Studienlage hinsichtlich des genauen Mechanismus der Metastasierung erbringt noch keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Hier besteht weiterhin Forschungsbedarf. Es häufen sich jedoch Hinweise, dass es sich in vielen Fällen um eine lokoregionale Metastasierung handelt (Cavaliere et al. 2000). Hierbei streut der Primarius spontan oder z.B. im Rahmen einer Kapselverletzung in die Peritonealhöhle (Piso et al. 2011). Somit muss die PC nicht selbstverständlich einem generalisierten Krankheitsstadium gleichgesetzt werden (Sugarbaker 1999a, Verwaal et al. 2003).

**Abbildung 1.1** beschreibt einen der potentiellen Metastasierungswege nach Ceelen und Brake et al. 2009.



**Abbildung 1.1:** Pathogenese der Entstehung einer Peritonealkarzinose.

(A) Ablösung einer Tumorzelle vom Primarius und Auswanderung zur Peritonealhöhle. (B) Adhäsion dieser Tumorzelle an Endothel- oder Mesothelzellen über direkte (B<sub>1</sub>) oder indirekte, durch fibrin-gestützte (B<sub>2</sub>) Interaktion. (C<sub>1</sub>) Invasion durch die Mesothelzellschicht und (C<sub>2</sub>) Infiltration des umliegenden Stromas. (Ceelen et al. 2009, The Lancet Oncology)

Die Wichtigkeit des Verständnisses dieses Prozesses verdeutlicht die Tatsache, dass bei 5-15% der Patienten bei der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms bereits eine Metastasierung (synchrone Metastasen) stattgefunden hat (Kecmanovic et al. 2005, Jayne et al. 2002). In diesen Fällen liegt demnach also bei Stellung der Erstdiagnose bereits eine Peritonealkarzinose vor.

### 1.1.2 Epidemiologie

Die Prognose des Robert Koch Institutes für die Inzidenz aller bösartigen Neubildungen für das Jahr 2012 liegt bei 258.000 Fälle für den männlichen und 228.000 Fällen für den weiblichen Teil der Bevölkerung in Deutschland. Hierbei liegt das mittlere Erkrankungsalter für beide Geschlechter bei 69 Jahren. **Tabelle 1.1.** zeigt eine Übersicht über die Zahlen des epidemiologischen Krebsregisters Deutschlands und des Robert Koch Institutes von 2008.

|   | <b>Männer</b>              | <b>Frauen</b>              | <b>Gesamt</b> |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------|
| <b>Krebsneuerkrankungen<br/>Gesamt</b>  | 246.700                    | 223.100                    | 469.800       |
| <b>Mittleres Erkrankungs-<br/>alter</b> | 69 Jahre                   | 69 Jahre                   | 69 Jahre      |
| <b>Sterbefälle</b>                      | 113.121                    | 98.137                     | 211258        |
| <b>Krebsneuerkrankungen<br/>Darm</b>    | 35.350<br>2. Platz (14,3%) | 30.040<br>2. Platz (13,5%) | 65.390        |
| <b>Krebsneuerkrankungen<br/>Magen</b>   | 9.210<br>6. Platz (3,7%)   | 6.660<br>8. Platz (3,0%)   | 15.870        |
| <b>Krebsneuerkrankungen<br/>Ovar</b>    | -                          | 7.790<br>6. Platz (3,5%)   | 7.790         |

**Tabelle 1.1:** Übersicht über die Anzahl der Krebsneuerkrankungen, dem mittleren Erkrankungsalter und der Sterbefälle von 2008 (Quelle: Robert Koch Institut, „Krebs in Deutschland 2007/2008“, 8. Ausgabe, 2012).

Von der Gesamtzahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland wird die Inzidenz der Peritonealkarzinose auf circa 20.000 Fälle (~4,3%) pro Jahr geschätzt, exakte Zahlen existieren hierzu jedoch nicht.

In einer aktuellen Niederländischen Studie (Lemmens et al. 2011) wurden von 1995 bis 2008 Patienten mit der Diagnose eines primären kolorektalen Karzinoms hinsichtlich synchroner peritonealer Metastasen untersucht. Von 18.738 integrierten Patienten konnte bei 904 Patienten (4,8%) eine synchrone peritoneale Metastasierung festgestellt werden. Ein erhöhtes Risiko einer Metastasierung konnte beim Vorliegen folgender Kriterien festgestellt werden:

- Fortgeschrittenes T-Stadium der Krankheit
- Niedriger Differenzierungsgrad
- Junges Patientenalter (<60 Jahre)
- Tumorentität: muzinöses Adenokarzinom

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2002 konnten Jayne et al. über eine peritoneale Metastasierung von 13% (349 Patienten) in ihrem Patientenkollektiv von 3019 Stu-

dienteilnehmern berichten. Hiervon hatten 214 Patienten bei Diagnosestellung des kolorektalen Karzinoms bereits synchrone peritoneale Metastasen und weitere 135 Patienten entwickelten metachrone peritoneale Metastasen im Verlauf.

Die **Tabelle 1.2** beschreibt die Inzidenz der Peritonealkarzinose für die jeweiligen verschiedenen Tumorentitäten nach Piso et al. 2011.

| <b>Tumorentität</b>   | <b>Inzidenz</b>  |
|---|--|
| <b>kolorektales Karzinom</b>  | 15-20% isoliert<br>20-30% mit anderen Lokalisationen, z.B. Leber                 |
| <b>Magenkarzinom</b>  | 10-20% bei Erstdiagnose<br>30-40% für T3N+<br>Primärtumor<br>40-50% beim Rezidiv |
| <b>Ovarialkarzinom</b>  | 60-80% bei Erstdiagnose<br>55-75% beim Rezidiv                                   |
| <b>Pankreaskarzinom, cholangiozelluläres Karzinom</b>                                     | 5-10%  |
| <b>CUP-Syndrom, Mamma-<br/>karzinom, Nierenzellkarzinom,<br/>retroperitoneale Sarkome</b> | < 5%   |

**Tabelle 1.2:** Inzidenz der Peritonealkarzinose für die jeweiligen Tumorentitäten (Piso et al. 2011).

### 1.1.3 Stadieneinteilung

Zur Klassifikation des Ausmaßes der Peritonealkarzinose konnte sich als eine der ersten die Stadieneinteilung nach Gilly et al. (1994) etablieren. Diese ist in **Tabelle 1.3** ersichtlich. Das Stadium der Peritonealkarzinose wird hierbei anhand der Größe und des

Verteilungsmusters der Tumormasse bestimmt. Ein Vorteil dieser Klassifikation ist ihre Einfachheit und die dadurch leichte Reproduzierbarkeit (Glehen et al. 2004a).

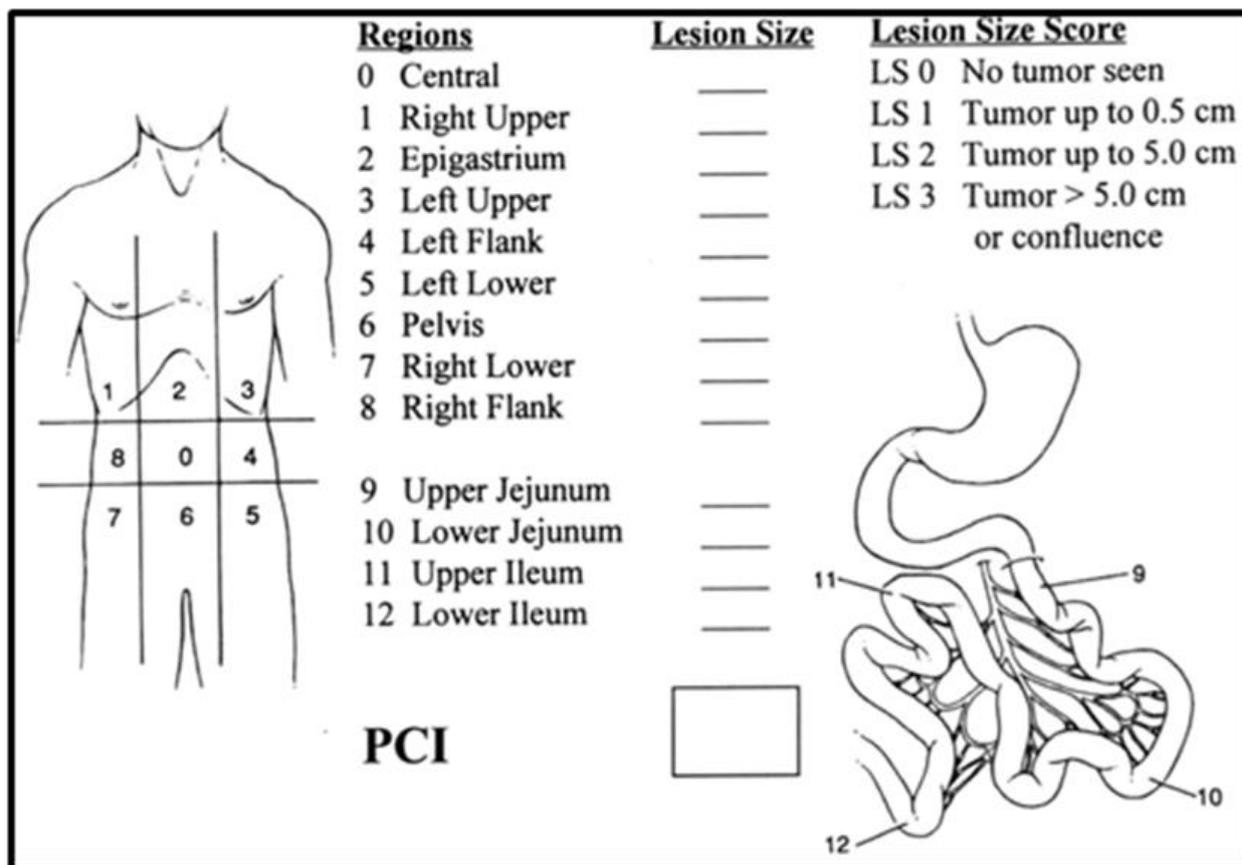
| Stadium | Beschreibung der PC                   |
|---------|---------------------------------------|
| 0       | Makroskopisch nicht sichtbar          |
| I       | < 5mm, in einem Quadrant des Abdomens |
| II      | < 5mm, diffus                         |
| III     | 0,5 – 2cm                             |
| IV      | > 2cm, große Tumorplatte              |

**Tabelle 1.3:** Stadieneinteilung der Peritonealkarzinose nach Gilly et al. 1994.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass diese Klassifikation auch einen prognostischen Aussagewert hat. Patienten des Stadiums I und II hatten eine signifikant längere Überlebenszeit als Patienten des Stadiums III und IV (Sayag-Beaujard et al. 1999, Beaujard et al. 2000). Nachteil ist jedoch, dass die Einteilung keine Aussage über die Resektabilität zulässt, so kann auch ein diffuses Stadium II nicht resektabel sein und ein Stadium III unter Umständen schon. Mittlerweile ist die Einteilung nach Gilly nicht mehr der Standard zur Beschreibung einer Peritonealkarzinose, sondern wurde von weiterentwickelten Klassifikationen abgelöst.

Ein Beispiel für eine detaillierteren Klassifikation stellt der Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach Paul H. Sugarbaker dar (Sugarbaker et al. 1995). Dieser wurde etwas später im Jahre 1995 publiziert und in der vorliegenden Studie zur Einteilung des Krankheitsausmaßes benutzt. Eine Übersicht ist auf **Abbildung 1.2** dargestellt.

Mit Hilfe des PCI kann die Tumorausbreitung genau beschrieben werden, indem das Abdomen in insgesamt 9 und der Dünndarm separat in weitere 4 Regionen aufgeteilt wird. Je nach Vorhandensein des Tumors und Tumorgöße in den jeweiligen Regionen werden entsprechende Punkte verteilt. Pro Region können je nach Ausmaß 0 bis 3 Punkte vergeben werden, woraus ersichtlich wird, dass ein Endergebnis von 0 bis 39 Punkten insgesamt möglich ist.



**Abbildung 1.2:** PCI - Einteilung des Krankheitsausmaßes nach Sugarbaker (Sugarbaker et al. 1995)

#### 1.1.4 Klinik und Diagnostik

Die Peritonealkarzinose ist häufig lange Zeit klinisch inapparent oder geht mit unspezifischen abdominellen Symptomen oder einer B-Symptomatik einher. Das Auftreten von Aszites ist oftmals das erste klinische Zeichen einer zu diesem Zeitpunkt meist bereits fortgeschrittenen peritonealen Tumordissemination. Hierbei kann die Zytologie des Punktes wichtige Hinweise erbringen. Ebenfalls können Darmstenosen auf eine Peritonealkarzinose hinweisen. Diese sind jedoch nicht pathognomonisch (Piso et al. 2011).

Das genaue Ausmaß der Peritonealkarzinose sowie die davon abhängige Möglichkeit eine komplette Tumorsektion erreichen zu können, sind nur intraoperativ genau abzuschätzen. Definitionsgemäß kann bei einem makroskopischen Tumorrest von weniger als 2,5 mm (González-Moreno et al. 2009) von einer kompletten Tumorsektion gesprochen werden. Da die vollständige Zytoreduktion ein bedeutender Prognosefaktor für das postoperative Überleben des Patienten ist, ist es entscheidend präoperativ so detailliert wie möglich die Ausdehnung des peritonealen Befalls, die Tumorentität und -

invasivität zu bestimmen (Piso et al. 2011, Elias et al. 2010). Die Standarduntersuchungen im Rahmen des diagnostischen Vorgehens dieser Studie sind im Methodenteil näher beschrieben (2.6.2).

In ausgewählten Fällen kann zusätzlich eine diagnostische Laparoskopie zur genaueren Beurteilung der intraperitonealen Tumordissemination oder histologischen Sicherung bei Verdacht auf Peritonealkarzinose sinnvoll sein (Yan et al. 2007b).

### 1.1.5 Therapie

Die Peritonealkarzinose stellt eine Diagnose dar, welche die durchschnittliche Überlebenszeit drastisch reduziert. Lange Zeit war kein kurativer Therapieansatz verfügbar und somit alle bisherige Therapieansätze ausschließlich palliativer Natur. So wurde und wird bis heute noch in vielen Fällen, je nach Tumorentität, mit einer systemischen Chemotherapie behandelt. Im Jahre 1989 wurde jedoch von Paul H. Sugarbaker ein neues Therapiekonzept vorgestellt (Sugarbaker et al. 1989). Die Peritonektomie, kombiniert mit einer zytoreduktiven Resektion (CRS, Tumordebulking) und der anschließenden Hyperthermen Intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) stellt den ersten kurativen Therapieansatz für diese Krankheit dar.

Auf diese Weise kam es zu einem regelrechten Paradigmenwechsel und die Peritonealkarzinose wurde immer weniger als diffuse Fernmetastasierung und somit Endstadium eingeordnet. Hingegen wird heute immer mehr von einer ersten Manifestation einer lokalen Metastase gesprochen. Diese kann jedoch auch, vergleichbar mit solitären Lebermetastasen, einen ersten Schritt in Richtung einer weiteren ferneren Metastasierung darstellen (Sugarbaker et al. 1998 und 1999a, Verwaal et al. 2003).

Jedoch hat sich dieses Verfahren bis zum heutigen Tag nur in Frankreich als Standardvorgehen in den Leitlinien etablieren können, sodass nach wie vor kein einheitliches Therapiekonzept existiert (Elias et al. 2010).

Eine detaillierte Beschreibung des Operationsverfahrens sowie der HIPEC-Behandlung befindet sich im Methodenteil (**Abschnitt 2.6**).

### 1.1.6 Komplikationen

Im Rahmen des oben beschriebenen Therapiekonzeptes können Komplikationen sowohl intra- als auch direkt postoperativ sowie im späteren postoperativen Verlauf auftre-

ten. Hierbei wird zwischen chirurgischen Komplikationen, wie z.B. Anastomoseninsuffizienz, Abszess, Sepsis, Blutung oder Wundheilungsstörung und Zytostatika assoziierten Komplikationen wie Neutropenie, Elektrolytverschiebung, Thrombozytopenie oder Transaminaseerhöhung unterschieden. Zusätzlich können Komplikationen wie postoperative Pankreatitis, (Sub-)Ileus, Thrombose und Lungenembolie auftreten, welche vergleichbar mit Komplikationen anderer großer abdomineller Eingriffe sind. Vor allem nach Peritonektomie des Zwerchfells werden Pleuraergüsse und Pneumonien häufig als Komplikation beschrieben (Glockzin et al. 2009). In einem systematischen Rückblick aus dem Jahr 2011 wird eine postoperative Morbidität von 21,5% (Zusammenschau von 8 unterschiedlichen Studien) und eine direkt mit dem Eingriff zusammenhängende Mortalität von 4,8% (Zusammenschau von 9 unterschiedlichen Studien) beschrieben. Die häufigsten Komplikationen in Verbindung mit dem Therapieverfahren stellten in diesen Studien Abszesse, Fistelbildungen und Anastomoseninsuffizienzen dar (Gill et al. 2011).

### **1.1.7 Prognose**

Die Prognose von Patienten mit diagnostizierter Peritonealkarzinose ist ohne eine schnelle und adäquate Therapie infaust. Abhängig vom Erkrankungsstadium und dem zu Grunde liegenden Primarius kann die Überlebenszeit stark variieren. In der prospektiven multizentrischen EVOCAPE I-Studie (Sadeghi et al. 2000) betrug das mediane Überleben bei kolorektalem Karzinom (n=118) 5,2 Monate und 3,1 Monate beim Magenkarzinom (n=125). Insgesamt ergibt sich eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von circa 6 Monaten nach Diagnosestellung (Chu et al. 1989, Jayne et al. 2002).

Auch für das maligne peritoneale Mesotheliom wurde bis zum Jahre 2000 eine Überlebenszeit von unter einem Jahr publiziert (Markman et al. 1992). In einer nicht-randomisierten Studie von Jänne et al. 2005 konnten mittlere Überlebenszeiten von 9 bis 13 Monaten beschrieben werden, abhängig davon ob die systemische Chemotherapie in Kombination mit Cisplatin oder mit Pemetrexed alleine durchgeführt wurde.

Mit der Einführung des multimodalen Therapiekonzeptes durch Paul H. Sugarbaker 1989 konnte sowohl die allgemeine, wie auch die tumorfreie Überlebenszeit signifikant verlängert werden (Gill et al. 2011, Yang et al. 2011, Verwaal et al. 2003, Elias et al. 2001). In aktuellen Studien wird mit diesem Vorgehen eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 40 bis 45% beschrieben. Hierbei ist prognostisch das Erreichen eines CCR-

(Completeness of Cytoreduction) Scores von 0 bis 1 (CCR-Score siehe **Abschnitt 2.6.3**) der am meisten ausschlaggebende Faktor (Verwaal et al. 2008, Elias et al. 2010, Sugarbaker et al. 2012).

In einer aktuellen Arbeit zum Pseudomyxoma peritonei (PMP) konnten in einer retrospektiven multizentrischen Studie (16 Zentren weltweit) 10- und 15-Jahres-Überlebensraten von 63% und 59% unter diesem Therapiekonzept publiziert werden (Chua et al. 2012).

In einer großen multizentrischen Studie konnte auch für das maligne peritoneale Mesotheliom eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit beschrieben werden. Bei den 401 therapierten Patienten mit einem mittleren Peritonealkarzinose-Index (PCI) von 20 lag die mittlere Überlebenszeit bei 53 (1-235) Monaten. Die 3- und 5-JÜR wurde mit 60% und 47% angegeben (Yan et al. 2009).

## **1.2 Lebensqualität**

Das oben beschriebene multimodale Therapiekonzept mit kurativem Behandlungsansatz der Peritonealkarzinose lässt erkennen, dass die Lebensqualität der Patienten hierunter im postoperativen Verlauf deutlich eingeschränkt sein kann. Im Folgenden soll der Begriff der Lebensqualität definiert, Messinstrumente vorgestellt und im speziellen die Lebensqualität in der Onkologie beschrieben werden.

### **1.2.1 Begriffsbestimmung der Lebensqualität**

Laut WHO (World Health Organisation) wird unter dem Begriff der Lebensqualität (LQ) das physische, psychische und soziale Wohlbefinden eines Individuums verstanden (WHO 1947). Gesundheit und Lebensqualität sind dementsprechend nicht nur durch die alleinige Abwesenheit von Krankheit definiert.

Generell betrachtet ist die Lebensqualität ein subjektives psychologisches Konstrukt, welches nicht objektiv beurteilbar ist. Der Gesundheitszustand kann nur von dem Individuum selbst folgerichtig eingeschätzt werden. Die LQ setzt sich dabei aus den individuellen Erfahrungen einer Person, sowie den Wünschen, Zielen und Erwartungen zusammen. Auch Aspekte wie Bildung, Freiheit, Politik, Religion, Kultur, Wohlstand etc. spielen bei der Beurteilung der allgemeinen Lebensqualität eine Rolle.

Aus soziologischer Sichtweise werden vor allem materielle und spirituelle Dimensionen der Lebensqualität betrachtet. In der Medizin hingegen umfasst der Begriff der LQ vornehmlich gesundheitsbezogene Qualitäten, daher wird von einer sogenannten „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ („Health Related Quality of Life“/HQL) gesprochen. Die Sinnhaftigkeit dieser Bezeichnung wird zusätzlich durch die Tatsache verdeutlicht, dass LQ für eine kranke Person grundsätzlich etwas anderes bedeutet als für jemanden der gesund ist (Bengel et al. 2003).

Um ein wissenschaftliches Arbeiten mit dieser Thematik zu ermöglichen ist es notwendig präzise zu definieren welche Messdaten genau erhoben werden sollen (Augustin et al. 2000). Nach Bullinger müssen für die Beantwortung wissenschaftlicher Fragen diesbezüglich mindestens die folgende Dimensionen der LQ erfasst werden (Bullinger 1993):

- Körperliche Verfassung
- Psychisches Wohlbefinden
- Soziale Beziehungen
- Funktionsfähigkeit im Alltag

Eine weitere wissenschaftliche Aufgliederung der LQ in die verschiedenen zu messenden Dimensionen nach Küchler ist in **Tabelle 1.4** ersichtlich. Diese fünf Dimensionen werden interindividuell höchst unterschiedlich bewertet (Küchler 2003).

| <b>Dimensionen</b>     | <b>Faktoren</b>  | <b>Beispiele</b>  |
|------------------------|--|---|
| <b>Somatische</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Funktioneller Status</li> <li>- Allg. physische Beschwerden</li> <li>- Diagnosespezifische Symptome</li> <li>- Therapiebedingte Symptome</li> <li>- Schmerzen</li> <li>- Geistige Leistungsfähigkeit</li> <li>- Sexualität</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Karnofsky-Index</li> <li>- Leistungsknick</li> <li>- Müdigkeit</li> <li>- Übelkeit/Erbrechen</li> <li>- Diarrhoe</li> <li>- Obstipation</li> <li>- NW der Medikamente</li> </ul>       |
| <b>Psychische</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verhaltensmuster</li> <li>- Wahrnehmungsmuster</li> <li>- Emotionales Erleben</li> <li>- Kognitive Fähigkeiten</li> <li>- Motivation</li> <li>- Kommunikative Kompetenz</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anpassungsmöglichkeiten („Coping“)</li> <li>- Verzerrung der Realität</li> <li>- Wut, Trauer, Angst</li> <li>- Wille zur Heilung</li> <li>- sich ändern verständlich machen</li> </ul> |
| <b>Interpersonelle</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erlebte Qualität von Beziehungen</li> <li>- Fähigkeit Beziehungen herzustellen</li> <li>- Erlebte Beziehungsstruktur</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beziehung zu Ehepartnern, Kindern, Freunden</li> <li>- Erlernte Beziehungsmuster</li> <li>- Beziehung zu Ärzten und Pflege-</li> </ul>   |

|                               |   |  |
|-------------------------------|---|--|
|                               | - Vorhandensein sozialer Kontakte   | gepersonal   |
| <b>Sozio-<br/>ökonomische</b> | - Arbeit und Leistung<br>- Finanzielle Situation<br>- Umwelt<br>- Wohnverhältnisse<br>- Freizeitmöglichkeiten | - Rehabilitationsfähigkeit<br>- Schulden, Existenzängste<br>- Ökologischer Lebensraum<br>- Häusliches Wohlbefinden<br>- Interessen, Hobbies        |
| <b>Spirituelle</b>            | - Religiöse Einstellung<br>- Lebenssinn<br>- Umweltbewusstsein<br>- Wertvorstellung                           | - Frage nach dem Lebenssinn nach der Diagnosestellung<br>- Neue Definition von Werten und Normen durch die Krankheit<br>- Persönliche Lebensbilanz |

**Tabelle 1.4:** Determinanten der Bewertung von Lebensqualität nach Küchler 2003.

### 1.2.2 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Karnofsky et al. führten als Erste subjektive Parameter in die LQ-Forschung in der Onkologie ein (Karnofsky et al. 1948). Zuvor wurden ausschließlich objektive vom behandelnden Arzt zu beurteilende Parameter über den Gesundheitszustand des Patienten erfasst, wie z.B. die Jahre der Remissionsfreiheit, Ausmaße der Nebenwirkungen etc.. Mit Hilfe des Karnofsky-Index, der einen Aktivitätsindex darstellt, wurden zusätzliche Messgrößen wie z.B. Allgemeinzustand und notwendige Hilfe im Alltag (aufgrund des Ausmaßes der Krankheit) erfasst. Dieser kann von dem Patienten selbst sowie auch von dem behandelnden Arzt ausgefüllt werden und ist bis heute in der Onkologie gebräuchlich. Auch der etwas kürzer gefasste ECOG-Index (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status), welcher dem Karnofsky-Index ähnelt, findet heute im klinischen Alltag breitflächige Verwendung (Oken et al. 1982). **Tabelle 1.5** zeigt eine Übersicht des Karnofsky- sowie des ECOG-Indexes.

| Prozent | ECOG | Gesundheitszustand  |
|---------|------|---|
| 100     | 0    | Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit                    |
| 90      | 0    | Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.          |
| 80      | 1    | Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.    |
| 70      | 1    | Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich     |
| 60      | 2    | Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen. |
| 50      | 2    | Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.  |
| 40      | 3    | Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.                          |
| 30      | 3    | Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.                    |
| 20      | 4    | Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.       |
| 10      | 4    | Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.                    |
| 0       | 5    | Tod.  |

**Tabelle 1.5:** Karnofsky-Index (*Karnofsky performance status scale*) nach Karnofsky et al. 1948 und ECOG-Index (Oken et al. 1982).

Im Laufe der Jahre wurde immer häufiger festgestellt, dass das subjektive Empfinden des Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität nur geringfügig mit der objektiven Beurteilung des Arztes übereinstimmte (Pukrop 1997, Kramm 2003). Dies führte zu einem Wechsel von der Fremd- zur Selbstbeurteilung bezüglich des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität von Patienten. Das Ziel war die gesundheitsbezogene LQ standardisiert und reliabel zu erfassen um damit Therapien und Krankheitsverläufe auch aus Sicht der Patienten bewerten zu können (Augustin et al. 2000, Pöllmann et al. 2005).

Die objektive Messung und Darstellung der HQL ist jedoch nicht einfach, da es sich hierbei um sogenannte „weiche/subjektive“ Daten handelt. Die Erhebung von „harten/objektiven“ Daten wie z.B. die 5-JÜR oder das Auftreten von postoperativen

---

Komplikationen ist wesentlich einfacher zu bestimmen, auszuwerten und darzustellen (Frost et al. 2002).

Ein sehr gebräuchliches Messinstrument der Selbstbeurteilung stellt die Visuelle Analogskala (VAS) dar. Anhand dieser wird vom Patienten selbst der Grad des Schmerzes von 1 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkster Schmerz) klassifiziert. Diese Skala findet heutzutage vor allem in der Schmerztherapie Verwendung. Zuerst wurde sie 1976 im Zusammenhang mit der Beurteilung des Behandlungsverlaufes bei Brustkrebspatientinnen im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt (Priestmann et al. 1978). Priestmann et al. führten somit im Rahmen dieser Studie die erste Form der VAS, die LASA - Skalen (Linear analog self assessment scales) ein.

Es folgte die Entwicklung von zahlreichen weiteren Messinstrumenten zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. So wurde unter anderem 1984 durch Schipper et al. der FLIC (Functional Living Index Cancer) und 1993 der FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) von Cella et al. eingeführt (Schipper et al. 1984, Cella et al. 1993). Der in dieser Studie verwendete EORTC-QLQ-C30-Fragebogen wurde durch die 1980 gegründete „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ entwickelt und 1993 durch Aaronson et al. an 537 Lungenkrebspatienten geprüft. Der QLQ-C30 („Quality of Life Questionnaire“) bildet das Kernstück der Fragebögen der EORTC zur Beurteilung der Lebensqualität. Dementsprechend steht das „C“ für „core“ und die 30 für die Anzahl der zu beantwortenden Fragen.

Ein besonderes Merkmal dieses Fragebogens ist die Entwicklung von weiteren diagnosespezifischen Modulen. So existieren z.B. spezifische Module für Brust-, Eierstock-, Lungen- und Prostatakrebs sowie für die Patientenzufriedenheit (EORTC IN-PATSAT32) und eine Kurzform für palliativ behandelte Patienten (QLQ-PAL\_C15). Mit der Entwicklung weiterer Module wurde bereits begonnen. Die Bezeichnung der einzelnen Module ergibt sich aus wenigen Buchstaben zur Abkürzung der jeweiligen Krankheit und einer Ziffer, welche die Anzahl der zusätzlich zu beantwortenden Fragen angibt. Somit steht z.B. der QLQ-BR23 für „Breast-Cancer“ und 23 zu beantwortende Fragen, wobei die Nummerierung immer bei 31 beginnt und dementsprechend auf dem QLQ-C30 aufbaut.

Im Jahre 2001 waren z.B. über 2200 Studien offiziell registriert, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30-

---

Fragebogens ermittelten (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd Edition 2001, Fayers et al 2001). Eine detaillierte Beschreibung des verwendeten Fragebogens findet sich unter **Abschnitt 2.5**.

Alle derzeit gebräuchlichen Messinstrumente haben den Anspruch gemein, die krankheitsassoziierte Lebensqualität der Patienten in ihrer Mehrdimensionalität genau zu erfassen und darzustellen. Hierbei genügen sie den psychometrischen Gütekriterien, was soviel bedeutet wie, dass sie hinsichtlich ihrer Validität, Reliabilität und Sensitivität mit Hilfe der psychologischen Testtheorie geprüft wurden. Auch die Anwenderfreundlichkeit der Messinstrumente und die hiervon abhängige Compliance der Patienten wird untersucht.

### **1.2.3 Lebensqualität in der Onkologie**

Der Begriff der Lebensqualität tauchte zum ersten Mal 1975 im Zusammenhang mit der medizinisch-onkologischen Forschung auf (Aaronson 1990). Bis zu diesem Zeitpunkt wurde dieser Bestandteil der Medizin sehr vernachlässigt, da den Krebserkrankungen ein psychosozialer Aspekt noch nicht zugeordnet wurde. Dies verdeutlicht auch die Tatsache, dass bis 1975 nur 53 Publikationen zu diesem Thema bei der PubMed-Recherche zu finden sind. Innerhalb der letzten 15 Jahre hat die Lebensqualitätsforschung allerdings deutlich an Bedeutung gewonnen (Augustin et al. 2000, Pöllmann et al. 2005). So finden sich bis zum Jahre 2012 insgesamt 32.048 Publikationen bei der Literaturrecherche mit Eingabe des Suchbefehls „quality of life [Titel]“ bei PubMed. In Kombination mit dem Suchbegriff „Cancer“ erscheinen 7381 und in Verbindung mit „Surgery“ 7645 Veröffentlichungen bis 2012.

Eine Studie aus dem Jahre 1998 belegt zusätzlich die stetig ansteigende Anzahl an Publikationen zu diesem Thema: Aus der Gesamtheit der medizinischen klinischen Studien, welche von 1980-1997 durchgeführt wurden, ist der Anteil von Studien in denen die Lebensqualität untersucht wurde von 0,6% auf 4,2% gestiegen. Hinsichtlich der onkologischen Studien konnte eine Zunahme von 1,5% auf 8,2% verzeichnet werden (Sanders et al. 1998).

Die onkologische Forschung hat in den letzten Jahren große Fortschritte hinsichtlich der Überlebens- und Remissionszeiten sowie der Verminderung von Nebenwirkungen erzielt. Mit diesen Fortschritten hat auch die Lebensqualitätsforschung immer mehr Interesse erlangt, da hierdurch die Anzahl von chronisch kranken Patienten deutliche zuge-

nommen hat. Diese Patienten müssen lernen mit der Krebserkrankung und ihren physischen und psychosozialen Folgen zu leben (Kamangar et al. 2006). Aus dieser Entwicklung wird ersichtlich, dass nun auch die Qualität der Überlebenszeit in den Focus rückt und gemessen und dargestellt werden soll. Vor allem für die Patienten selbst zählt nicht nur das allgemeine quantitative Überleben, sondern auch die Qualität der dazu gewonnenen Zeit. Somit hat die Lebensqualität immer mehr Einfluss bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie. Insbesondere bei den 40-45% der Krebspatienten, die langfristig überleben oder geheilt werden können ist die Lebensqualität von größter Bedeutung (Wirsching 1990, Beutel 1988).

In der Onkologie haben sich für die Erhebung der Lebensqualität folgende Messinstrumente in den letzten Jahren durchgesetzt ( McQuellon et al. 2008):

- „Quality of Life Questionnaire“ (EORTC-QLQ-C30 Fragebogen) von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Aaronson et al. 1993)
- „Functional Assessment of Cancer Therapy“ – Fragebogen (FACT) (Cella et al. 1993)
- „Functional Living Index – Cancer“ (FLIC) (Schipper et al. 1984)
- Short Form 36 (SF-36) (Tarlov et al. 1989)

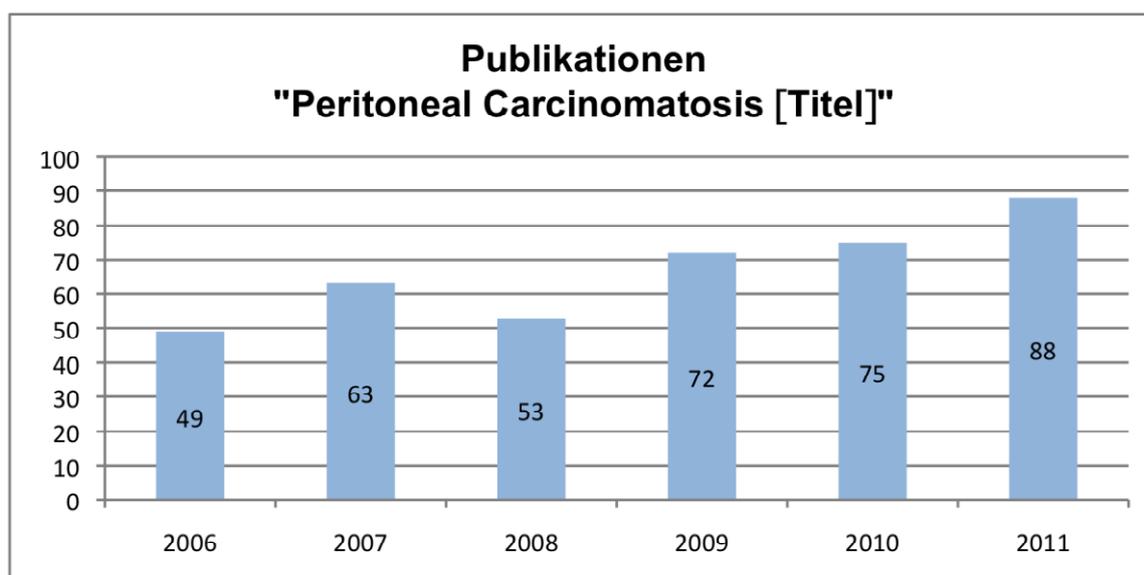
Diese Messinstrumente werden in der medizinisch-onkologischen Forschung genutzt um z.B. wie in dem vorliegenden Fall neue Therapiekonzepte aus einem zusätzlichen Blickwinkel (dem des Patienten) beurteilen zu können. Ausgehend von der aktuellen Literatur schätzen sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Patienten es genauer über die HQL Bescheid zu wissen (Sloan et al. 2006).

Im Rahmen der vorliegenden Studie soll ergründet werden, ob neben der signifikant längeren Überlebenszeit der PC-Patienten auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität dem Risiko und den Folgen des Therapiekonzeptes angemessen ist.

### 1.3 Aktueller Stand der Wissenschaft

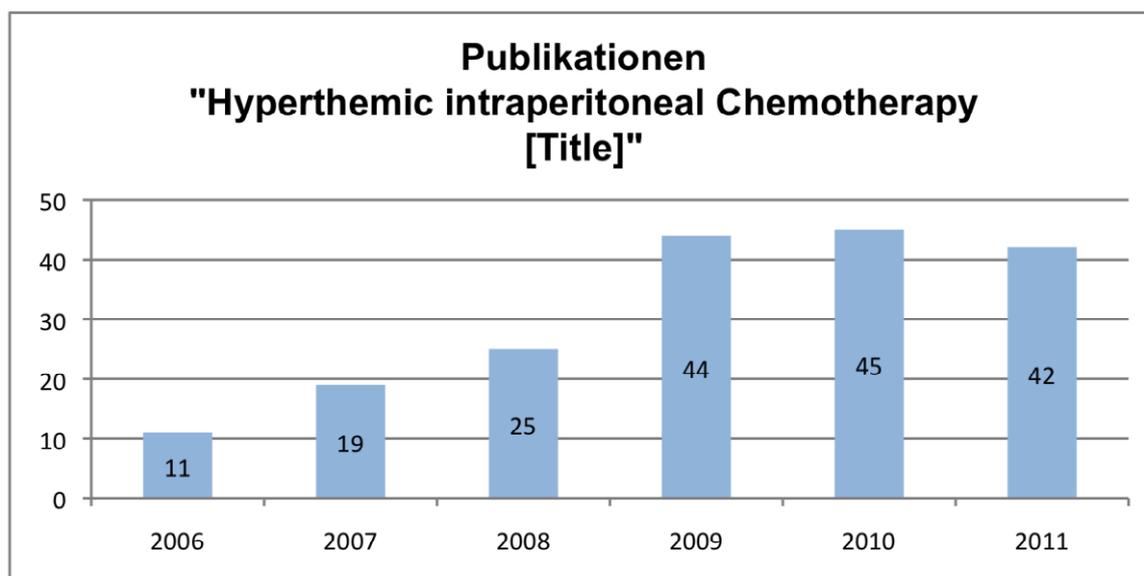
Seit der Einführung des multimodalen Therapiekonzeptes von Paul H. Sugarbaker 1989 wird die Peritonealkarzinose zum ersten mal in kurativer Absicht behandelt. Das neue Therapieregime hat sich seitdem in vielen Studien hinsichtlich einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit als sehr wirksam herausgestellt (Verwaal et al. 2003, Yan et al. 2009, Yang et al. 2009, Gill et al. 2011, Yang et al. 2011). Allerdings konnte sich bis heute nur in Frankreich das Konzept als Standardvorgehen in den Leitlinien etablieren (Elias et al. 2010). An dieser Stelle werden vor allem die erhöhte Morbidität und Mortalität sowie die massive Reduktion der Lebensqualität, welche mit der Therapie in Verbindung stehen diskutiert (Shen et al. 2004, McQuellon et al. 2008). In Deutschland wird das Therapiekonzept aktuell in immer mehr spezialisierten Zentren bei hoch selektierten Patienten angewandt.

Das steigende Interesse an dieser Thematik spiegelt der Verlauf der stetig zunehmenden Anzahl an Publikationen wider. **Abbildung 1.3** stellt die jeweilige Anzahl an Veröffentlichungen in den letzten Jahren dar, welche bei der Pubmed-Recherche unter dem Suchbegriff „Peritoneal Carcinomatosis [Titel]“ angezeigt werden. Insgesamt erscheinen bis heute (Dezember 2012) 789 Veröffentlichungen bei der Suche.



**Abbildung 1.3:** Anzahl der Publikationen bei Pubmed-Recherche in den jeweiligen Jahren bis 2011 unter dem Suchbegriff „Peritoneal Carcinomatosis [Titel]“

In **Abbildung 1.4** wird die Anzahl der Veröffentlichungen, welche bei Eingabe des Suchbegriffes „Hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy [Titel]“ bei Pubmed in den jeweiligen Jahren erscheinen, ersichtlich. Insgesamt sind bis heute (Dezember 2012) 242 Veröffentlichungen bei der Pubmed-Recherche zu finden.



**Abbildung 1.4:** Anzahl der Publikationen bei Pubmed-Recherche in den jeweiligen Jahren bis 2011 unter dem Suchbegriff "Hyperthermic intraperitoneal Carcinomatosis [Titel]"

Eine ähnliche Entwicklung hat auch die Menge an Publikationen hinsichtlich der Lebensqualität in der medizinischen Forschung gemacht. Wie bereits unter **Abschnitt 1.2.3** beschrieben ist auch hier ein exponentielles Wachstum bezüglich der Anzahl der Publikationen über die letzten Jahre zu verzeichnen.

Eine Übersicht über die aktuellen Publikationen zur HQL von Patienten mit Peritonealkarzinose bietet **Tabelle 4.1** unter **Abschnitt 4.1**.

## 1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Dissertation

Zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Messung und Darstellung der Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HQL) von Patienten mit Peritonealkarzinose nach Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes.

Die HQL soll, beginnend beim präoperativ erhobenen Ausgangswert, im zeitlichen Verlauf dargestellt werden. Hierbei sollen die Werte zusätzlich mit denen einer deutschen Normalbevölkerung verglichen und etwaige Unterschiede aufgezeigt werden. Abschließend soll eine Überlebenszeitanalyse des vorliegenden Patientenkollektivs mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und dargestellt werden.

Somit ergibt sich für die vorliegende Arbeit folgende zentrale Fragestellung:

*Ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HQL) der Patienten, nach Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes, dem Nutzen und Risiko des Selbigen angemessen?*

1. Hypothese: *Ja, die HQL der Patienten ist dem Nutzen und Risiko des Therapiekonzeptes angemessen.*
2. Hypothese: *Direkt postoperativ sinkt die HQL der Patienten ab, um daraufhin im zeitlichen Verlauf wieder linear bis zum Erreichen des Ausgangswertes anzusteigen.*

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei dem vorliegenden Kollektiv von 90 Studienteilnehmern handelt es sich um eine prospektive, unizentrische, nicht-randomisierte Kohortenstudie zur Lebensqualität bei Patienten mit der Diagnose und Therapie einer Peritonealkarzinose. Das Patientengut stammt aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Das Universitätsklinikum verfügt über ein etabliertes Programm für das standardisierte Vorgehen und interdisziplinäre Management bei Peritonealkarzinose.

Es wurden konsekutiv alle Patienten in die Studie integriert, welche in dem Zeitraum von Februar 2005 bis Juli 2010 mit der gesicherten Diagnose der Peritonealkarzinose in der Klinik stationär waren und vollständig nach vorgegebenem Therapiekonzept behandelt wurden.

Vor Aufnahme in die Studie wurden die Patienten dem zuständigen Chirurgen vorgestellt und der gesamte Krankheitsfall im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen. Hier wurde die Indikationsstellung für das beschriebene multimodale Therapiekonzept gestellt und darauf folgend den Patienten in aller Ausführlichkeit erklärt. Jedem Patienten wurde in diesem Rahmen die Teilnahme an der Studie angeboten und sowohl schriftlich als auch mündlich über die Ziele und Durchführung aufgeklärt. Im Falle einer Zustimmung wurde diese mit Hilfe einer schriftlichen Einverständniserklärung dokumentiert.

Ziel der Studie ist die Messung und Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HQL) der Patienten im zeitlichen Verlauf. Zudem sollen die Ergebnisse mit Referenzdaten einer deutschen Normalbevölkerung verglichen werden um abschließend eine Aussage treffen zu können, ob die HQL dem Nutzen und Risiko des multimodalen Therapiekonzeptes angemessen ist.

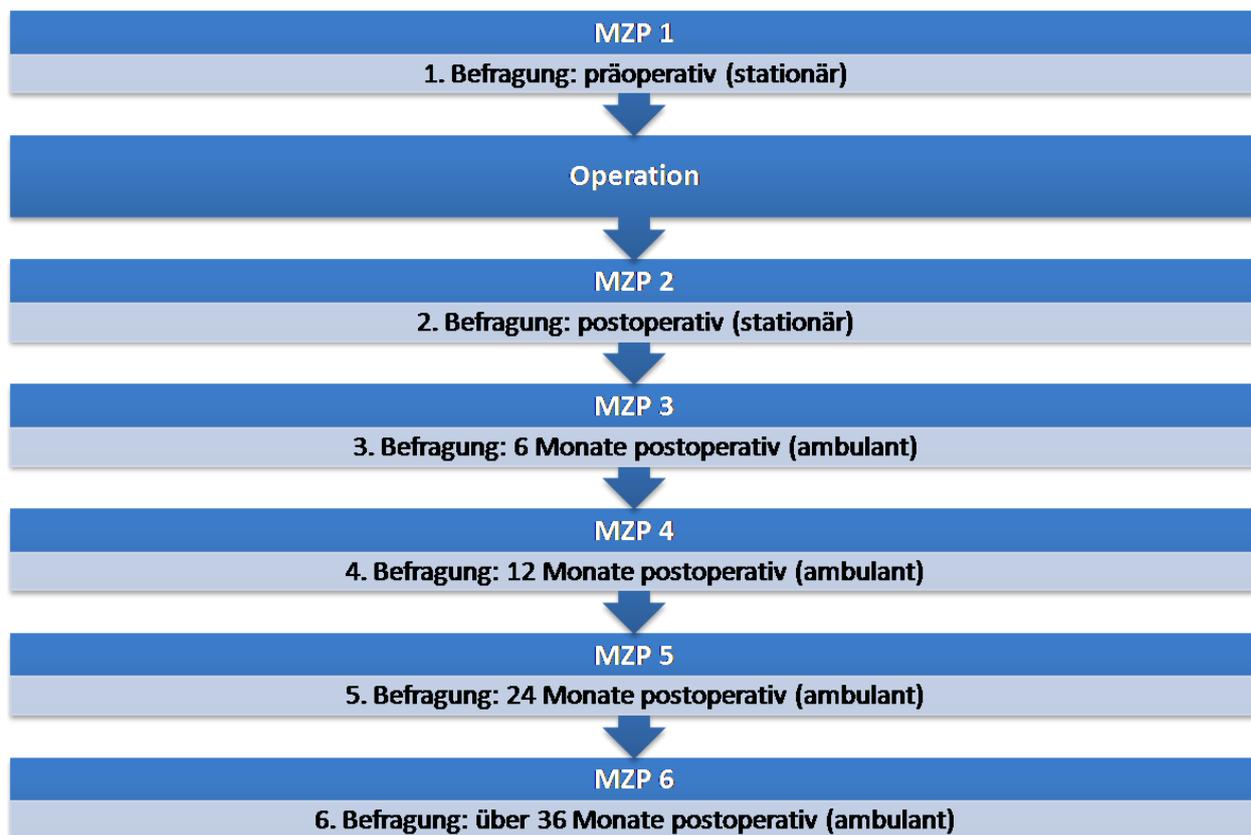
Die Studie wurde nach den Prinzipien der „Declaration of Helsinki“ (WMA Declaration of Helsinki, 2008) durchgeführt.

## 2.2 Datendokumentation/ –Erhebung

Zur Datendokumentation wurde eine umfassende Datenbank mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS ® Version 18.0 (Statistical Package for Social Sciences, © Copyright IBM Corporation 2010, Somers, NY) erstellt.

Im Rahmen der klinischen Studie wurden die Patienten prä- und postoperativ mittels eines standardisierten, validierten und international gebräuchlichen Fragebogens zu ihrer Lebensqualität befragt und bewertet. Hierfür wurde die deutsche Version des „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30“ (EORTC QLQ-C30, Version 3) benutzt (Aaronson et al. 1993). Um eine korrekte Bearbeitung des Fragebogens zu gewährleisten wurden die Patienten von den zuständigen Ärzten hierbei instruiert. In der Regel wurde dem Patienten 1-3 Tage präoperativ die einzelnen Elemente des Fragebogens von einem hierfür geschulten Arzt erklärt. Bei Bedarf konnte hierbei zusätzlich ein Psycho-Onkologe konsultiert werden.

Postoperativ wurden die Patienten innerhalb des ersten Monats und weiterhin nach 6 und 12 Monaten, darauf folgend im Abstand von jeweils einem Jahr zu einem Nachsorgetermin in die chirurgische Ambulanz einbestellt. Hierbei wurde erneut der EORTC-QLQ-C30 (Abbildung 1) ausgefüllt und zusätzlich das eventuelle Vorliegen eines Rezidivs und/oder die Durchführung einer Chemotherapie erfragt und dokumentiert. Konnten Patienten aus unterschiedlichen Gründen nicht zu den vereinbarten Terminen erscheinen, so durfte in Anlehnung an das Studienprotokoll auch ein telefonisches Interview durchgeführt oder der Fragebogen per Post zurückgeschickt werden. Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Befragung im Rahmen dieser Studie zeigt **Abbildung 2.1**.



**Abbildung 2.1:** Zeitlicher Ablauf der Befragung (MZP: Messzeitpunkt).

## **2.3 Datenschutz**

Zu jedem Zeitpunkt der Studie wurden die ärztliche Schweigepflicht und der vertrauliche Umgang mit allen Daten beachtet und eingehalten. Demnach wurden alle Daten in pseudonymisierter Form erhoben und bearbeitet. Die frankierten Rückumschläge wurden ohne Angabe des Absenders an die Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité Campus Mitte in Berlin zurückgesandt und anhand von einer zuvor zugewiesenen Patientennummer identifiziert und in die Datenbank eingefügt. Die Patientenentblindungsliste zur Entschlüsselung des Zahlencodes lagert verschlossen in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie.

Aufgrund der Tatsache, dass keine Anonymisierung im Sinne des Bundesdatenschutzgesetzes vorliegt, bei welcher zu gegebenen Anlass nur unter größtem Aufwand die Reidentifizierung der Daten möglich wäre, kann jeder Studienteilnehmer zu jedem Zeitpunkt seine Daten aus der Datenbank löschen lassen.

Die Datenbank mit allen erhobenen Daten wurden ausschließlich an einem Computer verwaltet und bearbeitet, welcher von dem internen Kliniknetzwerk abgekoppelt war. Einen autorisierten Zugang zu diesem Computer und zur Datenbank hatten ausschließlich Mitarbeiter/innen der Studie.

Die Auflagen des Datenschutzgesetzes wurden beachtet.

## 2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Rekrutiert wurden nur Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose der Peritonealkarzinose oder mit dem hochgradigen Verdacht auf eine Peritonealkarzinose, welche daraufhin intraoperativ bestätigt wurde.

Grundvoraussetzung für die Aufnahme war die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Erhebung, Sammlung und Auswertung persönlicher Daten. Zusätzlich wurde eine ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache für die schriftliche Beantwortung der Fragebögen vorausgesetzt.

Neben den oben genannten Einschlusskriterien wurden folgende weitere Selektionskriterien für die Aufnahme in die Studie und Durchführung des Therapieplanes beschlossen:

- Ovarial-, Magen- oder Kolorektales-/Appendixkarzinom stellen den Primärtumor dar oder es entspricht einem Pseudomyxoma peritonei oder einem malignen peritonealem Mesotheliom
- Kein Hinweis auf extraperitoneale Metastasierung
- Karnofsky-Index über 75% oder WHO Score 1-2
- Alter des Patienten liegt zwischen 18 und 77 Jahren
- Keine Kontraindikationen für eine intraoperative oder adjuvante Chemotherapie

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Unklare extraabdominelle Raumforderung oder Malignität
- Unverträglichkeit auf die geplante intra- oder postoperative Chemotherapie
- ASA-Physical Status von IV
- Disseminierter Dünndarmbefall
- Mehr als 3 periphere, resektable Leberfiliae
- Vorliegen einer Leberzirrhose ab Grad B (Child-Pugh-Klassifikation)
- Vorliegen einer Niereninsuffizienz ab Stadium 3

- Patienten welche ausschließlich eine explorative Laparotomie ohne multiviszzerale Resektion oder HIPEC erhielten oder ohne einen der beiden genannten Schritte

Die von der Studie ausgeschlossenen Patienten wurden ausführlich über alternative Therapieverfahren aufgeklärt. Je nach Tumorentität, Verträglichkeit und Wunsch wurde die aktuelle Standardtherapie angewandt und eine palliative systemische Chemotherapie durchgeführt.

## 2.5 Messinstrumente

### 2.5.1 Fragebogen: EORTC- QLQ-C30 (Version 3.0)

Der Fragebogen EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0) wurde verwendet um die Auswirkungen des angewandten operativen Verfahrens für die Patienten in Bezug auf die verschiedenen Bereiche der Lebensqualität zu untersuchen. Bei diesem Fragebogen handelt es sich um eine Weiterentwicklung des 1993 veröffentlichten EORTC-QLQ-C36.

Von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurde der QLQ-C30 speziell für die Bestimmung der Lebensqualität bei Tumorkranken entwickelt und umfasst 30 Fragen. Diese sind vom Patienten selbstständig auszufüllen, was durchschnittlich 10-15 Minuten Zeit in Anspruch nimmt. Die Patienten der vorliegenden Studie haben ausschließlich die deutsche Version des Fragebogens erhalten.

Die 30 Fragen sind in drei sogenannte Skalen („scales“) aufgeteilt. Frage 29 und 30 beziehen sich auf die „Skala zur allgemeinen Lebensqualitätseinschätzung“ oder dem „globalen Gesundheitszustand/-Lebensqualität“. Diese beiden Fragen betreffend hat der Patient insgesamt 7 Antwortmöglichkeiten von „sehr schlecht“ (1) bis „ausgezeichnet“ (7). Ein hoher Zahlenwert repräsentiert hierbei ein hohes Level an Lebensqualität, ein niedriger Zahlenwert eine geringe Lebensqualität.

Für Frage 1 bis 28 existieren 4 verschiedene Antwortmöglichkeiten von „überhaupt nicht“ (1) bis „sehr“ (4). Insgesamt 15 dieser Fragen beziehen sich auf die „Funktionale Skala“, welche wiederum in 5 Subskalen, wie z.B. physikalische Funktion, emotionale Funktion oder soziale Funktion aufgeteilt ist. Hierbei beschreibt ein hoher Zahlenwert eine gute Funktion und ein geringer Zahlenwert eine schlechte.

Die verbleibenden 13 Fragen ermitteln die Ausprägung der unterschiedlichen Merkmale der dritten Skala, der „Symptom Skala“. Diese Items beschreiben die für Tumorkranken typischen Symptome, wie z.B. Nausea, Diarrhoe oder Fatigue. Hohe Zahlenwerte sprechen bei diesen Items, anders als bei den zwei anderen Skalen, für eine starke Ausprägung der Symptome. Niedrige Zahlenwerte zeigen demzufolge eine geringe Ausprägung der Symptome an.

Eine Übersicht über den inhaltlichen Aufbau des Fragebogens mit seinen 3 Hauptskalen und insgesamt 15 Subskalen bietet die **Tabelle 2.1**.

| <b>EORTC QLQ- C30 Fragebogen Version 3.0</b> |                                |             |                         |                 |                             |
|--|--------------------------------|-------------|-------------------------|-----------------|-----------------------------|
| <b>Art der Skala</b>                         | <b>Beschreibung</b>            | <b>Abk.</b> | <b>Anzahl der Items</b> | <b>Item-Nr.</b> | <b>Antwortmöglichkeiten</b> |
| <b>Globaler Gesundheitszustand</b>           | Allgemeiner Gesundheitszustand | GLQ         | 2                       | 29, 30          | 6                           |
| <b>Funktionale Skala</b>                     | Physische Funktionsfähigkeit   | PF          | 5                       | 1-5             | 3                           |
|  | Rollenfunktionsfähigkeit       | RF          | 2                       | 6, 7            | 3                           |
|  | Emotionale Funktionsfähigkeit  | EF          | 4                       | 21-24           | 3                           |
|  | Kognitive Funktionsfähigkeit   | KF          | 2                       | 20, 25          | 3                           |
|  | Soziale Funktionsfähigkeit     | SF          | 2                       | 26, 27          | 3                           |
| <b>Symptomskala</b>                          | Fatigue                        | FA          | 3                       | 10, 12, 18      | 3                           |
|  | Übelkeit/Erbrechen             | NV          | 2                       | 14, 15          | 3                           |
|  | Schmerz                        | PA          | 2                       | 9, 19           | 3                           |
|  | Dyspnoe                        | DY          | 1                       | 8               | 3                           |
|  | Schlaflosigkeit                | SL          | 1                       | 11              | 3                           |
|  | Appetitlosigkeit               | AP          | 1                       | 13              | 3                           |
|  | Verstopfung                    | CO          | 1                       | 16              | 3                           |
|  | Diarrhoe                       | DI          | 1                       | 17              | 3                           |
|  | Finanzielle Schwierigkeiten    | FI          | 1                       | 28              | 3                           |

**Tabelle 2.1:** Aufbau des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Fragebogens.

### 2.5.1.1 Auswertung des Fragebogens

Für die Auswertung des Fragebogens wurde das EORTC QLQ- C30 Scoring Manual (Fayers et. al. 2001) sowie das Statistikprogramm SPSS Version 18.0 (© Copyright IBM Corporation 2010, Somers, NY) verwendet.

Entsprechend der Anweisungen des Scoring Manuals wurde zunächst für alle Skalen und Einzel-Items die Rohwertsumme („Raw-Score“ [RS]) mit nachfolgender Formel gebildet:

$$RS = \frac{I(1) + I(2) + \dots + I(n)}{n}$$

Mit Hilfe der erhaltenen Rohsummenwerte kann der jeweilige Skalenwert (S; 0-100) durch lineare Transformation errechnet werden. Die unterschiedlichen Formeln zur Berechnung der Skalenwerte der drei Hauptskalen lauten:

$$\text{Functional scales:} \quad S_F = \left(1 - \frac{RS - 1}{range}\right) \times 100,$$

$$\text{Symptom scales/ items:} \quad S_s = \left(\frac{RS - 1}{range}\right) \times 100,$$

$$\text{Global Health Status/ QoL:} \quad S = \left(\frac{RS - 1}{range}\right) \times 100.$$

Der „Range“ gibt die Differenz des maximal und minimal möglichen Rohsummenwertes an. Für die Funktionale-Skala und die Symptom-Skala bedeutet dies eine Spannweite der Antwortmöglichkeiten von 3, da beide Skalen Werte von 1 bis 4 annehmen können. Die Skala zur allgemeinen Lebensqualitätseinschätzung hat aufgrund ihrer Skalierung von 1 bis 7 eine Spannweite von 6. Der EORTC ist so konzipiert, dass alle Items innerhalb einer Skala die gleiche Spannweite von Antwortmöglichkeiten haben.

### 2.5.1.2 Referenzdaten Normalbevölkerung

Um einen Vergleich zwischen den von uns erhaltenen Werten für die Lebensqualität und Werten einer deutschen „Normalbevölkerung“ ziehen zu können, wurden die Ergebnisse aus der Studie von Schwarz und Hinz (Schwarz et al. 2001) hinzugezogen. Im Rahmen dieser Studie wurden im Jahre 1998 insgesamt 2028 zufällig ausgewählte

Deutsche mit Hilfe des EORTC QLQ- C30 zu ihrer Lebensqualität befragt. Hierbei wurden Personen unter 16 Jahre, sowie Personen die der deutschen Sprache nicht mächtig waren ausgeschlossen. **Tabelle 2.2** stellt eine Übersicht dieser Durchschnittswerte für eine deutsche Normalbevölkerung dar.

| Skala                              | Beschreibung | Männer |      | Frauen |      | Gesamt |      |
|------------------------------------|--------------|--------|------|--------|------|--------|------|
|                                    |              | MW     | SD   | MW     | SD   | MW     | SD   |
| <b>Globaler Gesundheitszustand</b> | GLQ          | 72,7   | 22,2 | 69,2   | 21,9 | 70,8   | 22,1 |
| <b>Funktionale Skala</b>           | PF           | 92,0   | 15,6 | 88,7   | 17,5 | 90,1   | 16,7 |
|                                    | RF           | 89,8   | 21,7 | 86,6   | 23,7 | 88,0   | 22,9 |
|                                    | EF           | 81,8   | 18,8 | 76,3   | 22,2 | 78,7   | 21,0 |
|                                    | KF           | 92,7   | 15,0 | 90,1   | 18,4 | 91,2   | 17,0 |
|                                    | SF           | 92,0   | 18,3 | 90,3   | 20,1 | 91,0   | 19,4 |
| <b>Symptomskala</b>                | FA           | 14,0   | 0,3  | 19,5   | 23,1 | 17,1   | 22,0 |
|                                    | NV           | 1,8    | 7,6  | 3,6    | 11,4 | 2,8    | 9,9  |
|                                    | PA           | 13,0   | 23,1 | 17,2   | 25,3 | 15,4   | 24,4 |
|                                    | DY           | 6,9    | 18,5 | 9,1    | 21,6 | 8,1    | 20,3 |
|                                    | SL           | 13,0   | 24,4 | 19,1   | 29,0 | 16,4   | 27,2 |
|                                    | AP           | 4,2    | 14,0 | 6,3    | 17,4 | 5,4    | 16,0 |
|                                    | CO           | 2,5    | 11,8 | 4,3    | 14,9 | 3,6    | 13,7 |
|                                    | DI           | 2,5    | 10,4 | 3,1    | 12,6 | 2,8    | 11,7 |
|                                    | FI           | 5,5    | 17,8 | 6,3    | 18,6 | 6,0    | 18,2 |

**Tabelle 2.2:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Skalenwerte einer deutschen „Normalbevölkerung“ nach Schwarz und Hinz et al. 2001.

### **2.5.2 Fehlende Daten**

Die hier gewählte Vorgehensweise beim Umgang mit fehlenden Werten wurde im „Scoring Manual“ des EORTC empfohlen (Fayers et al. 2001). Bei fehlenden Werten handelt es sich entweder um ein oder mehrere fehlende Items einer Skala oder um komplett fehlende Fragebögen. Für einzelne fehlende Items wurde folgende Methode empfohlen und angewendet:

Sind mindestens die Hälfte der Items einer Skala vom Patienten ausgefüllt worden kann davon ausgegangen werden, dass die restlichen fehlenden Items dem Durchschnittswert der beantworteten Items entsprechen. In dem Fall dass mehr als die Hälfte der Items innerhalb einer Skala fehlten, wurde zwischen den Skalen vom vorherigen und dem direkt nachfolgenden Messzeitpunkt linear interpoliert. Um statistische Unterschiede, die ausschließlich durch lineare Interpolation hervorgerufen wurden zu vermeiden, wurde beim Fehlen einer Skala zum MZP 1 diese den Werten der Skala zum MZP 2 gleichgesetzt.

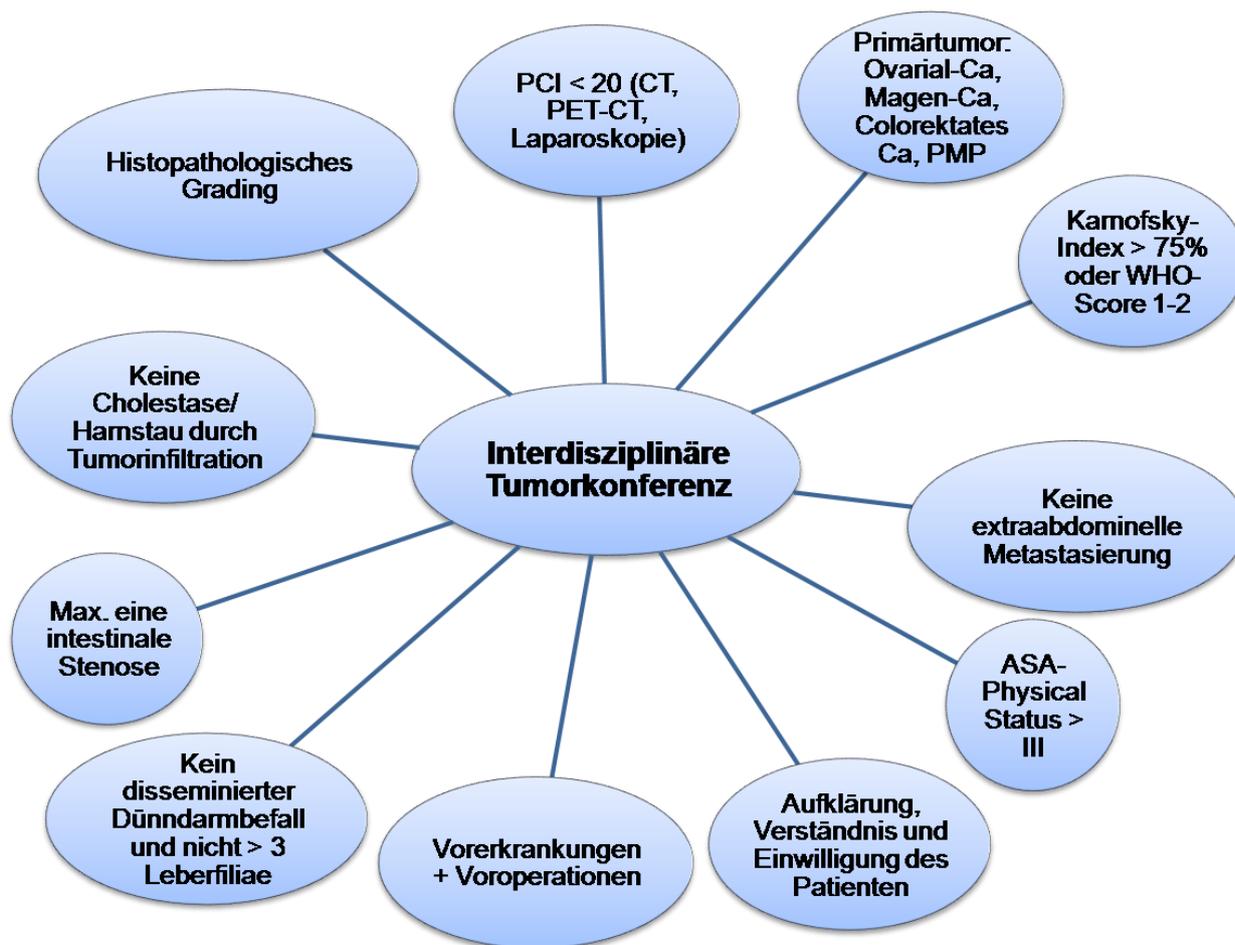
Bezüglich des Umgangs mit komplett fehlenden Fragebögen existiert keine Empfehlung im Scoring Manual des EORTC Fragebogens. In solchen Fällen wurde im Rahmen dieser Studie genauso vorgegangen wie bei fehlenden Items. Fehlende Fragebögen zwischen zwei MZPten wurden durch lineare Interpolation ersetzt. Fehlte ein Fragebogen zum MZP 1, so wurden die Werte mit denjenigen des zweiten MZPtes 2 gleichgesetzt um unerwünschten statistischen Unterschieden entgegenzuwirken. Fehlte der Fragebogen zum MZP 1 und MZP 2 oder existierte nur ein Fragebogen eines Patienten, so wurde dieser Fall ausgeschlossen.

## 2.6 Operationsverfahren

### 2.6.1 Indikation

Da sich die Peritonealkarzinose interindividuell keineswegs als uniform oder einheitlich darstellt und das hier angewandte multimodale Therapiekonzept hohe Risiken und Folgen mit sich bringt, ist eine strenge Indikationsstellung notwendig. Die gewissenhafte Selektion der Patienten, für welche dieses Verfahren die beste Therapieoption darstellt, hat daher einen sehr hohen Stellenwert (González-Moreno et al. 2009). Einen sehr großen Einfluss hinsichtlich der postoperativen Prognose und daher auch bei der Selektion der Patienten hat der CCR-Score (Completeness-of-Cytoreduction-Score siehe **Abschnitt 2.6.3**). Es gilt präoperativ möglichst gut einschätzen zu können ob intraoperativ ein CCR von 0 oder 1 erreicht werden kann. Erscheint eine komplette Tumorresektion (CCR-Score von 0/1) als realisierbar, kann somit von einer kurativen Intention der Operation gesprochen werden. Ausschlaggebende Indikationen und Kontraindikationen stimmen mit den Ein- bzw. Ausschlusskriterien dieser Studie überein.

Zentraler Punkt ist immer die Vorstellung des Falles innerhalb der interdisziplinären Tumorkonferenz und die starke Einbindung des Patienten bei der Entscheidungsfindung. Folgende Abbildung soll die verschiedenen Einflussfaktoren auf die interindividuelle Entscheidungsfindung verdeutlichen.



**Abbildung 2.2:** Kriterien der Indikationsstellung für das multimodale Therapiekonzept.

## 2.6.2 Diagnostik

Neben einer ausführlichen Anamnese (vor allem die Erfragung der Erstdiagnose, der bisherigen Therapieversuche sowie der Vorerkrankungen) und klinischen Untersuchung gehörten folgende diagnostische Maßnahmen zum Standardvorgehen in dieser Studie:

- CT Abdomen und Becken
- Röntgen Thorax
- EKG und LUFU
- Labor (BB, Diff.-BB, Elektrolyte, Leberwerte, BZ, Gerinnung, Tumormarker (CEA, CA19-9), Blutgruppe, Creatinin-Clearance)

In ausgewählten Fällen war die präoperative Durchführung folgender Zusatzuntersuchungen notwendig:

- PET CT, MRT
- Kontrastmittelsonographie
- CT Thorax
- Langzeit EKG, Echokardiographie, Belastungsergometrie
- Gastroskopie und/oder Koloskopie
- Lipase, Amylase, Gesamtprotein, Albumin, TSH, T3/4, CA15-3, CA72-4
- Diagnostische Laparoskopie

### **2.6.3 Durchführung/OP-Technik**

Das multimodale Therapiekonzept nach Paul H. Sugarbaker (Sugarbaker et al. 1989) beinhaltet zum einen die chirurgische Zytoreduktion (CRS) und zum anderen die Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). Der Gedanke dieses Konzeptes entspricht im ersten Schritt der Entfernung jeglicher makroskopisch sichtbaren Tumorknötchen des Peritoneums (im Rahmen der CRS) und darauf folgend im zweiten Schritt der Elimination nicht sichtbarer, mikroskopischer Tumorzellen um eine (theoretische) komplette Tumorfreiheit zu erreichen.

Die zwei Komponenten des Konzeptes (CRS und HIPEC) können ein- oder zweizeitig, also in zwei zeitlich von einander getrennten Sitzungen durchgeführt werden. Zusätzlich gibt es die Option die HIPEC mit verschlossenen oder eröffneten Abdomen durchzuführen.

In der vorliegenden Studie wurde das Patientengut von 2 Operateuren betreut, wovon jeweils einer das offene und einer das geschlossene Vorgehen bevorzugte. Die Patienten wurden nicht randomisiert, sondern je nach Operateur und dessen Erfahrungswert und bevorzugter Operationstechnik operiert. Abgesehen von diesem Unterschied in der Durchführung der HIPEC wurden die gleichen Operationstechniken angewandt.

Der beschriebene Eingriff wurde in Anlehnung an den gängigen Krankenhausstandard in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Hierbei erhielten alle Patienten einen thorakalen Epiduralkatheter. Zur Einleitung der Anästhesie wurden Propofol, Fentanyl und Cisatracuriumbesylat verwendet. Für die intraoperative Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde Propofol und bei Bedarf wiederholt Fentanyl und Cisatracuriumbenzylat appliziert. Direkt nach Einleitung sowie zwei Stunden darauf folgend wurde eine Antibioseprophy-

laxe mittels Cefotaxim und Metronidazol durchgeführt. Die intraoperative Analgesie wurde mit der kontinuierlichen Applikation von Ropivacain und Sulfentanyl über den Epiduralkatheter sichergestellt. Zur andauernden Überwachung der Vitalparameter wurde ein Standardmonitoring (EKG-Ableitung, Pulsoxymetrie, Kapnographie) mit Zentralvenösem Katheter und einem arteriellen Zugang verwendet. Zur Sicherstellung der kardiozirkulären Funktion wurde im Rahmen des erweiterten Monitorings das Prinzip der Thermodilution genutzt (PiCCO® „Pulskontur-Herzeitvolumen, Firma: Pulsion Medical Systems, München). Die PiCCO-Messung lässt Aussagen über das intrathorakale Blutvolumen, Herzeitvolumen, den systemischen Gefäßwiderstand und extravasales Lungenvolumen zu (Raue et al. 2009).

#### 2.6.3.1 Zytoreduktion

Für die chirurgische Zytoreduktion wurde eine vollständige mediane Laparotomie vom Xyphoid bis zur Symphyse durchgeführt. Hiernach schloss sich die Exploration des Abdomens sowie eine Reevaluation der Operabilität nach oben genannten Kriterien an. Dabei ist es an dieser Stelle zum ersten Mal möglich das exakte Ausmaß der Peritonealkarzinose zu beschreiben. Für die Beschreibung des intraabdominellen Krankheitsausmaßes wurde in dieser Studie der Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach Sugarbaker verwendet (Sugarbaker et al. 1995) (siehe **Abbildung 1.2** der Einleitung).

Grundlage der Zytoreduktion ist die parietale und viszerale Peritonektomie, welche 1995 von Sugarbaker beschrieben wurde. **Tabelle 2.3.** gibt die einzelnen Resektionen an, welche je nach Tumorbefall durchgeführt wurden. Bei der Entscheidungsfindung stellt die komplette Zytoreduktion immer das oberste Ziel dar. Bei Nichtbefall wurde organerhaltend operiert und in Hinblick auf die Lebensqualität zum Beispiel Gallenblase und Milz nicht routinemäßig mit entfernt. (Sugarbacker 1995).

| <b>Prozeduren im Rahmen der Peritonektomie</b> |  |
|--|--|
| 1.   | Große Omentektomie, Splenektomie                                     |
| 2.   | Parietale Peritonektomie des oberen linken Quadranten                |
| 3.   | Parietale Peritonektomie des rechten oberen Quadranten               |
| 4.   | Kleine Omentektomie, Stripping der Bursa Omentalis, Cholezystektomie |
| 5.   | Peritonektomie des Beckens, Resektion des Rektosigmoids              |
| 6.   | Antrektomie oder Gastrektomie  |

**Tabelle 2.3:** Resektionen im Rahmen der Peritonektomie nach Sugarbaker (1995).

Anschließend wurde der Eingriff, in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Tumorfalls, um zusätzliche Multiviszeralresektionen erweitert. In diesem Rahmen sind folgende Resektionen bei Bedarf durchgeführt worden:

- Hemi-/Kolektomie
- Zwerchfellteilresektion
- Resektion der Leberkapsel/-filiae
- Magenteilresektion oder Gastrektomie
- Dünndarmteilresektion
- Zystektomie
- Hysterektomie
- Ovarektomie

Der Erfolg der Zytoreduktion wurde in dieser Studie mit Hilfe des von Paul H. Sugarbaker beschriebenen „Completeness of Cytoreduction Score“ (CCR-Score) klassifiziert. Da intraoperativ ein Tumorrest von < 2,5 mm makroskopisch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, liegt nach Definition bei CCR-0/1 die komplette makroskopische Zytoreduktion vor (Sugarbaker et al. 1999b).

| <b>Completeness of Cytorreduction Score (CCR-Score)</b> |  |
|---|--|
| <b>CCR-0</b>  | Kein makroskopische sichtbarer Tumorrest |
| <b>CCR-1</b>  | Tumorrest von < 2,5 mm                   |
| <b>CCR-2</b>  | Tumorrest von 2,5 mm bis 2,5 cm          |
| <b>CCR-3</b>  | Tumorrest von > 2,5 cm                   |

**Tabelle 2.4:** Completeness of Cytorreduction Score zur Klassifizierung des Ausgangs der Zytoreduktion nach Paul H. Sugarbaker (Sugarbaker et al. 1999b).

Wurde intraoperativ die Entscheidung getroffen, dass eine komplette Tumorreduktion nicht möglich ist, wurden palliative operative Maßnahmen in Betracht gezogen und keine HIPEC durchgeführt. Diese dienen zur Vermeidung von möglichen tumorassoziierte Komplikationen wie z.B. Stenosen. In bestimmten Fällen wurde eine palliative Omentektomie durchgeführt und teilweise war die Anlage eines Anus praeter indiziert. Die häufigste Ursache für eine intraoperativ festgestellte palliative Situation war der disseminierte kleinknotige Dünndarbefall, welcher in der präoperativen Bildgebung nicht in dem vollen Ausmaß zu erkennen war.

#### 2.6.3.2 Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

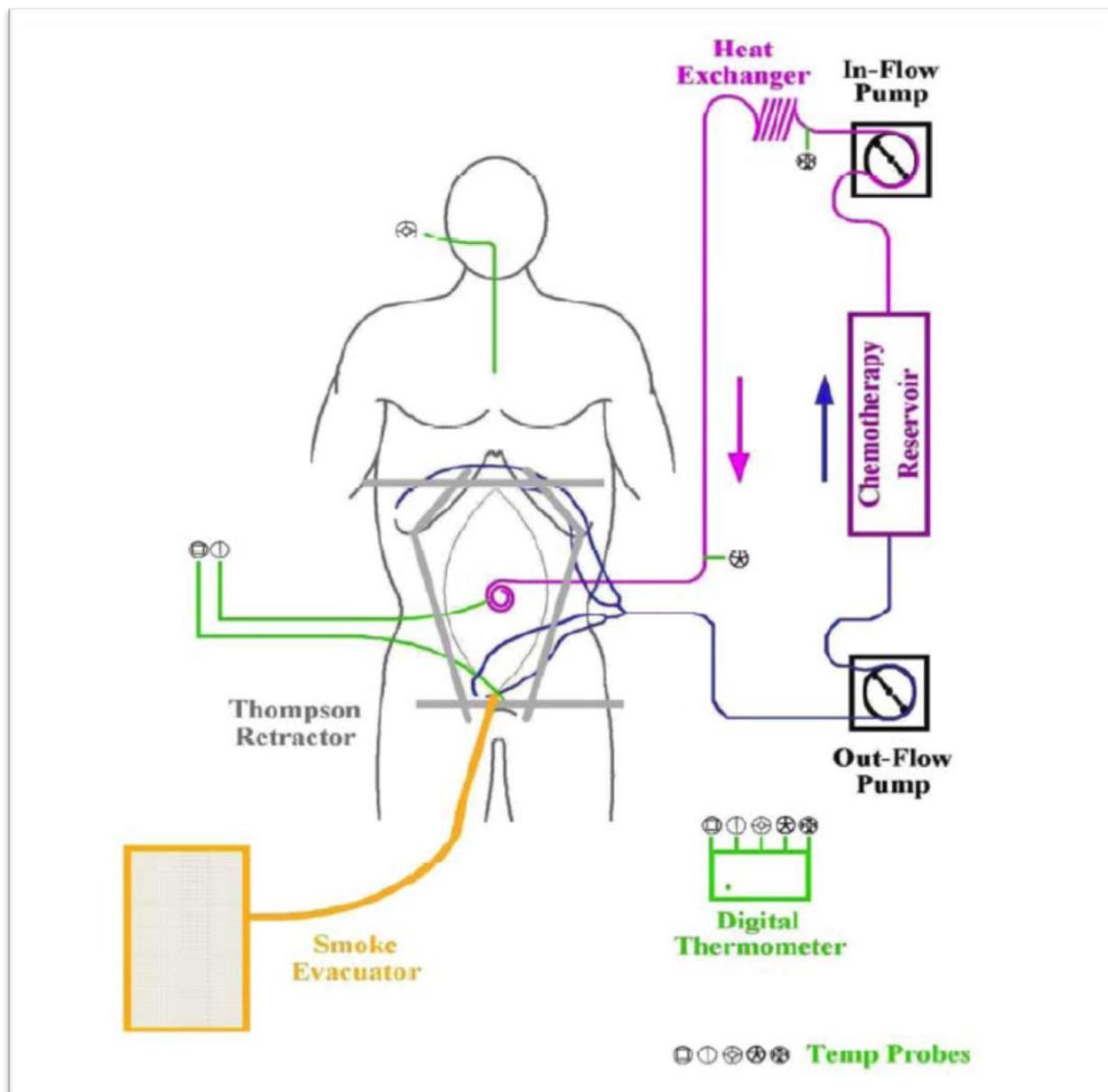
Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) kann sowohl bei eröffnetem oder geschlossenem Abdomen durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Studie wurden beide Möglichkeiten je nach Bevorzugung des Operateurs angewandt. Ein Vorteil der offenen Variante könnte die mögliche Sicherstellung der kontinuierlichen Zirkulation des Chemotherapeutikums sein, wohingegen bei der geschlossenen die Kontaminationsgefahr des Personals vermutlich deutlich niedriger ist (Glockzin et al. 2010). 2002 wurde von Stuart et al. die Toxizität von Mitomycin C bei der Verwendung bei eröffnetem Abdomen untersucht. Hierbei konnten keine Sicherheitsrisiken für den Operateur sowie für das gesamte OP-Personal festgestellt werden. Auch Verwaal et al. beschreibt, dass sich im Rahmen seiner Studie Mitomycin C weder in der Luft des Operationssaales, noch im Urin des Operateurs nachweisen lies (Verwaal et al. 2003).

Im Vergleich zu einer systemischen Chemotherapie hat das HIPEC-Verfahren folgende prinzipielle Vorteile:

- *Höhere lokale Wirkstoffkonzentration* (In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe dieses Verfahrens die Exposition der peritonealen Oberfläche mit Mitomycin C 20-fach höher ist als an anderer Stelle des Körpers (Fernandez-Trigo et al. 1996, Witkamp et al. 1998))
- *Geringere systemische Toxizität* (im Vergleich zur systemischen Chemotherapie)
- *Höheren zytostatischen Effekt durch Hyperthermie* (Cavaliere et al. 1967, Isacoff et al. 1997)

Es können verschiedene Zytostatika verwendet werden.

In dieser Studie kamen abhängig von der jeweiligen Tumorentität Cisplatin und Mitomycin jeweils einzeln und auch in Kombination zum Einsatz. Zur Durchführung wurde eine Zulaufdrainagen im Mittelbauch, sowie 2 Ablaufdrainagen subdiaphragmal und eine Ablaufdrainage im Douglasraum zur Applikation und Rückführung des Chemotherapeutikums platziert. Nach Anlage der Drainagen wird die HIPEC über ein Rollerpumpensystem mit Wärmeaustauscher zur kontinuierlichen Zirkulation im Bauchraum eingebracht, wobei eine konstante Temperatur von 42°C angestrebt wird. Der Temperaturverlauf wird mit Hilfe von 3 Temperatursonden kontrolliert, welche sich im Douglasraum, in der Zulaufdrainage und im Ösophagus befinden. Die angewandte Perfusionsdauer liegt bei ca. 60 min. **Abbildung 2.3.** stellt diesen intraoperativen Aufbau schematisch dar.



**Abbildung 2.3:** Schematische Darstellung der HIPEC (Sugarbaker, Washington Cancer Institut, Basisprotokoll)

#### 2.6.4 Postoperative Behandlung

Unmittelbar postoperativ wurde der Patient je nach Resektionsausmaß, Dauer der Operation und individuellem Zustand die ersten Tage intensivmedizinisch überwacht. Eine frühe Extubation wurde angestrebt. Die Drainagen verblieben mindestens für 48-72 Stunden, um einen passiven Ablauf der intraperitoneal verbliebenen Chemotherapie und des Wundsekrets zu gewährleisten. Ein vorsichtiger Kostaufbau und eine frühe Mobilisation des Patienten wurden forciert. Hierbei wurde auf eine suffiziente analgetische Therapie geachtet, welche mit Hilfe eines Periduralkatheters realisiert wurde. So

war es dem Patienten möglich über eine Schmerzpumpe (PCA) selber seinen etwaigen zusätzlichen Analgesiebedarf zur Basisanalgesie zu bestimmen. Die Schmerzfreiheit war Voraussetzung für die angestrebte frühzeitige physiotherapeutische Betreuung und Mobilisation des Patienten sowie für eine hinreichende Atemtherapie. Diese Maßnahmen waren unverzichtbar für die Prävention von pulmonalen oder thrombotischen Komplikationen. In regelmäßigen Abständen wurden auch die Infekt- und Retentionsparameter, Gerinnungs- und Leberwerte, Elektrolyte und das Blut- bzw. Differentialblutbild kontrolliert. Auch die einmalige PiCCO-Messung pro Arbeitsschicht gehört zur Standardüberwachung in der frühen postoperativen Phase.

Nach stationärer Entlassung wurde den Patienten weiterhin empfohlen sich in regelmäßigen Abständen zur Nachsorge vorzustellen. Hierbei wurden routinemäßig erneut die o.g. Werte im Blut bestimmt, inklusive der Tumormarker zur Verlaufskontrolle. Zudem wurde eine klinische Untersuchung sowie eine bildgebende Kontrolle durchgeführt. In der Regel wurden hierzu eine Computertomographie durchgeführt. Bei klinischen Symptomen oder klinisch relevanten Veränderungen der Laborparameter wurde unter Umständen die Indikation zur Revision/Relaparatomie gestellt. Je nach Tumorentität, Histologie und Ansprechen auf evtl. zuvor erhaltene Chemotherapien bestand bei manchen Patienten die Indikation zur zusätzlichen systemischen Chemotherapie im postoperativen Verlauf.

Sehr wichtig für den Erfolg der Therapie, vor allem aus Sicht des Patienten, sind auch die psychische Betreuung und das Erlernen vom Umgang mit den neuen Lebensbedingungen. Hierzu zählt z.B. der Umgang und das Leben mit einem Anus praeter oder mit der Substitution von Nahrungsmitteln oder Enzymen nach Darmteil- oder Magenresektionen. Hierzu stand den Patienten bei Bedarf geschultes Fachpersonal zur Verfügung.

### **2.6.5 Komplikationen**

Im Falle des Auftretens von perioperativen Komplikationen wurde mit einem standardisierten Behandlungsplan therapiert, welcher sich über die Jahre in der Klinik etabliert hat. Dieses standardisierte Management der Komplikationen ist in **Tabelle 2.5.** näher erläutert.

| Komplikation  | Behandlung   |
|---|--|
| Anastomoseninsuffizienz oder Darmfistel mit Peritonitis | Offene chirurgische Revision   |
| Lokale Abszesse ohne Peritonitis                        | CT gesteuerte Anlage einer Drainage  |
| GI-Nachblutung  | 1. endoskopische Blutstillung<br>2. offen-chirurgische Blutstillung  |
| Hb-relevante Nachblutung<br>(>4EK's in 24h notwendig)   | Offene chirurgische Revision   |
| Pleuraerguss  | 1. Intraoperative Anlage von Drainagen (zu Beginn der Studie)<br>2. Postoperative Anlage von Drainagen nur bei Bedarf (am Ende der Studie) |

**Tabelle 2.5:** Management von typischen Komplikationen im Rahmen dieser Studie.

Die chirurgischen Komplikationen wurden mit Hilfe der Einteilung nach Clavien und Dindo bewertet und klassifiziert (Dindo et al. 2004, Clavien et al. 2009). **Tabelle 2.6** gibt diese Einteilung wieder.

| <b>Grad</b> | <b>Definition</b>  |
|-------------|--|
| <b>I</b>    | Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen oder operativen, endoskopischen und radiologischen Intervention<br><br>Erlaubte Therapie mit Analgetika, Antiemetika, Antipyretika, Elektrolyte, Physiotherapie. Geringgradige Wundinfektionen zählen auch zu diesem Grad |
| <b>II</b>   | Komplikationen welche die pharmakologische Therapie mit anderen Pharmaka als unter Grad I beschrieben notwendig macht<br><br>Bluttransfusionen und parenterale Ernährung   |
| <b>III</b>  | Notwendigkeit einer chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention  |
| <b>IIIa</b> | Ohne Allgemeinanästhesie   |
| <b>IIIb</b> | Mit Allgemeinanästhesie  |
| <b>IV</b>   | Lebensbedrohliche Komplikationen (Komplikationen des ZNS inbegriffen) mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung  |
| <b>IVa</b>  | Singuläre organische Dysfunktion (auch Dialyse)  |
| <b>IVb</b>  | Multiorganversagen   |
| <b>V</b>    | Tod des Patienten  |

**Tabelle 2.6:** Einteilung der chirurgischen Komplikationen nach Clavien (2009) und Dindo (2004).

Zusatz: „Komplikationen des ZNS“ beinhalten bei dieser Klassifikation nach Clavien-Dindo Hirnblutungen, ischämische Hirninfarkte und Subarachnoidalblutungen. Transiente ischämische Attacken sind nicht mit eingeschlossen.

## 2.7 Statistische Verfahren

Die Eigenschaften des Patientenkollektivs wurden zum Zeitpunkt des Beginns der Studie im Sinne von absoluten und relativen Häufigkeiten für den Fall von kategorischen und ordinalen Variablen beschrieben; für ordinale Variablen wurde der Medianwert bestimmt. Quantitative Variablen wurden in Form von Mittelwerten, Standardabweichungen, Medianwert, Minimum und Maximum sowie Verteilungsschiefe beschrieben. Die kumulativen Überlebenszeiten der Patienten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse berechnet und graphisch dargestellt (Kaplan et al. 1958).

Um die zuvor aufgestellten Fragestellungen zu überprüfen, wurde bei der statistischen Auswertung der Fragebögen darauf verzichtet die einzelnen Werte der Lebensqualität zu den individuellen Messzeitpunkten mit einander zu vergleichen. Stattdessen wurde mittels Regressionsanalyse dargestellt, wie sich Lebensqualität über die Zeit entwickelt und geprüft, ob unabhängige Faktoren einen Einfluss auf Unterschiede innerhalb der Werte der Lebensqualität haben. Für jede Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die Beziehung zwischen der postoperativen Zeit und der jeweiligen Messung mit Hilfe eines gemischten linearen Modells und wiederholten Messungen mit zufälligen Effekten für Intercept (Schnittpunkt/Achsenabschnitt) und Zeit dargestellt (eingeschränkte Maximum Likelihood Schätzmethode in SAS 9.2, PROC MIXED) (Hox 2010). Es wurde mit gemischten Modellen gerechnet, da bei jedem Patienten wiederholte Messungen der Lebensqualität (eine zu jedem jeweiligen MZP) durchgeführt wurden und diese Messungen daher nicht unabhängig von einander zu verwenden sind. Mittels der initialen Modelle wurden die Lebensqualitätsdaten zuerst als eine Funktion des Intercept für jeden Patienten dargestellt (also in Bezug auf die Baseline-Messung bei der ersten Visite/zum ersten MZP). Zudem wurden Parameter für die Entwicklung zwischen dem Ausgangswert und dem ersten MZP nach der Operation (d.h. MZP 2) berechnet („Slope 1“) sowie Parameter zur Darstellung der linearen Veränderung der Lebensqualitätsdaten zwischen dem MZP 2 und dem letzten MZP nach 36 Monaten bestimmt („Slope 2“). Anschließend wurden den initialen Modellen weitere Patientencharakteristika hinzugefügt, um herauszufinden ob diese einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität haben und zudem eventuell die Größe der „Slopes“ verändern.

Die Korrelationen innerhalb der Patienten wurden mit Hilfe von verschiedenen Standardkorrelationen (unstrukturiert, zusammengesetzt symmetrisch, autoregressiv) berechnet, jedoch blieb das Ergebnis unverändert. Die finalen Modelle nutzten eine autoregressive Struktur erster Ordnung für die Varianz-Kovarianz Matrix.

P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant definiert.

Der T-Test bei verbundenen Stichproben wurde benutzt, um die HQL zum MZP 1 mit den Werten nach 6 Monaten (MZP 3) zu vergleichen und um statistische Unterschiede zu den Ausgangswerten (MZP 1) zu untersuchen. Aufgrund der fehlenden Daten war die Durchführung des T-Tests bei verbundenen Stichproben jedoch limitiert. Die zu den jeweiligen Messzeitpunkten in der Größe geschmälernten Patientenkollektive führten dazu, dass der Test nicht zu einem späteren MZP als nach 6 Monaten durchgeführt wurde.

Für die gesamten statistischen Berechnungen wurden folgende Programme benutzt:

- SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.
- SAS Version 9.2. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Für den Verlauf der LQ über die Zeit stellten wir folgende Hypothesen auf:

1. Direkt postoperativ kommt es zu einem Abfall der LQ-Kurve („Slope 1“)
2. Im weiteren postoperativen Verlauf wird sich diese Absenkung kontinuierlich wieder der Geraden des Durchschnitts der Normalbevölkerung annähern („Slope 2“)

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Stichprobe

Zum Zeitpunkt der Beendigung der Beobachtung im Juli 2010, beinhaltete die Datenbank insgesamt 112 Patienten, welche mit der histologisch gesicherten Diagnose der Peritonealkarzinose in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte stationär behandelt wurden. Von diesem Gesamtkollektiv mussten insgesamt 6 Patienten von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden. Davon verfügten 3 Patienten über keine ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache und weitere 3 Patienten wurden aufgrund einer Notfallindikation (Organperforation oder Ileus) zweizeitig operiert, d.h. die HIPEC wurde innerhalb von 5 Tagen nach der Zytoreduktion im Rahmen einer zweiten Laparotomie durchgeführt. Weitere 16 Patienten lehnten eine Teilnahme an der Studie ab, sodass in die Berechnungen ein Gesamtkollektiv von 90 Patienten einging.

#### *Alter und Geschlecht*

Die vorliegende Stichprobe von 90 Patienten weist eine Geschlechterverteilung von 38,9% Männer (n=35) und 61,1% Frauen (n=55) auf. Das mittlere Alter vor Therapiebeginn liegt bei 56 Jahren. Dabei beträgt es bei den Frauen 57 Jahre und bei den männlichen Studienteilnehmern 55 Jahre. Der Body Mass Index (BMI) beider Geschlechter weist einen geringgradigen Unterschied auf.

|   | <b>Männlich</b>  | <b>Weiblich</b>  | <b>Gesamt</b>    |
|---|------------------|------------------|------------------|
| <b>Mittleres Alter (Jahre)</b>          | 55 (32-74)       | 57 (27-77)       | 56 (27-77)       |
| <b>Mittlerer BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 25,7 (20,0-33,3) | 25,3 (17,5-40,9) | 25,4 (17,5-40,9) |

**Tabelle 3.1:** Geschlechterverteilung bezüglich Alter und BMI innerhalb des Patientenkollektivs (n=90).

Das Verhältnis von Männern zu Frauen innerhalb des Kollektivs beträgt in etwa 1: 1,43.

### Demographische Daten des Patientenkollektivs

Zahlreiche Informationen bezüglich der Gesundheit der Patienten wie Vorerkrankungen, Voroperationen, durchgeführte Chemotherapien oder die ASA-Klassifikation wurden dokumentiert. Über die Hälfte der Patienten litten präoperativ zusätzlich unter weiteren Grunderkrankungen oder haben aufgrund eines Primärtumors mindestens schon eine oder auch mehrere Chemotherapien erhalten. Präoperative diagnostische Laparoskopien wurden in 23,3 % der Fälle durchgeführt und 33,3 der Patienten wurden bei der Beurteilung der Operationsfähigkeit nach ASA-Klassifikation auf Grad III eingestuft (**Tabelle 3.2**).

|  |         | %             |
|--|---------|---------------|
| <b>ASA-Klassifikation</b>                      | ASA I   | 0 % (n=0)     |
|  | ASA II  | 66,7 % (n=60) |
|  | ASA III | 33,3 % (n=30) |
| <b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>              |         | 51,2 % (n=46) |
| <b>Abdominelle Voroperation</b>                | Keine   | 7,9 % (n=7)   |
|  | 1       | 49,4 % (n=45) |
|  | 2       | 31,5 % (n=28) |
|  | 3       | 5,6 % (n=5)   |
|  | >3      | 5,6 % (n=5)   |
| <b>Präoperative diagnostische Laparoskopie</b> |         | 25,6 % (n=23) |

**Tabelle 3.2:** Bereits durchgeführte Therapien und Voroperationen sowie ASA-Klassifikation des Patientenkollektivs.

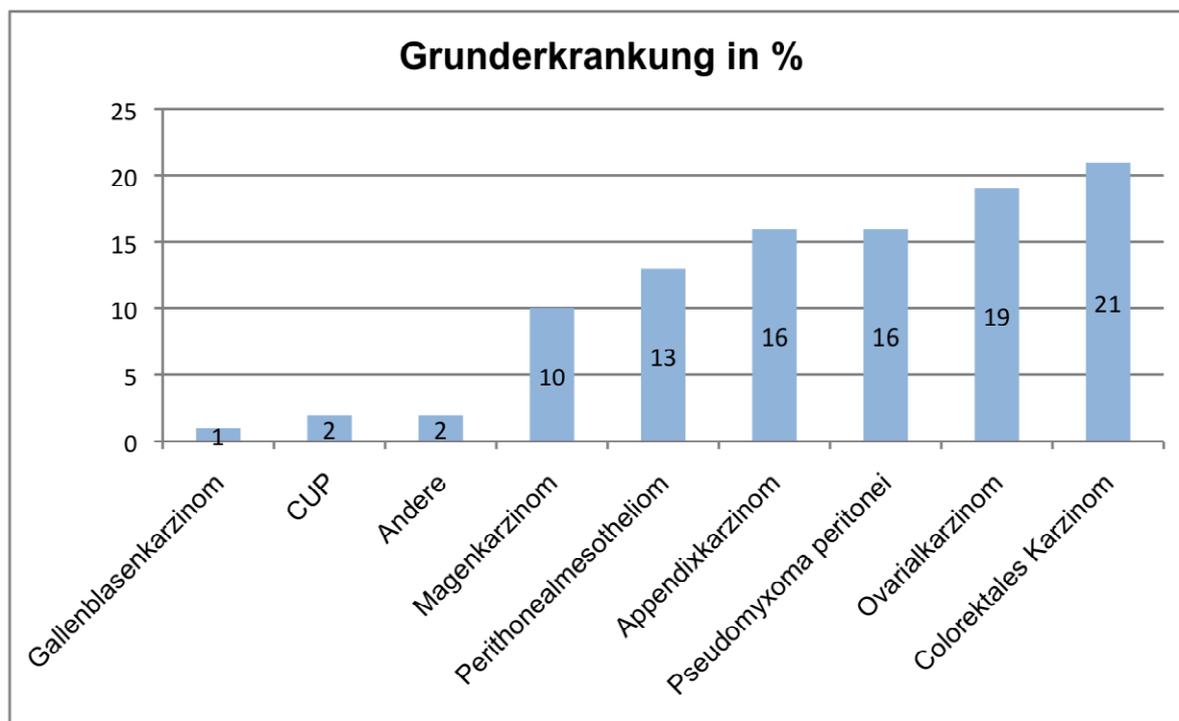
Aus **Tabelle 3.3** geht hervor wie viele Patienten mit Vorerkrankungen und daraus resultierender höherer ASA-Einstufung operiert wurden und um welche zusätzlichen Erkrankungen es sich dabei handelt.

|                                |                           | %             |
|--------------------------------|---------------------------|---------------|
| <b>Vorerkrankung vorhanden</b> |                           | 42,2 % (n=38) |
| <b>Art der Vorerkrankung</b>   | Lungenerkrankung          | 13,4 % (n=12) |
|                                | Herz-Kreislauf-Erkrankung | 34,9 % (n=31) |
|                                | Nierenerkrankung          | 10,9 % (n=10) |
|                                | Stoffwechselerkrankung    | 7,2 % (n=6)   |
|                                | Durchblutungsstörung      | 2,4 % (n=2)   |
|                                | Leberfunktionsstörung     | 10,9 % (n=10) |
|                                | Andere                    | 22,5 % (n=20) |

**Tabelle 3.3:** Prozentualer Anteil und Art der Vorerkrankungen.

Als häufigster Primärtumor, welcher die Entwicklung der Peritonealkarzinose verantwortet, tritt das kolorektale Karzinom mit 21% auf. Direkt darauf folgen mit 19% das Ovarialkarzinom bei den weiblichen Patientinnen und mit 16% das Pseudomyxoma Peritonei und das Appendixkarzinom. Das Magenkarzinom nimmt 10% der Primärtumore ein und bei einem Patienten war ein Gallenblasenkarzinom ursächlich.

Bei den in **Abbildung 3.1** als „Andere“ beschriebenen Primärtumoren handelt es sich zum einen um ein Adenokarzinom des Ileums und zum anderen um einen gemischten malignen mesodermalen Tumor.



**Abbildung 3.1:** Primärtumor/ Grunderkrankung der einzelnen Patienten.

Zusammenfassend stellt sich das Patientenkollektiv als eine sehr heterogene Gruppe hinsichtlich des gesundheitlichen Zustandes dar. Es wurden sowohl sehr junge Patienten mit geringen bis gar keinen Grunderkrankungen und Voroperationen integriert, als auch multimorbide Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und einer Einstufung nach der ASA-Klassifikation auf Grad III in die Studie aufgenommen.

### 3.2 Auswertung der Operation

Die mittlere Op-Dauer bei allen 90 Patienten betrug 433 Minuten (7,22 Stunden). Dabei betrug der Wert der längsten Operation 960, der der kürzesten 85 Minuten. Der intraoperativ bestimmte PCI-Wert zur Beschreibung des makroskopisch erfassbaren Ausmaßes der Peritonealkarzinose nach Sugarbaker betrug im Mittel 21,5. Die Spannweite bewegte sich hier von einem geringen PCI von 2 bis hin zu dem maximal erreichbaren Wert von 39. Bei 22 Patienten (24,2%) musste ein permanenter oder zeitweiliger Anus praeter angelegt werden. In 54,4% der Fälle (49 Patienten) war die Anlage von mindestens einer Anastomose notwendig und insgesamt wurden im Durchschnitt 0,8 Anastomosen pro Eingriff angelegt. Bei 57 Patienten (63,3 %) wurde die HIPEC offen und bei den restlichen 33 Patienten (36,7%) mit geschlossenem Abdomen durchgeführt. (Tabelle 3.4)

|                                 |             |               |
|---------------------------------|-------------|---------------|
| <b>Mittlere OP-Dauer (min)</b>  |             | 433 (85-960)  |
| <b>Mittelwert PCI</b>           |             | 21,5 (2-39)   |
|                                 |             | %             |
| <b>Anus praeter</b>             |             | 24,4 % (n=22) |
| <b>HIPEC</b>                    | offen       | 63,3 % (n=57) |
|                                 | geschlossen | 36,7 % (n=33) |
| <b>Anastomosen</b>              | 0           | 45,6 % (n=41) |
|                                 | 1           | 36,7 % (n=33) |
|                                 | 2           | 12,2 % (n=11) |
|                                 | 3           | 4,4 % (n=4)   |
|                                 | 4           | 1,1 % (n=1)   |
| <b>Mittlere Anastomosenzahl</b> |             | 0,8 (0-4)     |

**Tabelle 3.4:** Op-Dauer, intraoperativ bestimmter PCI, Anlage eines Anus praeters, Art der HIPEC, Anzahl der Anastomosen und mittlere Anastomosenzahl.

Ein CCR-Score von 1 (Tumorrest < 2,5mm) konnte bei 82% der Patienten (n=74) erreicht werden. Bei 11% (n=10) wurde ein CCR-Score von 2 ( Tumorrest 2,5mm – 2,5cm) und bei 7% der Patienten (n= 6) ein CCR-Score von 3 (Tumorrest > 2,5cm) erreicht. (**Tabelle 3.5**)

| Completeness of Cytoreduction |                       | %         |
|-------------------------------|-----------------------|-----------|
| CCR - 1                       | Tumorrest < 2,5mm     | 82 (n=74) |
| CCR - 2                       | Tumorrest 2,5mm-2,5cm | 11 (n=10) |
| CCR - 3                       | Tumorrest > 2,5cm     | 7 (n=6)   |

**Tabelle 3.5:** Completeness of Cytoreduction.

In 27,8% der Fälle (n=25) musste mindestens einmal relaparotomiert werden innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Insgesamt 20 Patienten (22,2%) mussten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ chirurgisch revidiert werden. Die postoperative (Gesamt-)Liegedauer betrug im Mittel 23,49 Tage, mit einer minimalen Liegedauer von 2 und einer maximalen Liegedauer von 108 Tagen. Intensivmedizinisch mussten die Patientin durchschnittlich 8,24 Tage postoperativ betreut werden, mit einer Spannweite von minimal einem und maximal 77 Tagen. Die Mittelwerte der perioperativ transfundierten Blutprodukte sind zusätzlich in **Tabelle 3.6** ersichtlich.

|  |     | %                 |
|--|-----|-------------------|
| <b>Postoperative chirurgische Komplikationen</b>       |     | 47,8 % (n=43)     |
| <b>Relaparotomie<br/>(innerhalb des ersten Jahres)</b> | 0   | 71,6 % (n=65)     |
|  | 1   | 19,3 % (n=17)     |
|  | 2   | 4,5 % (n=4)       |
|  | 3-5 | 4,5 % (n=4)       |
|  |     | <b>Mittelwert</b> |
| <b>Postoperative stationäre Liegedauer (gesamt)</b>    |     | 23,49 (2-108)     |
| <b>ITS-Tage</b>  |     | 8,24 (1-77)       |
| <b>Erythrozytenkonzentrate (EK)</b>                    |     | 5,85 (0-33)       |
| <b>Gefrorenes Frischplasma (FFP)</b>                   |     | 8,63 (0-52)       |
| <b>Thrombozytenkonzentrate(TK)</b>                     |     | 0,3 (0-4)         |

**Tabelle 3.6:** Postoperativ aufgetretene chirurgische Komplikationen, Relaparotomien sowie die postoperative Gesamtliegedauer, ITS(Intensivstation)-Tage und transfundierte Blutprodukte.

Intraoperativ wurden verschiedene Chemotherapeutika entweder allein oder auch in Kombination zur HIPEC Behandlung verwendet. Am häufigsten kamen Mitomycin und Cisplatin kombiniert zum Einsatz (44%). In 18% der Fälle wurde Cisplatin isoliert benutzt und die restlichen 38% gehen auf die alleinige Anwendung von Mitomycin (entweder in der Dosierung von 15 mg/m<sup>2</sup> oder 30 mg/m<sup>2</sup>) zurück.

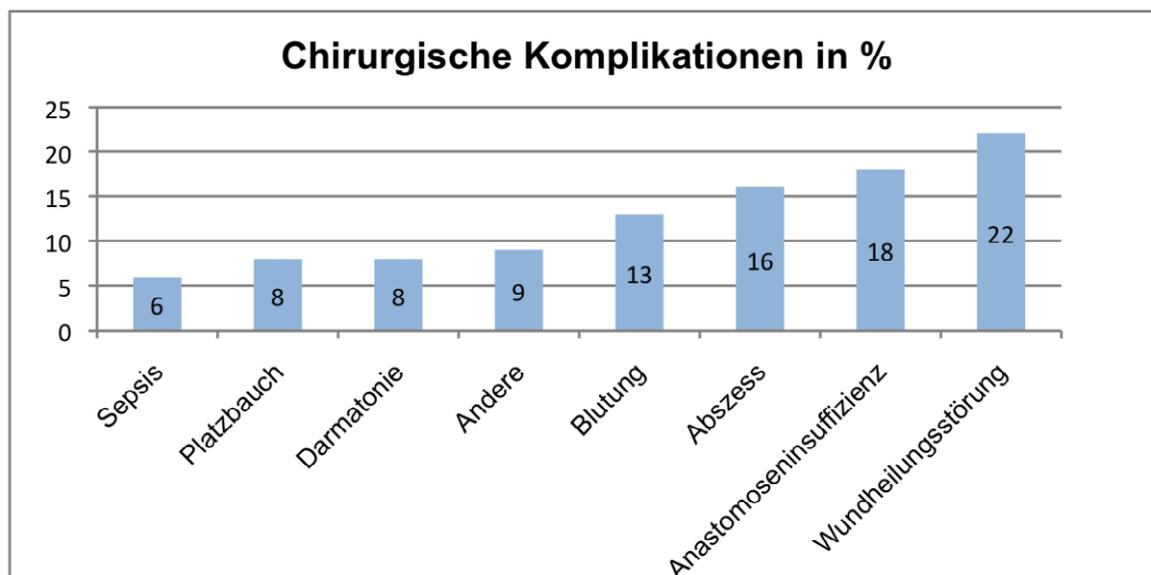
Im Rahmen der multiviszeralen Zytoreduktion wurde prozentual am häufigsten eine Omentektomie (71,3%) und Peritonektomie des parietalen Peritoneums (69%) durchgeführt. Mit jeweils fast 40% wurde bei den Patienten eine Hemikolektomie rechts, Cholezytektomie und Splenektomie durchgeführt. **Tabelle 3.7** stellt den genauen prozentualen Anteil der durchgeführten Resektionen bei unserem Patientenkollektiv dar.

| Viszeralresektionsart | Fallzahl | %    |
|-----------------------|----------|------|
| Parietales Peritoneum | n = 58   | 69,0 |
| Omentektomie          | n = 62   | 71,3 |
| Hemikolektomie rechts | n = 34   | 39,5 |
| Hemikolektomie links  | n = 8    | 9,3  |
| Sigmoidektomie        | n = 22   | 25,3 |
| Cholezystektomie      | n = 34   | 39,1 |
| Splenektomie          | n = 32   | 36,8 |
| Leberteilresektion    | n = 25   | 29,1 |
| Gastrektomie          | n = 7    | 8,1  |
| Dünndarmteilresektion | n = 23   | 26,7 |
| Zystektomie           | n = 5    | 5,8  |
| Hysterektomie         | n = ♀ 13 | 23,6 |
| Ovarektomie           | n = ♀ 14 | 25,5 |

**Tabelle 3.7:** Anzahl der unterschiedlichen Viszeralresektionen im Rahmen der Zytoreduktion.

### 3.2.1 Auswertung der Komplikationen

Postoperativ kam es insgesamt bei 43 Patienten (47,8%) zu chirurgischen Komplikationen. Hierbei trat die epifasziale Wundheilungsstörung am häufigsten mit 20% auf, gefolgt von der Anastomoseninsuffizienz (18%), Abszessen (16%) und Nachblutungen (13%). Eine Übersicht über die genaue Verteilung der postoperativ aufgetretene chirurgischen Komplikationen bietet **Abbildung 3.2**.

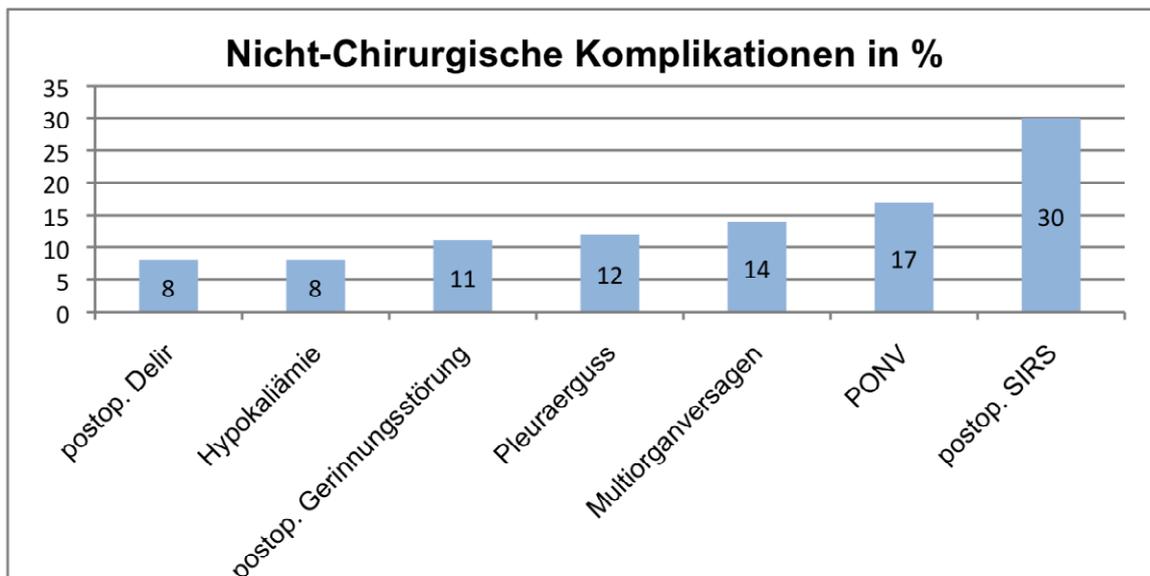


**Abbildung 3.2:** Chirurgische postoperative Komplikationen.

Die zusammenfassende Beschreibung „Andere Komplikationen“ beinhaltet das Auftreten von Fistelbildungen (n=2), Narbenhernien (n=1), Ileus (n=3) und Ureterdurchtrennung (n=1). In 25 Fällen (27,8%) mussten die Patienten aufgrund einer oder mehrerer chirurgischer Komplikationen relaparotomiert werden. Von diesen 25 Patienten musste in 8 Fällen ein zweites bis fünftes Mal relaparotomiert werden (siehe auch **Tabelle 3.6**).

Zusammenfassend traten in dem vorliegenden Patientenkollektiv von 90 Patienten bei 30 Patienten (33,3%) schwere Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation III) und bei 11 Patienten (12,2%) schwerste Komplikation auf (Clavien-Dindo Klassifikation IV) auf. In 18 Fällen (20%) kam es zu keinen nennenswerten Komplikationen.

Im Zusammenhang mit dem multimodalen Therapiekonzept kam es zusätzlich zu nicht-chirurgischen Komplikationen. Die folgende **Abbildung 3.3** stellt die häufigsten nicht-chirurgischen Komplikationen des Patientenkollektivs dar.



**Abbildung 3.3:** Nicht-Chirurgische Komplikationen (postop. = postoperativ).

Zusätzlich traten folgende seltenere Komplikationen auf: Leukozytopenie (n=3), Peritonitis (n=2), Pankreatitis (n=2), Pneumonie (n=2), Hirnödeme (n=1), Harnwegsinfekt (n=1).

### 3.3 Auswertung des Fragebogens

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte bei 90 Patienten. Hierbei war es bei 7 Patienten nicht möglich die präoperativen Werte zu evaluieren. Gründe hierfür waren zum einen ein fehlerhaftes Ausfüllen des Fragebogens oder dass die entsprechenden Patienten erst nachträglich der Teilnahme an der Studie zustimmten. Insgesamt wurden die präoperativen Werte 1-3 Tage vor der Operation (MZP 1) und die postoperativen Werte 25-45 Tage (MZP 2), 5-8 Monate (MZP 3), 11-14 Monate (MZP 4), 22-27 Monate (MZP 5) und 33-40 Monate (MZP 6) erhoben. Die Rücklaufquote der Fragebögen zu den jeweiligen Messzeitpunkten unter Berücksichtigung der entsprechenden Größe des Patientenkollektivs zeigt **Tabelle 3.8**.

| MZP | Spannweite des Rückgabezeitpunktes | Patientenkollektiv | Ausgewertete Fragebögen | %  |
|-----|------------------------------------|--------------------|-------------------------|----|
| 1   | 1-3 Tage präoperativ               | n = 90             | 83                      | 92 |
| 2   | 25-45 Tage postoperativ            | n = 88             | 53                      | 60 |
| 3   | 5-8 Monate postoperativ            | n = 83             | 42                      | 51 |
| 4   | 11-14 Monate postoperativ          | n = 79             | 32                      | 41 |
| 5   | 22-27 Monate postoperativ          | n = 42             | 17                      | 41 |
| 6   | 33-40 Monate postoperativ          | n = 22             | 6                       | 27 |

**Tabelle 3.8:** Rücklaufquote der Fragebögen zu den jeweiligen Messzeitpunkten in %.

#### 3.3.1 Verlauf der Lebensqualität

##### 3.3.1.1 Funktionale Skalen

Wie aus **Tabellen 3.9-3.10** ersichtlich wird, kam es in allen Bereichen der funktionalen Skalen zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität im direkten postoperativen Intervall. Dies entspricht nach der ersten aufgestellten Hypothese „Slope 1“. Ver-

glichen mit dem präoperativ erhobenen Ausgangswert (MZP 1) kann wiederum im zeitlichen Verlauf eine Verbesserung der Werte beobachtet werden. Bei Betrachtung des Globalen Gesundheitszustandes (GLQ) ist z.B. ein Wiedererreichen des Ausgangswertes nach 24 Monaten und ein Anstieg darüber hinaus (bis auf einen Wert von 77,78 nach 36 Monaten) zu erkennen. Damit liegt der Endwert mit 77,78 deutlich über dem Durchschnittswert der Normalbevölkerung von 70,8. Diese Entwicklung über die Zeit entspricht demnach der zweiten aufgestellten Hypothese: „Slope 2“.

Dieser beschriebene Verlauf der Werte über die Zeit kann in der Tendenz bei allen funktionalen Skalen beobachtet werden, wobei aber auch geringe Abweichungen zu bemerken sind. So wird nicht in allen Fällen das Ausgangsniveau wieder erlangt oder wie bei der GLQ sogar überschritten. Die Werte der Physischen Funktionsfähigkeit erreichen z.B. ihren Ausgangswert erst nach 36 Monaten. Mit 86,67 liegt der Wert noch unter dem Referenzwert der Normalbevölkerung, wobei aber auch der Ausgangswert schon unter Selbigem lag. Der Mittelwert der Rollenfunktionsfähigkeit erreicht nach 24 Monaten (MZP 5) mit 74,51 fast wieder seinen Ausgangswert von 77,49, fällt dann aber erneut auf 72,22 (MZP 6) ab. Der Wert der Emotionalen Funktionsfähigkeit erreicht auch zum MZP 5 wieder den Ausgangswert (63,74), übersteigt diesen nach 36 Monaten deutlich mit 76,39 und entspricht somit am letzte MZP fast dem Referenzwert der Normalbevölkerung von 78,7. Ein deutlicher Abfall der Werte postoperativ ist bei der Kognitiven- und Sozialen Funktionsfähigkeit zu verzeichnen. Hierbei erreicht nur der Wert der Sozialen Funktionsfähigkeit nach 36 Monaten den Ausgangswert, wohingegen die Kognitive Funktionsfähigkeit mit 86,11 knapp unter dem Ausgangswert von 90,64 bleibt. Nichtsdestotrotz ist bei beiden Skalen ein stetiges Ansteigen der Werte postoperativ, im Sinne der zweiten Hypothese, zu beobachten.

| MZP                        | Patientenkollektiv | Spannweite für Rückgabe des Fragebogens | GLQ   |       | PF    |       | RF    |       |
|----------------------------|--------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                            |                    |   | MW    | SD    | MW    | SD    | MW    | SD    |
| Deutsche Normalbevölkerung | n = 2028           |   | 70,8  | 22,1  | 90,1  | 16,7  | 88,0  | 22,9  |
| Präoperativ (MZP 1)        | n = 83             | 1-3 Tage präoperativ                    | 69,30 | 24,71 | 85,50 | 20,74 | 77,49 | 28,43 |
| Postoperativ (MZP 2)       | n = 53             | 25-45 Tage postoperativ                 | 54,87 | 20,31 | 57,86 | 23,85 | 46,23 | 31,29 |
| 6 Monate (MZP 3)           | n = 42             | 5-8 Monate postoperativ                 | 66,27 | 22,24 | 71,59 | 22,72 | 59,13 | 29,26 |
| 12 Monate (MZP 4)          | n = 32             | 11-14 Monate postoperativ               | 66,41 | 23,62 | 75,63 | 23,68 | 58,85 | 34,39 |
| 24 Monate (MZP 5)          | n = 17             | 22-27 Monate postoperativ               | 70,59 | 22,84 | 75,29 | 23,42 | 74,51 | 29,53 |
| 36 Monate (MZP 6)          | n = 6              | 33-40 Monate postoperativ               | 77,78 | 20,86 | 86,67 | 11,16 | 72,22 | 25,09 |

Tabelle 3.9:

Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller funktionalen Skalen des EORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001. (MZP: Messzeitpunkt, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, GLQ: Globaler Gesundheitszustand, PF: Physische Funktionsfähigkeit, RF: Rollenfunktionsfähigkeit).

| MZP                        | Patienten<br>-kollektiv | Spannweite für<br>Rückgabe des<br>Fragebogens | EF    |       | CF    |       | SF    |       |
|----------------------------|-------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                            |                         |   | MW    | SD    | MW    | SD    | MW    | SD    |
| Deutsche Normalbevölkerung | n = 2028                |   | 78,7  | 21,0  | 91,2  | 17,0  | 91,0  | 19,4  |
| Präoperativ<br>(MZP 1)     | n = 83                  | 1-3 Tage<br>präoperativ                       | 63,74 | 26,80 | 90,64 | 16,37 | 69,30 | 28,49 |
| Postoperativ<br>(MZP 2)    | n = 53                  | 25-45 Tage<br>postoperativ                    | 54,87 | 21,58 | 74,53 | 27,66 | 44,97 | 28,98 |
| 6 Monate<br>(MZP 3)        | n = 42                  | 5-8 Monate<br>postoperativ                    | 62,70 | 22,26 | 74,60 | 24,76 | 55,95 | 27,01 |
| 12 Monate<br>(MZP 4)       | n = 32                  | 11-14 Monate<br>postoperativ                  | 60,94 | 26,13 | 78,13 | 23,74 | 59,38 | 32,77 |
| 24 Monate<br>(MZP 5)       | n = 17                  | 22-27 Monate<br>postoperativ                  | 66,67 | 27,00 | 80,39 | 22,23 | 66,67 | 32,27 |
| 36 Monate<br>(MZP 6)       | n = 6                   | 33-40 Monate<br>postoperativ                  | 76,39 | 17,81 | 86,11 | 16,39 | 69,44 | 24,53 |

Tabelle 3.10:

Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller funktionalen Skalen des EORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001. (MZP: Messzeitpunkt, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, EF: Emotionale Funktionsfähigkeit, KF: Kognitive Funktionsfähigkeit, SF: Soziale Funktionsfähigkeit).

### 3.3.1.2 Symptomskalen

Die unterschiedlichen Symptomskalen haben einen ähnlichen Verlauf im Sinne der zwei aufgestellten Hypothesen. Es kommt zu einer deutlichen Verschlechterung der Symptomwerte direkt postoperativ („Slope 1“) und in der überwiegenden Zahl der Fälle zu einer deutlichen und stetigen Besserung bereits zum MZP 3 bzw. nach 6 Monaten („Slope 2“). Besonders positiv ist hier der Verlauf der Skalen von Schmerz, Appetitlosigkeit und Verstopfung, welchen gemeinsam ist, dass sie alle nach 6 Monaten wieder ihren Ausgangswert erreichen. Bei der Schmerzskala ist allerdings eine erneute Verschlechterung im zeitlichen Verlauf zum MZP 4 und 5 zu verzeichnen (bei den Verbliebenen nach 36 Monaten). Hiernach wird bei den Überlebenden zum MZP 6 aber der initiale Wert von 23,68 wieder mit 22,22 unterschritten.

Die Skalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhoe haben im Vergleich einen etwas verzögerten Verlauf. So erreichen z.B. Dyspnoe und Diarrhoe erst nach 36 Monaten ihren Ausgangswert und die Skala der Schlaflosigkeit liegt zu diesem MZP sogar noch gering darüber. Die Symptomskala Fatigue erreicht nach dem deutlichen Anstieg des Wertes auf 55,35 (MZP 2) im Verlauf nicht mehr den Ausgangswert von 26,71. Sie nimmt aber kontinuierlich ab bis hin zu einem Mittelwert von 35,19 zum MZP 6 bei den Verbliebenen nach 36 Monaten.

Auch die Skala Finanzielle Schwierigkeiten erreicht ihren Ausgangswert von 22,22 im Verlauf nicht mehr sondern nähert sich nach 24 Monaten auf einen maximalen Wert von 23,53 an. Übelkeit und Erbrechen haben einen der Schmerzskala ähnelnden Verlauf, indem er zunächst nach 6 Monaten von 19,50 auf einen Wert von 10,32 fällt, welcher dem Ausgangswert von 8,19 sehr nahe kommt. Dann steigt der Wert jedoch im zeitlichen Verlauf noch einmal bis zu einem Maximum von 27,45 (MZP 5) an, um dann wieder auf einen Wert von 5,56 abzufallen, welcher unterhalb des Ausgangswertes liegt. Eine detaillierte Auflistung der Werte geben die **Tabellen 3.11-3.13** wieder.

| MZP                                | Patienten-<br>kollektiv | Spannweite für<br>Rückgabe des<br>Fragebogens | FA    |       | NV    |       | PA    |       |
|------------------------------------|-------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                    |                         |   | MW    | SD    | MW    | SD    | MW    | SD    |
| Deutsche<br>Normal-<br>bevölkerung | n = 2028                |   | 17,1  | 22,0  | 2,8   | 9,9   | 15,4  | 24,4  |
| Präoperativ<br>(MZP 1)             | n = 83                  | 1-3 Tage<br>präoperativ                       | 26,71 | 27,04 | 8,19  | 20,92 | 23,68 | 30,37 |
| Postoperativ<br>(MZP 2)            | n = 53                  | 25-45 Tage<br>postoperativ                    | 55,35 | 28,03 | 19,50 | 27,68 | 42,77 | 28,96 |
| 6 Monate<br>(MZP 3)                | n = 42                  | 5-8 Monate post-<br>operativ                  | 41,27 | 26,35 | 10,32 | 20,81 | 24,21 | 25,02 |
| 12 Monate<br>(MZP 4)               | n = 32                  | 11-14 Monate<br>postoperativ                  | 40,97 | 29,39 | 17,71 | 32,22 | 26,56 | 31,07 |
| 24 Monate<br>(MZP 5)               | n = 17                  | 22-27 Monate<br>postoperativ                  | 40,52 | 31,17 | 27,45 | 38,61 | 30,39 | 33,97 |
| 36 Monate<br>(MZP 6)               | n = 6                   | 33-40 Monate<br>postoperativ                  | 35,19 | 20,39 | 5,56  | 13,61 | 22,22 | 27,22 |

Tabelle 3.11:

Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller Symptomskalen des E-ORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001. (MZP: Messzeitpunkt, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, FA: Fatigue, NV: Übelkeit und Erbrechen, PA: Schmerz).

| MZP                                | Patienten-<br>kollektiv | Spannweite für<br>Rückgabe des<br>Fragebogens | DY    |       | SL    |       | AP    |       |
|------------------------------------|-------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                    |                         |   | MW    | SD    | MW    | SD    | MW    | SD    |
| Deutsche<br>Normal-<br>bevölkerung | n = 2028                |   | 8,1   | 20,3  | 16,4  | 27,2  | 5,4   | 16,0  |
| Präoperativ<br>(MZP 1)             | n = 83                  | 1-3 Tage<br>präoperativ                       | 12,87 | 27,28 | 32,16 | 33,90 | 16,96 | 32,20 |
| Postoperativ<br>(MZP 2)            | n = 53                  | 25-45 Tage<br>postoperativ                    | 32,70 | 31,68 | 49,06 | 36,16 | 37,74 | 36,42 |
| 6 Monate<br>(MZP 3)                | n = 42                  | 5-8 Monate<br>postoperativ                    | 23,02 | 27,04 | 42,06 | 34,58 | 16,67 | 30,58 |
| 12 Monate<br>(MZP 4)               | n = 32                  | 11-14 Monate<br>postoperativ                  | 25,00 | 29,33 | 32,29 | 34,38 | 19,79 | 31,52 |
| 24 Monate<br>(MZP 5)               | n = 17                  | 22-27 Monate<br>postoperativ                  | 21,57 | 28,73 | 33,33 | 37,27 | 19,61 | 31,31 |
| 36 Monate<br>(MZP 6)               | n = 6                   | 33-40 Monate<br>postoperativ                  | 5,56  | 13,61 | 33,33 | 36,51 | 27,78 | 32,77 |

Tabelle 3.12:

Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller Symptomskalen des E-ORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001. (MZP: Messzeitpunkt, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, DY: Dyspnoe, SL: Schlafstörungen, AP: Appetitlosigkeit).

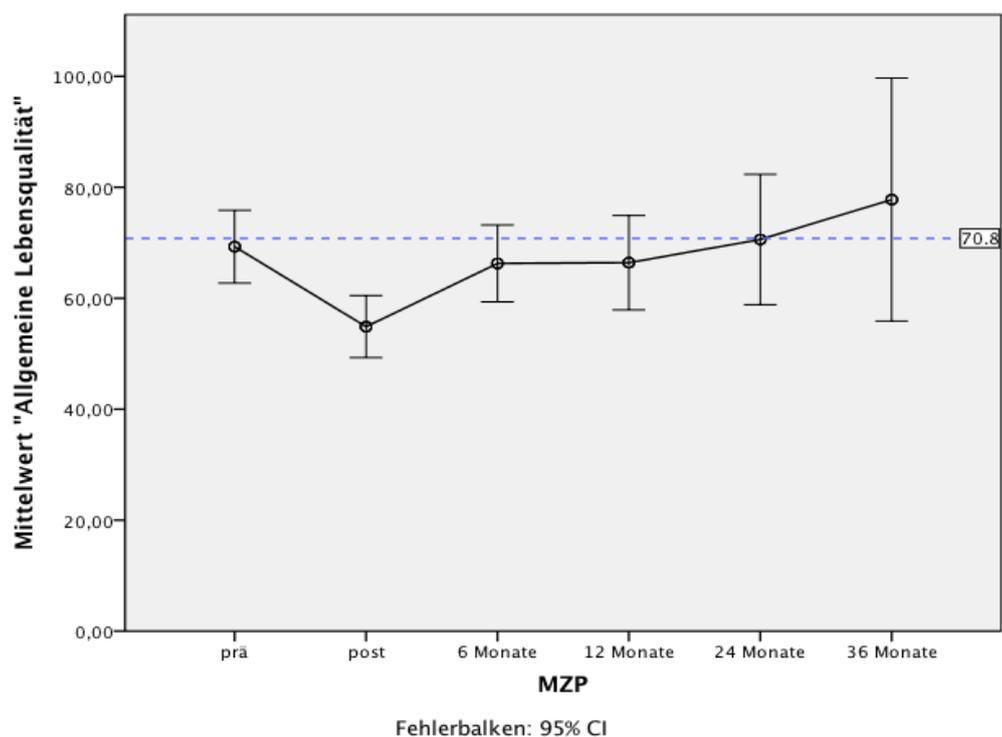
| MZP                                | Patienten-<br>kollektiv | Spannweite für<br>Rückgabe des<br>Fragebogens | CO    |       | DI    |       | FI    |       |
|------------------------------------|-------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                    |                         |   | MW    | SD    | MW    | SD    | MW    | SD    |
| Deutsche<br>Normal-<br>bevölkerung | n = 2028                |   | 3,6   | 13,7  | 2,8   | 11,7  | 6,0   | 18,2  |
| Präoperativ<br>(MZP 1)             | n = 83                  | 1-3 Tage<br>präoperativ                       | 17,54 | 28,25 | 13,45 | 25,09 | 22,22 | 30,43 |
| Postoperativ<br>(MZP 2)            | n = 53                  | 25-45 Tage<br>postoperativ                    | 21,38 | 30,73 | 27,67 | 36,24 | 34,59 | 33,31 |
| 6 Monate<br>(MZP 3)                | n = 42                  | 5-8 Monate<br>postoperativ                    | 5,56  | 16,32 | 25,40 | 35,16 | 31,75 | 35,27 |
| 12 Monate<br>(MZP 4)               | n = 32                  | 11-14 Monate<br>postoperativ                  | 6,25  | 17,84 | 30,21 | 34,24 | 26,04 | 30,21 |
| 24 Monate<br>(MZP 5)               | n = 17                  | 22-27 Monate<br>postoperativ                  | 1,96  | 8,08  | 39,22 | 33,82 | 23,53 | 32,84 |
| 36 Monate<br>(MZP 6)               | n = 6                   | 33-40 Monate<br>postoperativ                  | 5,56  | 13,61 | 11,11 | 17,21 | 27,78 | 38,97 |

Tabelle 3.13:

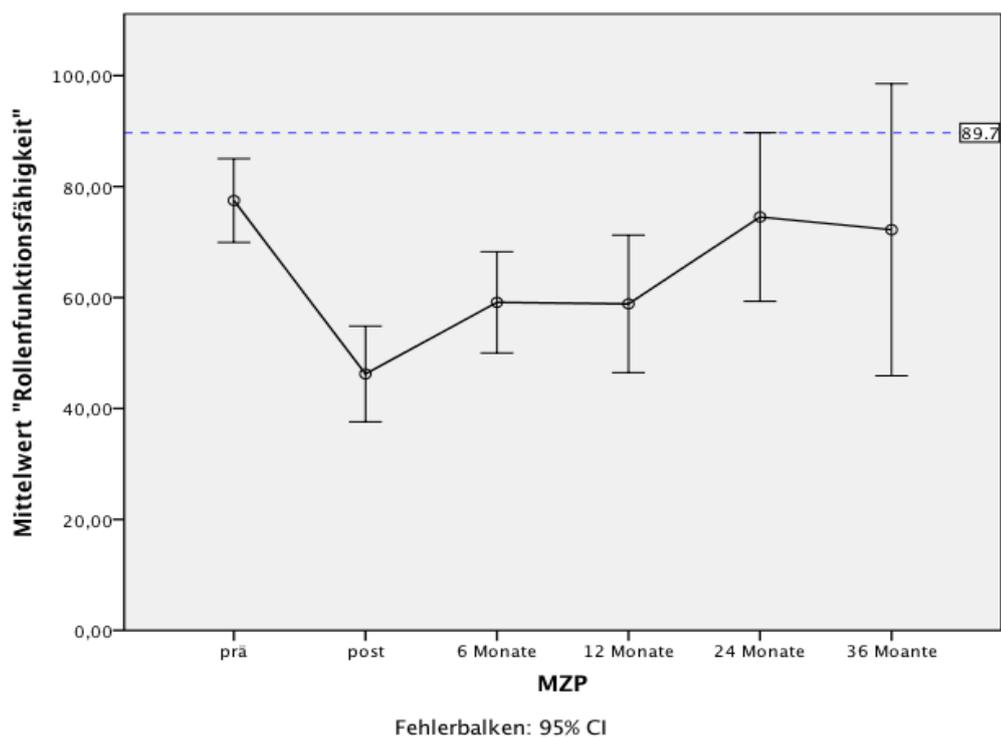
Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen aller Symptomskalen des E-ORTC's zu den vorgegebenen 6 Messzeitpunkten im Vergleich mit den Referenzdaten der Deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz et al 2001. (MZP: Messzeitpunkt, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, CO: Verstopfung, DI: Diarrhoe, FI: Finanzielle Probleme).

### 3.3.2 Graphische Darstellung

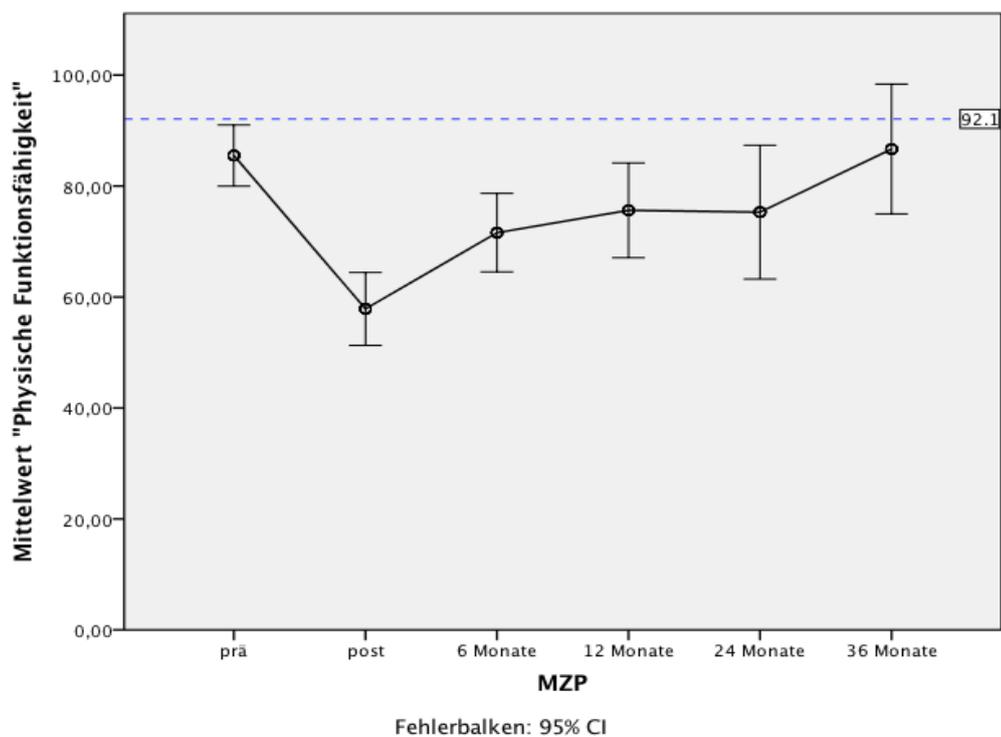
Auf den folgenden **Abbildungen 3.4-3.11** sind die Mittelwerte der Funktionalen Skalen, sowie zweier Symptomskalen (Übelkeit/Erbrechen und Fatigue) über den zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt. Zur Verdeutlichung des Vergleiches zur Normalbevölkerung sind die jeweiligen Referenzwerte als blau gestrichelte Linie in den Abbildungen dargestellt.



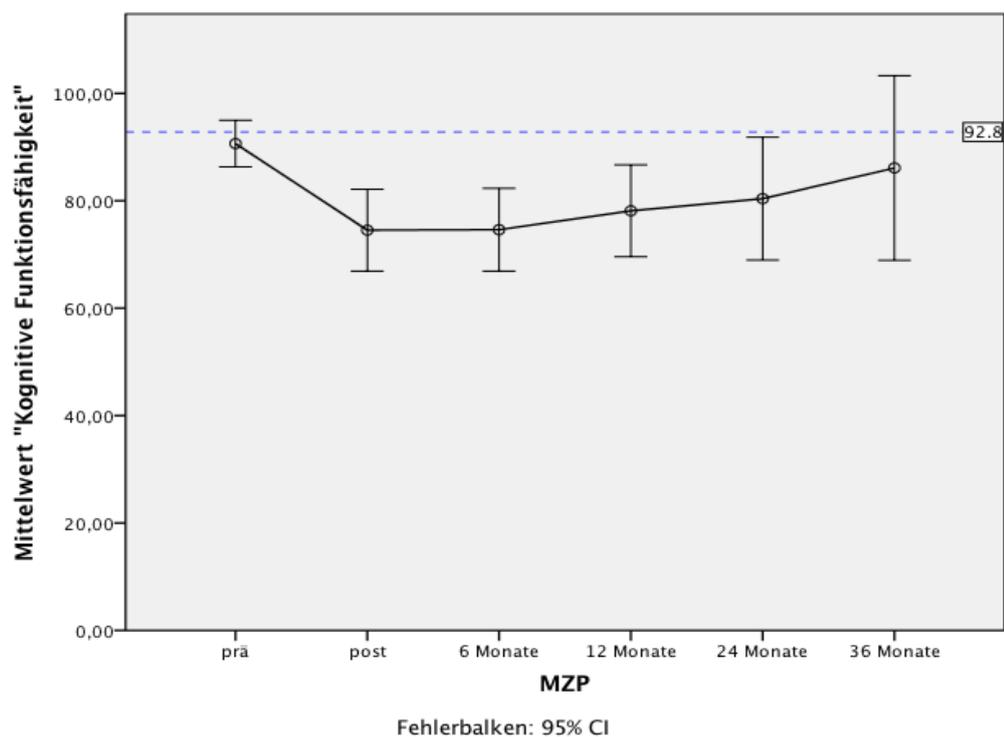
**Abbildung 3.4:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Allgemeine Lebensqualität“ des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). Die blau gestrichelte Waage-rechte gibt den Mittelwert der Referenzpopulation an.



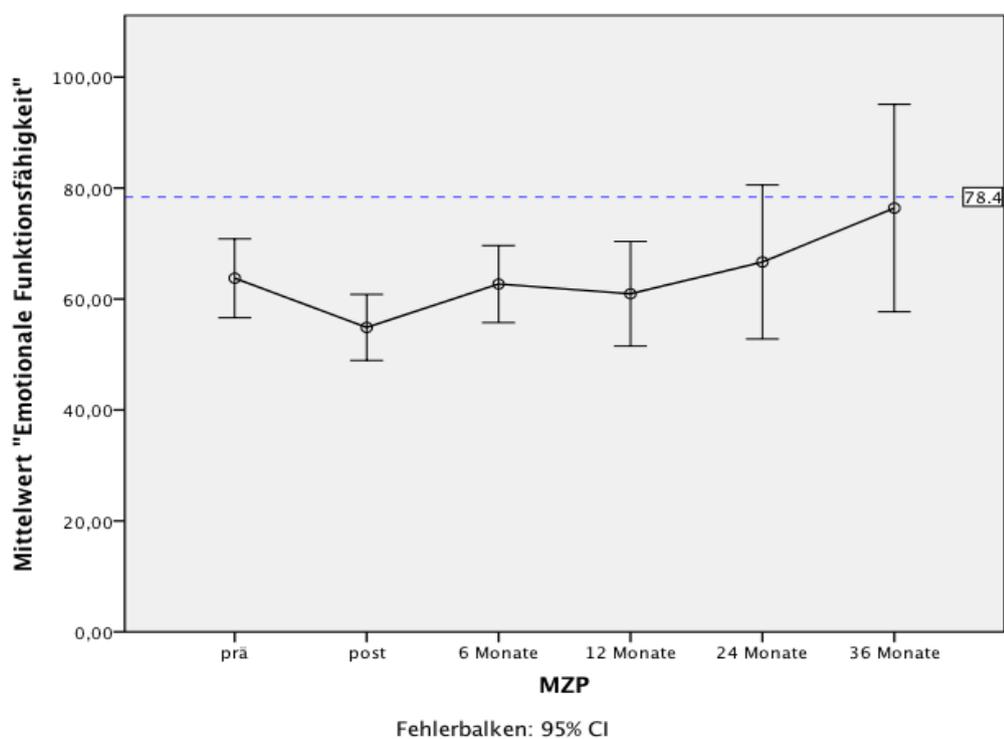
**Abbildung 3.5:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Rollenfunktionsfähigkeit“ des E-ORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). Die blau gestrichelte Waage-rechte gibt den Mittelwert der Referenzpopulation an.



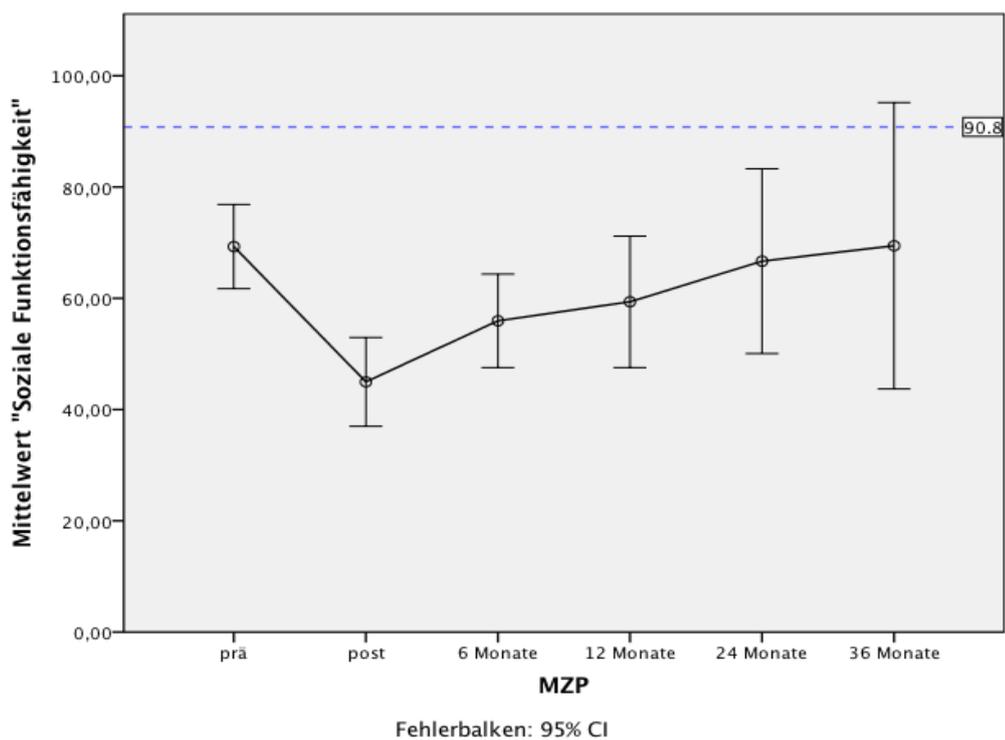
**Abbildung 3.6:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Physische Funktionsfähigkeit“ des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). Die blau gestrichelte Waage-rechte gibt den Mittelwert der Referenzpopulation an.



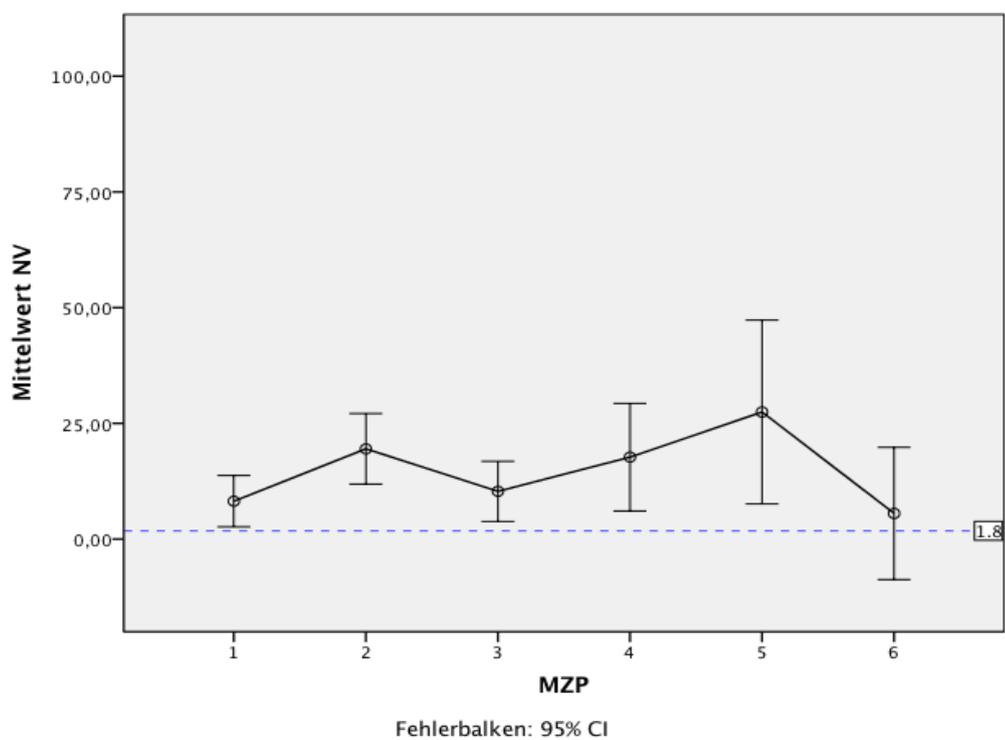
**Abbildung 3.7:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Kognitive Funktionsfähigkeit“ des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). Die blau gestrichelte Waagerechte gibt den Mittelwert der Referenzpopulation an.



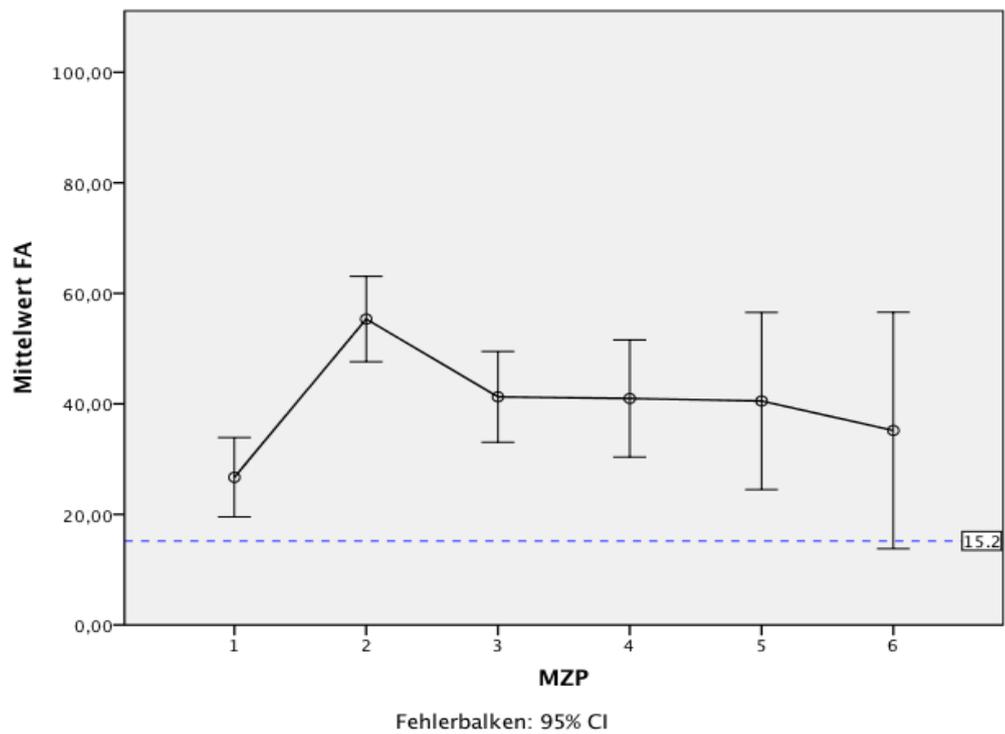
**Abbildung 3.8:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Emotionale Funktionsfähigkeit“ des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). Die blau gestrichelte Waagerechte gibt den Mittelwert der Referenzpopulation an.



**Abbildung 3.9:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der Skala „Soziale Funktionsfähigkeit“ des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). Die blau gestrichelte Waagerechte gibt den Mittelwert der Referenzpopulation an.



**Abbildung 3.10:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ (NV) des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). Die blau gestrichelte Waagerechte gibt den Mittelwert der Referenzpopulation an.



**Abbildung 3.11:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der Symptomskala „Fatigue“ (FA) des EORTC's über den zeitlichen Verlauf (MZP 1- MZP 6). Die blau gestrichelte Waagerechte gibt den Mittelwert der Referenzpopulation an.

### 3.3.3 Lebensqualität im zeitlichen Verlauf

Wie in der unter Abschnitt 1.4 aufgestellten zweiten Hypothese angenommen, kam es bei den ermittelten Werten der Lebensqualität (GLQ sowie alle funktionalen Skalen) zu den erwarteten Verläufen. Sowohl der Abfall der Werte („Slope 1“) zwischen dem Ausgangswert (MZP 1) und der ersten postoperativen Messung (MZP 2), als auch die daraufhin im zeitlichen Verlauf konstant linear verlaufenden Werte („Slope 2“) bis hin zum MZP 6 (36 Monaten postoperativ) waren statistisch signifikant. Dieses Ergebnis bestätigt die Validität/Gültigkeit des für die Berechnungen genutzten Modells und die signifikante Abnahme der Werte in der frühen postoperativen Phase sowie eine hierauf folgende konstante Zunahme der Werte im weiteren postoperativen Verlauf (siehe **Tabelle 3.14-15**).

|   | GLQ         |         | PF          |         | RF          |         |
|---|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|
|   | Schätz-wert | P-Wert  | Schätz-wert | P-Wert  | Schätz-wert | P-Wert  |
| <b>Ausgangswert</b>                         | 82,4        | <0,0001 | 94,2        | <0,0001 | 90,9        | <0,0001 |
| <b>Slope 1<br/>(Ausgangswert bis MZP 1)</b> | -11,1       | 0,0061  | -23,7       | <0,0001 | -24,3       | <0,0001 |
| <b>Slope 2<br/>(MZP 1 bis MZP 6)</b>        | 2,6         | 0,0489  | 3,6         | 0,0031  | 2,9         | 0,0851  |

**Tabelle 3.14:** Ergebnisse der multivariaten Analyse unter Einbeziehung bestimmter Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, PCI, Tumorentität) in Bezug auf den Globalen Gesundheitszustand (GLQ), Physische Funktionsfähigkeit (PF) und Rollenfunktionsfähigkeit (RF).

|   | EF          |         | KF          |         | SF          |         |
|---|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|
|   | Schätz-wert | P-Wert  | Schätz-wert | P-Wert  | Schätz-wert | P-Wert  |
| <b>Ausgangswert</b>                         | 95,7        | <0,0001 | 114,6       | <0,0001 | 105,3       | <0,0001 |
| <b>Slope 1<br/>(Ausgangswert bis MZP 1)</b> | -8,1        | 0,0224  | -17,2       | <0,0001 | -19,8       | <0,0001 |
| <b>Slope 2<br/>(MZP 1 bis MZP 6)</b>        | 3,2         | 0,0067  | 1,9         | 0,1503  | 3,3         | 0,0091  |

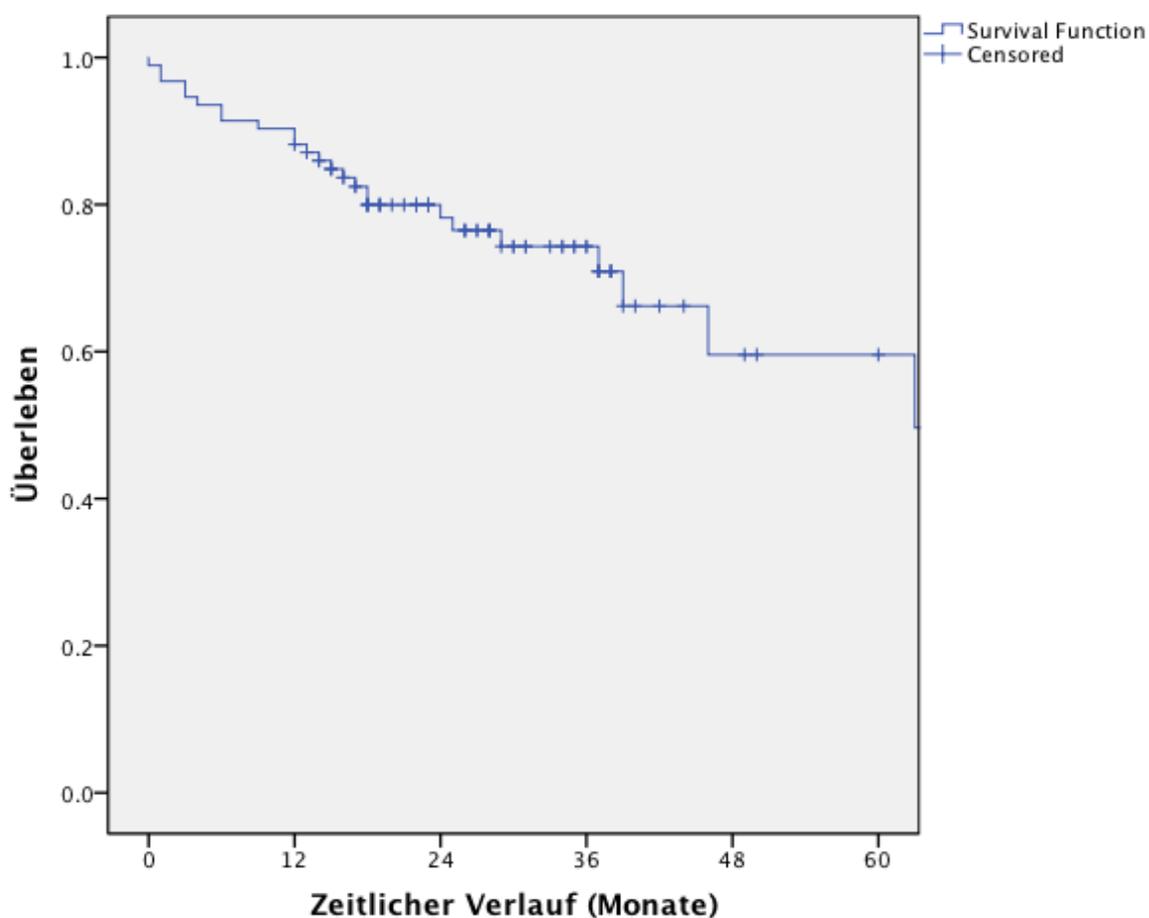
**Tabelle 3.15:** Ergebnisse der multivariaten Analyse unter Einbeziehung bestimmter Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, PCI, Tumorentität) in Bezug auf die Emotionale Funktionsfähigkeit (EF), Kognitive Funktionsfähigkeit (KF) und Soziale Funktionsfähigkeit (SF).

Auch im Rahmen der multivariaten Analyse unter Einbeziehung ausgewählter Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, PCI, Tumorentität) blieben die Verläufe signifikant. Somit haben diese Patientencharakteristika einen Einfluss auf den Verlauf der HLQ über die Zeit.

Aufgrund der nicht einheitlichen zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Messzeitpunkten, ist die Beziehung zwischen der Zeit und HQL- Funktion curvilinear.

### 3.4 Überleben

Das Überleben der Patienten der vorliegenden Studie wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Kurve berechnet. Auf **Abbildung 3.12** ist der graphische Verlauf ersichtlich. Die geschätzten Werte des Überlebens, unabhängig von den unterschiedlichen Tumorentitäten des Patientenkollektivs, liegen bei 88% nach einem Jahr, 78% nach zwei und 70% nach drei Jahren.



**Abbildung 3.12:** Überlebenskurve des Patientenkollektivs nach Kaplan-Meier

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualitäten (HQL) bei Patienten mit Peritonealkarzinose (PC) vor, während und nach Behandlung mit einem multimodalen Therapiekonzept nach P.H. Sugarbaker (Sugarbaker et al. 1989). Dieses Therapiekonzept beinhaltet die multiviszzerale Resektion (CRS), kombiniert mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC).

Im Folgenden soll die aktuelle Studienlage dargestellt und das Studienkollektiv sowie die erhobenen Werte zur HQL bewertet und interpretiert werden. Zusätzlich sollen die Ergebnisse mit den Werten einer deutschen Normalbevölkerung sowie anderen zu dieser Thematik publizierten Studien verglichen und abschließend der Studienaufbau und die statistischen Methoden kritisch betrachtet werden.

### 4.1 Vergleichbare Studien/Studienlage

Die Peritonealkarzinose hat mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von ca. 6 Monaten nach Diagnosestellung ohne adäquate therapeutische Intervention eine infauste Prognose (Sadeghi et al. 2000). Mit dem von P. H. Sugarbaker 1989 eingeführten multimodalen Therapiekonzept konnte jedoch in zahlreichen Studien eine signifikante Lebenszeitverlängerung erreicht werden (Elias et al. 2001, Verwaal et al. 2003, Yan et al. 2009, Gill et al. 2011, Yang et al. 2011). So konnte von Verwaal et al. 2008 im Rahmen einer Erweiterung der Studie von 2003 eine 5-JÜR von 45% (bei Patienten mit R1 Resektion) beschrieben.

Trotz der signifikant verlängerten Lebenszeit hat sich das neue Therapieregime bis heute nicht in den allgemeinen Leitlinien als Standardtherapie durchsetzen können. Es werden weiterhin eine hohe Morbidität und Mortalität sowie eine Reduktion der HQL und eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes diskutiert (McQuellon et al. 2008).

Im Vergleich hierzu wurde z.B. die Chirurgie kolorektaler Lebermetastasen bereits zu einem therapeutischen Standard erklärt, obwohl eine schwächere publikationsbedingte Evidenz im Vergleich zur Behandlung isolierter Peritonealmetastasen vorliegt (Schmiegel et al. 2010).

Um die Aussagekraft dieser kritischen Hypothesen aufzuklären, haben sich sowohl die vorliegende Arbeit als auch andere Studien mit der HQL von Patienten mit PC beschäftigt. Zum aktuellen Zeitpunkt (Dezember 2012) entspricht die vorliegende Arbeit, unseres Wissens nach, der drittgrößten Serie an konsekutiv eingeschlossenen Patienten innerhalb eines PC-Zentrums, welche mit Hilfe des multimodalen Therapiekonzeptes behandelt und prospektiv hinsichtlich ihrer HQL im zeitlichen Verlauf untersucht wurden. Somit kann die Studienteilnehmerzahl im Vergleich zu anderen Studien dieser Art als hoch eingestuft werden, wie auch aus **Tabelle 4.1** hervorgeht. Zur Bearbeitung dieser Thematik haben insgesamt drei Studien den gleichen Fragebogen wie in der vorliegenden Studie (EORTC QLQ-C30) genutzt: Schmidt et al. 2005, Jess et al. 2008 und Zenasni et al. 2009. **Tabelle 4.1.** bietet eine Übersicht über die aktuelle Studienlage.

| <b>Autoren</b>                                    | <b>Titel</b>  | <b>Jahr</b> | <b>Journal</b>               | <b>n</b> | <b>Primarius</b>  |
|---|---|-------------|------------------------------|----------|---|
| <b>Duckworth K.E.,<br/>McQuellon R.P., et al.</b> | Patient Rated Outcomes and Survivorship Following Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CS + HIPEC)                             | 2012        | Journal of Surgical Oncology | 102      | Appendix (66/102), Kolon (14/102), MPM, Ovar, Andere              |
| <b>Hill A.R.,<br/>McQuellon R.P., et al.</b>      | Survival and quality of life following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colonic origin.    | 2011        | Annals of Surgical Oncology  | 62       | Kolon   |
| <b>Lim C.,<br/>Tordjmann D., et al.</b>           | Prospective study of quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis. | 2010        | Bulletin du Cancer           | 32       | Kolon/Rektum (17/32), Ovar, Magen, Appendix, MPM, PMP, Peritoneum |
| <b>Zenasni F.,<br/>Botella M.,<br/>et al.</b>     | The long-term impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on survivors treated  | 2009        | Support Care in Cancer       | 68       | PMP, MPM, Kolon/Rektum, Appendix, An-                             |

|   |   |      |  |    |   |
|---|---|------|--|----|---|
|   | for peritoneal carcinomatosis:<br>a cross-sectional study.  |      |  |    | dere  |
| <b>Jess P.,<br/>Iversen<br/>L.H., et al.</b>                  | Quality of life after cytoreduc-<br>tive surgery plus early intraperi-<br>toneal postoperative chemo-<br>therapy for pseudomyxoma<br>peritonei: a prospective study.                                    | 2008 | Disease of<br>the Colon<br>& Rectum            | 23 | PMP   |
| <b>McQuellon<br/>R.P., Dan-<br/>hauer S.C.,<br/>et al.</b>    | Monitoring health outcomes<br>following cytoreductive surgery<br>plus intraperitoneal hyperther-<br>mic chemotherapy for perito-<br>neal carcinomatosis.  | 2007 | Annals of<br>Surgical<br>Oncology              | 96 | Appendix<br>(36/96), Ko-<br>lon/Rektum<br>(24/96), MPM,<br>Ovar, Magen,<br>Andere   |
| <b>Tuttle T.M.,<br/>Zhang Y.,<br/>et al.</b>                  | Toxicity and quality of life after<br>cytoreductive surgery plus hy-<br>perthermic intraperi- toneal<br>chemotherapy.   | 2006 | Annals of<br>Surgical<br>Oncology              | 35 | Appendix<br>(19/35), Kolon,<br>MPM, Magen,<br>Dünndarm, Gal-<br>lenblase,<br>CUP/Unknown                                    |
| <b>Schmidt<br/>U., Dahlke<br/>M.H., et al.</b>                | Perioperative morbidity and<br>quality of life in long-term sur-<br>vivors following cytoreductive<br>surgery and hyperthermic in-<br>traperitoneal chemotherapy.                                       | 2005 | European<br>Journal of<br>Surgical<br>Oncology | 67 | Appendix<br>(22/67), Ovar,<br>Kolon, Peri-<br>toneum, Ma-<br>gen, Pankreas,<br>CUP/Unknown,<br>Leber, Dünn-<br>darm, Uterus |
| <b>Alexander<br/>R.,<br/>Mavrouka-<br/>kis S., et<br/>al.</b> | Impact of tumor resection<br>(Rxn) and intraperitoneal (IP)<br>chemotherapy (CHRx) on<br>health related quality of life<br>(HRQL) in patients (Pts) with<br>peritoneal surface malignan-<br>cies (PSM). | 2004 | Annals of<br>Surgical<br>Oncology              | 73 | Gastrointestina-<br>ler Primarius<br>(50/73), MPM<br>(23/73)  |

|  |  |      |                                       |    |  |
|--|--|------|---------------------------------------|----|--|
| <b>McQuellon R.P., Loggie B.W., et al.</b> | Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. | 2003 | Annals of Surgical Oncology           | 17 | Appendix (10/17), Kolon, Ovar, Peritoneum          |
| <b>McQuellon R.P., Loggie B.W., et al.</b> | Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis.  | 2001 | European Journal of Surgical Oncology | 64 | Magen, Pankreas, Leber, Gallenblase, Kolon, Rektum |

**Tabelle 4.1:** Aktuelle Studienlage zur Thematik der HQL bei Patienten mit PC nach Behandlung mit CRS und HIPEC (n= Anzahl der Patienten des Kollektivs, MPM= malignes peritoneales Mesotheliom, PMP= Pseudomyxoma peritonei).

## 4.2 Bewertung und Interpretation des Patientenkollektivs

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv handelt es sich um eine heterogene Gruppe hinsichtlich der verschiedenen Patientencharakteristika. **Tabelle 4.2** stellt eine Übersicht dieser Daten des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie und der Kollektive vergleichbarer Studien dar.

|  | <b>Vorliegende Studie</b>                              | <b>Jess et al. 2008</b>       | <b>Schmidt et al. 2005</b>            | <b>Tuttle et al. 2006</b>           |
|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Patientenanzahl (zum Studienbeginn)</b> | 112  | 23                            | 67                                    | 35                                  |
| <b>Mittleres Alter in Jahren</b>           | 56 (27-77)   | 53 (32-78)                    | 52 (20-72)                            | 52                                  |
| <b>Geschlecht</b>                          | w: 61% (n=55)<br>m: 39% (n=35)                         | w: 65% (n=15)<br>m: 35% (n=8) | w: 60% (n=40)<br>m: 40% (n=27)        | w: 49% (n=17)<br>m: 51% (n=18)      |
| <b>Häufigsten Primärtumore</b>             | Kolon/Rektum 21%<br>Ovar 19%<br>PP 16%<br>Appendix 16% | PP 100%                       | Appendix 33%<br>Kolon 10%<br>Ovar 22% | Appendix 54%<br>Kolon 20%<br>MPM 9% |
| <b>Operationszeit in min</b>               | Mittlere OPZ: 433 (85-960)                             | Mittlere OPZ: 290 (75-465)    | Mittlere OPZ: 420 (120-1200)          | Median: 423                         |
| <b>CCR-0/1</b>                             | 82 % (n= 74)   | 91% (n=21)                    | 67% (n=45)                            | 57% (n= 20)                         |
| <b>CCR-2</b>                               | 11% (n= 10)  | 0% (n=0)                      | -                                     | 23% (n= 8)                          |
| <b>CCR-3</b>                               | 7% (n= 6)  | 9% (n=2)                      | -                                     | 20% (n= 7)                          |
| <b>Mittlere ITS-Zeit in Tagen</b>          | 8,2 (1-77)   | -                             | 5 (1-116)                             | -                                   |

|                              |              |           |            |      |
|------------------------------|--------------|-----------|------------|------|
| <b>Mittlere GLD in Tagen</b> | 23,5 (2-108) | 18 (2-46) | 25 (6-116) | 13,9 |
|------------------------------|--------------|-----------|------------|------|

**Tabelle 4.2:** Vergleich der deskriptiven Daten des vorliegenden Patientkollektivs mit den Kollektiven vergleichbarer Studien (w= weiblich, m= männlich, PP= Pseudomyxoma peritonei, MPM= Malignes peritoneales Mesotheliom, OPZ= Operationszeit, GLD= Gesamtliegedauer, „Range“ in Klammern).

Aus der **Tabelle 4.2** geht hervor, dass bei dem Vergleich der Patientkollektive der verschiedenen Studien unter einander, die Patientencharakteristika insgesamt sehr ähnlich sind. Zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie, im besten Fall nicht lange nach Diagnosestellung, beträgt das Durchschnittsalter der Patienten in alle Studien 52-56 Jahre. Die Geschlechterverteilung innerhalb der Kollektive ist, mit Ausnahme des Kollektivs von Tuttle et al. ebenfalls sehr ähnlich. So sind knapp über die Hälfte der Patienten weiblichen Geschlechts.

Auch die überwiegende Anzahl der zugrundeliegenden Primärtumore sind ähnlich in dem Sinne, als das das kolorektale-, das Appendix- und das Karzinom des Ovars in allen Studien, bis auf Jess et al. am häufigsten auftreten. Die durchschnittlichen Operationszeiten liegen mit 420-433 Minuten, sowie einem Medianwert von 423 Minuten in 3 Studien auch sehr dicht beieinander. Eine Ausnahme stellt erneut Jess et al. mit 290 Minuten dar. Diese teilweise von den restlichen Studien abweichenden Werte nach Jess et al. lassen sich vermutlich durch die Tatsache erklären, dass sich die Arbeitsgruppe ausschließlich mit der Behandlung eines einzigen Primärtumors, dem Pseudomyxoma peritonei beschäftigt hat.

Die mittlere Gesamtliegedauer der vorliegenden Studie mit 23,5 Tagen entspricht in etwa der ermittelten Liegezeit von Schmidt et al. mit 25 Tagen. Die anderen zwei Studien liegen etwas unter diesen Werten. Um hier eine aussagekräftige Erklärung hinsichtlich der Abweichungen treffen zu können, müssten in weiteren Studien z.B. die verschiedenen Krankheitsstadien zu Therapiebeginn, OP-Dauer und –Ausmaß sowie die Behandlungsstandards der einzelnen Kliniken untersucht werden.

Im Vergleich zu den Ergebnissen von Tuttle et al. konnte in dieser Studie deutlich häufiger ein CCR-Score von 0/1 erreicht werden (82% im Vergleich zu 57%). Dieses Ergebnis kann gegebenenfalls mitunter durch eine kleinere Lernkurve bei der Durchführung der Operation erklärt werden, welche sich auf das deutlich kleinere Patientkollektiv

von Tuttle et al. zurückzuführen ließe. Der Stellenwert dieser sogenannten Lernkurve wird im Folgenden noch näher diskutiert werden (Yan et al. 2007b, Smeenk et al. 2007).

Das Erreichen einer kompletten Zytoreduktion (CCR-0/1) stellt einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar (Verwaal et al. 2008, Elias et al. 2010, Sugarbaker et al. 2012). Daher sollte die Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes ausschließlich an großen, spezialisierten PC-Zentren stattfinden (Smeenk et al. 2007, Mohamed et al. 2009, Elias et al. 2010). Jess et al. konnten mit 91% am häufigsten eine CCR-0/1 Resektion erreichen. Hierfür könnte erneut die Tatsache, dass in dieser Studie ausschließlich Patienten mit PP therapiert wurden ursächlich sein.

Eine detaillierte Darstellung der Heterogenität des vorliegenden Patientenkollektivs findet sich unter **Abschnitt 4.5.1**.

## 4.3 Interpretation der Auswertung des Fragebogens

### 4.3.1 Beschreibung und Interpretation der eigenen Werte der HLQ

Bei Betrachtung der erhobenen Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten fällt auf, dass sich die zuvor unter **Abschnitt 2.7** aufgestellten Hypothesen bestätigen lassen. Wie vorab im Ergebnisteil beschrieben, nehmen die Werte direkt postoperativ, im Sinne von „Slope 1“ deutlich ab. Danach kommt es im Laufe der physischen und psychischen Regeneration über die Zeit zu einer Annäherung der Werte an die präoperativ erfassten Ausgangswerte, im Sinne von „Slope 2“. Die **Abbildungen 3.5-12** stellen den beschriebenen Verlauf graphisch dar. In den folgenden Abschnitten sollen die verschiedenen Verläufe der Skalen separat diskutiert werden.

#### 4.3.1.1 Globaler Gesundheitszustand

Genauer betrachtet steigt der Wert der GLQ (stellvertretend für den allgemeinen Gesundheitszustand/Gesamtwohlbefinden der Patienten) bereits nach 6 Monaten von 54,87 signifikant auf einen Wert von 66,27 an, welcher somit fast dem Ausgangswert von 69,30 entspricht. Im weiteren Verlauf übersteigt der Wert der GLQ nach 24 Monaten sogar den Ausgangswert, um nach 36 Monaten dann einen Wert von 77,78 zu erreichen. Dieser liegt über dem Wert der Deutschen Normalbevölkerung von 70,8 nach Schwarz und Hinz 2001. Für die zentrale Fragestellung dieser Arbeit bedeutet diese Entwicklung der Werte über die Zeit, dass sie mit „Ja“ zu beantworten ist: Ja, die HQL der Patienten ist nach Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes, dem Nutzen und dem Risiko des Selbigen angemessen und adäquat.

Dieses Ergebnis konnte auch in andere Studien bestätigt werden. So berichteten z.B. Hill et al. 2011, dass sich bei 62 mit dem multimodalen Therapiekonzept behandelten Patienten, die Werte in der Mehrheit aller Skalen nach 3-6 Monaten postoperativ dem Ausgangswert wieder angeglichen haben.

87% der Langzeitüberlebenden von McQuellon et al. bewerteten ihre HQL sogar als gut bis excellent (McQuellon et al. 2003, McQuellon et al. 2001).

Auch Zenasni et al. berichten in ihrer Studie aus 2009 von 68 PC-Patienten, welche ihre HQL als gut bis sehr gut bewerteten mit einem Medianwert von 67%. Zwei der 21 in

dieser Studie von den Patienten zu beurteilenden Aspekte der Lebensqualität wurden allerdings lediglich mit 57% bzw. 23% (Zukunftsaussichten und Sexualfunktion) bewertet. Hinsichtlich der Werte dieser zwei genannten Aspekte könnte eine intensive psychoonkologische Betreuung eine Möglichkeit zur Verbesserung darstellen.

Die Faktoren, welche Einfluss auf die Ergebnisse der GLQ haben dürften vielfältig sein. So kann mitunter zum Beispiel das Stadium der Krankheit bei Diagnosestellung und Therapiedurchführung, zum anderen aber auch die persönliche Einstellung und die vorhandenen sozialen Strukturen des Patienten entscheidend für die subjektiv empfundene Lebensqualität sein. Gray et al. 2011 haben in ihrer Studie 496 Patienten mit kolorektalem Karzinom hinsichtlich ihrer HLQ untersucht. Ziel war es modifizierbare Einflussfaktoren auf die HQL der Patienten zu identifizieren. Dabei sind sie zu dem Ergebnis gekommen, dass tatsächlich die meisten Faktoren beeinflussbar sind und mit gezielten Interventionen verbessert werden könnten. So sind z.B. Angst, Sorge und Depressionen der Patienten signifikante Einflusswerte auf die HQL und könnten, wie bereits erwähnt, durch psychoonkologische Betreuung vermindert werden. Besonders wichtig ist diese Betreuung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei Einsetzen der Therapie. Jedoch hat die Nachbehandlung, besonders im Falle eines Rezidivs ebenfalls einen großen Stellenwert (Gray et al. 2011).

Siassi et al. kamen 2009 dementsprechend zu dem Ergebnis, dass klinische Faktoren wie z.B. ein postoperatives permanentes Stoma einen eher geringen und zeitweiligen Einfluss auf die HQL haben. Dieser Tatsache hingegen wird Faktoren, wie die Persönlichkeit des Patienten, emotionale Instabilität oder Kohärenzgefühl ein großer und vor allem stetiger Einfluss auf die HQL zugeschrieben (Siassi et al. 2009).

Desweiteren hat das Krankheitsstadium sowie das Auftreten von Rezidiven im zeitlichen Verlauf einen großen Einfluss auf die HQL-Werte. So konnte gezeigt werden, dass die HQL von Patienten bei Diagnosestellung, welche einerseits ausgeprägte Metastasen oder andererseits noch keine Staging-Untersuchung durchlaufen hatten, tendenziell schlechter war (Gray et al. 2011).

#### 4.3.1.2 Funktionale Skalen

Bei Betrachtung der Funktionalen Skalen fällt ebenfalls auf, dass die zuvor aufgestellten Hypothesen bestätigt werden können. Mit Ausnahme der Rollen- und Kognitive Funktionsfähigkeit erreichen alle Skalen wieder ihren Ausgangswert und liegen nach 36 Mo-

naten teilweise nur knapp unter den Werten der Normalbevölkerung. Die Skala der Sozialen Funktionsfähigkeit nähert sich etwas verzögert dem Ausgangswert (69,30) und erreicht ihn mit 69,44 zum letzten MZP. Vor allem diese drei beschriebenen Skalen könnten in Zukunft mit Hilfe einer strukturierteren interdisziplinären Herangehensweise verbessert werden. An dieser Stelle ist insbesondere die enge Zusammenarbeit von den behandelnden Onkologen, Chirurgen, Anästhesisten, Diätassistenten und vor allem auch Psychoonkologen gemeint. Unserer Meinung nach liegt der Schlüssel zu einem optimalen Therapieerfolg in der interdisziplinären Zusammenarbeit und Therapie.

Im Rahmen der onkologischen Lebensqualitätsforschung konnte beispielsweise bei Patienten mit malignem Melanom eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch kurzzeitige Durchführung einer kognitiven Verhaltenstherapie erzielt werden. Mehrere Studien beschrieben eine hieraus resultierende Stressminderung und dementsprechende Verbesserung der Lebensqualität (Trask et al 2001, Trask et al. 2003).

Zudem kamen Lim et al. 2010 zu der Schlussfolgerung, dass den Patienten bereits beim Prozess der Entscheidungsfindung zugehörige HQL-Daten präsentiert werden sollten. Dies soll die Entscheidungsfindung erleichtern und die Patienten darauf vorbereiten welche Einschränkungen der HQL eventuell zu erwarten und bereits von anderen Patienten beschrieben worden sind (Lim et al. 2010).

#### 4.3.1.3 Symptomskalen

Hinsichtlich der Symptomskalen kommt es teilweise zu Abweichungen von dem zuvor beschriebenen, fast regelhaften Verlauf der anderen Skalen. Hier seien vor allem Fatigue, Schlaf- und Appetitlosigkeit erwähnt, welche auch noch nach 36 Monaten bei den Patienten persistieren. Dies sind Symptome, welche zum einen für die Krebserkrankung spezifisch und zum anderen aber auch durch psychische Komorbiditäten wie z.B. Depressionen begründet sein können (Wagner et al. 2004, Yamamoto et al. 2013).

Depressionen spielen unter anderem als Begleiterscheinung im Verlauf von Krebserkrankungen eine bedeutende Rolle und können die HQL der Patienten deutlich einschränken (Fallowfield et al. 2001, Sharpe et al. 2004, Moussavi et al. 2007). Hier ist daher erneut auf die Wichtigkeit der psychoonkologischen Betreuung hinzuweisen, um diese Aspekte der HQL in Zukunft verbessern zu können. Zudem konnte in einer Studie von Strong et al. 2008 gezeigt werden, dass Angst und Depressionen im Rahmen einer

Krebserkrankung auch erfolgreich mit Hilfe von pflegerischer Unterstützung, Bewegung und Antidepressiva verbessert werden können (Strong et al. 2008).

Laut Sharpe et al. 2004 stellt jedoch eine der größten Schwierigkeiten in der Therapie von Depressionen (als Begleiterkrankung von onkologischen Krankheiten) das Erkennen der Depression an sich dar. Daher sollte die Einführung von Screening-Verfahren zur frühzeitigen Erkennung, Diagnosestellung und Therapiebeginn von psychischen Komorbiditäten in Erwägung gezogen und ggf. in das Therapiekonzept integriert werden (Pignone et al. 2002, Walker et al. 2009).

Auch Fatigue, welches ebenfalls ein Symptom ist das in der vorliegenden Studie lange persistiert, hat einen großen Einfluss auf die HQL von Patienten (Gray et al. 2011). Die „CRF“ (Cancer related Fatigue) wird je nach Studienlage mit 15-90% bei Krebspatienten beschrieben (Stasi et al. 2003). Es konnte jedoch in mehreren Studien gezeigt werden, dass auch dieses Symptom modifizierbar ist und dass mit stufenweise gesteigerter Aktivität signifikante Erfolge hinsichtlich einer Verbesserung erzielt werden können (Knols et al. 2005; Courneya et al. 2007).

Alle diese Erkenntnisse bestätigen unsere Auffassung bezüglich der essentiellen Wichtigkeit einer begleitenden psychoonkologischen Betreuung der Patienten und lassen uns optimistisch in die Zukunft blicken, da auf diesem Wege noch viel im Sinne der Patienten erreicht und verbessert werden kann.

#### 4.3.1.4 Zusammenfassung

Entsprechend der oben genannten Ergebnisse und der Beschreibung von wesentlichen modifizierbaren Einflussfaktoren welche zukünftig weiter zu optimieren sind, kann Kritikern mit dem Argument, dass die Reduktion der HQL dem Nutzen des Therapiekonzeptes nicht adäquat ist, somit nicht zugestimmt werden.

Zudem kommt es auch im Rahmen des natürlichen Verlaufs der Krankheit aufgrund der resultierenden Symptome und des nicht vermeidbaren emotionalen und sozialen Stresses zu einer deutlich reduzierten HQL der Patienten (Gray et al. 2011). Mit der Aussicht auf ein signifikant verlängertes Überleben, kann somit unserer Meinung nach, streng selektierten Patienten die Durchführung der multimodalen Therapie bei Sicherstellung einer begleitenden psychoonkologischen Betreuung an einem spezialisierten PC-Center empfohlen werden.

### 4.3.2 Vergleich mit Werten der Referenzbevölkerung

Im Folgenden sollen die unter **Abschnitt 3.3** dargestellten HQL-Werte des vorliegenden Patientenkollektives mit den ebenfalls bereits dargestellten Werten der Referenzbevölkerung nach Schwarz und Hinz et al. 2001 verglichen und diskutiert werden. In diesem Rahmen sollen die Ergebnisse separat zu den Messzeitpunkten 1, 2 und 5 genauer betrachtet werden.

#### 4.3.2.1 präoperativ (MZP 1)

Die präoperativ erhobenen Ausgangswerte des Globalen Gesundheitszustandes (GLQ) sowie der Funktionalen Skalen der Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs entsprechen tendenziell den Werten der deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz und Hinz et al. 2001. Leichte Abweichungen sind in der Rollenfunktionsfähigkeit, Emotionalen und der Sozialen Funktionsfähigkeit zu erkennen. Die Werte dieser Skalen sind vermutlich allein aufgrund der Kenntnisnahme von der Krankheit niedriger als bei gesunden Menschen der Normalbevölkerung.

Anders verhält es sich mit den erhobenen Werten bezüglich der Symptomskalen. Hier sind deutliche Unterschiede erkennbar, welche **Tabelle 4.3** verdeutlicht. Die starken Abweichungen von der Normalbevölkerung könnten sich dadurch erklären lassen, dass bei den Patienten des Studienkollektivs eine Krebserkrankung (in teilweise auch stark fortgeschrittenem Stadium) vorliegt. Diese Krankheit bedingt das Vorhandensein von typischen Symptomen, wie z.B. Obstipation, Dyspnoe oder Übelkeit und Erbrechen, welche bei der gesunden Normalbevölkerung in der Regel nicht vorliegen. So ist z.B. Fatigue ein Symptom, welches die größte Prävalenz bei Krebspatienten zeigt, sodass 60-96% aller Patienten davon betroffen sind (Wagner et al. 2004).

Auch sind in Hinblick auf die schwere und lange Therapie inklusive der Operation, ITS- und Stationsliegezeit, der Rehabilitation und dem langen evtl. sogar kompletten Fernbleiben vom Arbeitsplatz für viele Patienten finanzielle Schwierigkeiten nicht auszuschließen. Dies könnte ein weiterer Grund sein, weshalb vor allem auch die Skala der Finanziellen Schwierigkeiten bereits präoperativ deutlich von den Werten der Deutschen Normalbevölkerung abweicht.

| Globaler Gesundheitszustand | Vorliegende Studie |       | Normalbevölkerung |      |
|-----------------------------|--------------------|-------|-------------------|------|
|                             | MW                 | SD    | MW                | SD   |
| <b>GLQ</b>                  | 69,30              | 24,71 | 70,8              | 22,1 |
| <b>Funktionale Skalen</b>   |                    |       |                   |      |
| <b>PF</b>                   | 85,50              | 20,74 | 90,1              | 16,7 |
| <b>RF</b>                   | 77,49              | 28,43 | 88,0              | 22,9 |
| <b>EF</b>                   | 63,74              | 26,8  | 78,7              | 21,0 |
| <b>KF</b>                   | 90,64              | 16,37 | 91,2              | 17,0 |
| <b>SF</b>                   | 69,30              | 28,49 | 91,0              | 19,4 |
| <b>Symptomskalen</b>        |                    |       |                   |      |
| <b>FA</b>                   | 26,71              | 27,04 | 17,1              | 22,0 |
| <b>NV</b>                   | 8,19               | 20,92 | 2,8               | 9,9  |
| <b>PA</b>                   | 23,68              | 30,37 | 15,4              | 24,4 |
| <b>DY</b>                   | 12,87              | 27,28 | 8,1               | 20,3 |
| <b>SL</b>                   | 32,16              | 33,90 | 16,4              | 27,2 |
| <b>AP</b>                   | 16,96              | 32,20 | 5,4               | 16,0 |
| <b>CO</b>                   | 17,54              | 28,25 | 3,6               | 13,7 |
| <b>DI</b>                   | 13,45              | 25,09 | 2,8               | 11,7 |
| <b>FI</b>                   | 22,22              | 30,43 | 6,0               | 18,2 |

**Tabelle 4.3:** Übersicht der präoperativen Werte (MZP 1, 1-3 Tage präoperativ) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz und Hinz 2001 (MZP= Messzeitpunkt).

#### 4.3.2.2 Postoperativ (MZP 2)

Zum zweiten MZP, also durchschnittlich 25-45 Tage nach der Operation, weichen die Werte in allen Skalen erwartungsgemäß stark von den Werten der Normalbevölkerung

ab. Aufgrund des invasiven, stark physisch und psychisch belastenden Eingriffes gibt es bei allen Patienten einen Abfall der HQL in allen Bereichen. Besonders betroffen sind die Skalen der Physischen Funktionsfähigkeit und der Sozialen Funktionsfähigkeit, welche postoperativ nur noch der Hälfte der Werte der Normalbevölkerung entsprechen. Hinsichtlich der Symptome sind erneut besonders Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung, Diarrhö und die Finanziellen Schwierigkeiten hervorzuheben. Eine detaillierte Übersicht bietet **Tabelle 4.4**.

Es ist leicht nachzuvollziehen, dass mit der Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes zunächst in vielen Bereichen deutliche Abweichungen im Sinne von Einschränkungen der HQL im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung zu verzeichnen sind. In einer Studie von McQuellon et al. 2001 konnte jedoch gezeigt werden, dass es auch diesbezüglich Unterschiede gibt, bzw. eine Reduktion der HQL nicht in jedem Fall postoperativ zu erwarten ist. So berichteten Patienten, welche präoperativ schwere Symptome wie z.B. Aszites vorwiesen, direkt postoperativ sogar eine Verbesserung der HQL. Bei Patienten welche präoperativ noch keine schweren Symptome präsentierten, war jedoch ein deutlicher Abfall der HQL zu verzeichnen (McQuellon et al. 2001).

| Globaler Gesundheitszustand | Vorliegende Studie |       | Normalbevölkerung |      |
|-----------------------------|--------------------|-------|-------------------|------|
|                             | MW                 | SD    | MW                | SD   |
| <b>GLQ</b>                  | 54,87              | 20,31 | 70,8              | 22,1 |
| <b>Funktionale Skalen</b>   |                    |       |                   |      |
| <b>PF</b>                   | 57,86              | 23,85 | 90,1              | 16,7 |
| <b>RF</b>                   | 46,23              | 31,29 | 88,0              | 22,9 |
| <b>EF</b>                   | 54,87              | 21,58 | 78,7              | 21,0 |
| <b>KF</b>                   | 74,53              | 27,66 | 91,2              | 17,0 |
| <b>SF</b>                   | 44,97              | 28,98 | 91,0              | 19,4 |
| <b>Symptomskalen</b>        |                    |       |                   |      |

|           |       |       |      |      |
|-----------|-------|-------|------|------|
| <b>FA</b> | 55,35 | 28,03 | 17,1 | 22,0 |
| <b>NV</b> | 19,50 | 27,68 | 2,8  | 9,9  |
| <b>PA</b> | 42,77 | 28,96 | 15,4 | 24,4 |
| <b>DY</b> | 32,70 | 31,68 | 8,1  | 20,3 |
| <b>SL</b> | 49,06 | 36,16 | 16,4 | 27,2 |
| <b>AP</b> | 37,74 | 36,42 | 5,4  | 16,0 |
| <b>CO</b> | 21,38 | 30,73 | 3,6  | 13,7 |
| <b>DI</b> | 27,67 | 36,24 | 2,8  | 11,7 |
| <b>FI</b> | 34,59 | 33,31 | 6,0  | 18,2 |

**Tabelle 4.4:** Übersicht der postoperativen Werte (MZP 2, 25-45 Tage postoperativ) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz und Hinz 2001 (MZP= Messzeitpunkt).

#### 4.3.2.3 Postoperativ (MZP 5)

Beispielhaft für die Rekonvaleszenz im zeitlichen Verlauf nach Durchführung der Therapie, sind in **Tabelle 4.5** die Werte des 5 MZPs im Vergleich mit der Normalbevölkerung dargestellt.

Es ist zu erkennen, dass sich die Werte wieder deutlich den Ausgangswerten vom ersten MZP bzw. den Werten der Normalbevölkerung angenähert, zum Teil sogar erreicht haben. Der Globale Gesundheitszustand (GLQ) beträgt z.B. nach durchschnittlich 22-27 postoperativ vergangenen Monaten 70,59 und der entsprechende Wert der Normalbevölkerung liegt mit vernachlässigbaren 0,21 Wertpunkten darüber (70,8). Da der GLQ stellvertretend für das allgemeine Gesamtwohlbefinden der Patienten steht, kann behauptet werden, dass sich die Patienten nach einer Zeit der körperlichen Regeneration und psychischen Verarbeitung der Krankheit wieder auf einem vertretbaren Level hinsichtlich ihrer HQL befinden.

Die größte Abweichung von den Normwerten innerhalb der Funktionalen Skalen betrifft die Soziale Funktionsfähigkeit. Diese beschreibt inwieweit physische und psychische Beschwerden den Patienten in der Ausführung seiner sozialen Aktivitäten einschränken. Innerhalb unseres Patientenkollektives wurde in 24,4 % der Fälle (n=22) z.B. ein

Enterostoma angelegt, welches nachweislich für viele Patienten die soziale Aktivität wenig bis stark einschränken kann. So beschreiben z.B. auch Schmidt et al. 2005 einen deutlichen Unterschied der GLQ bei Patienten mit und ohne Enterostoma (mit: 16,7 vs. ohne: 67,7) ihres Patientenkollektivs. Gray et al. 2011 konnten hingegen keinen signifikanten Unterschied der HQL bei Patienten mit und ohne Enterostoma feststellen.

Bei weiterer Betrachtung der Symptomskalen fällt auf, dass zum MZP 5 Diarrhö mit einem Wert von 39,22 noch von vielen Patienten beklagt wird (vergleichbarer Wert der Normalbevölkerung: 2,8). Dieser Wert sinkt zum MZP 6 weiter auf 11,11, könnte jedoch zum MZP 5 ein weiterer Grund für die eingeschränkte Soziale Funktionsfähigkeit sein.

| Globaler Gesundheitszustand | Vorliegende Studie |       | Normalbevölkerung |      |
|-----------------------------|--------------------|-------|-------------------|------|
|                             | MW                 | SD    | MW                | SD   |
| <b>GLQ</b>                  | 70,59              | 22,84 | 70,8              | 22,1 |
| <b>Funktionale Skalen</b>   |                    |       |                   |      |
| <b>PF</b>                   | 75,29              | 23,42 | 90,1              | 16,7 |
| <b>RF</b>                   | 74,51              | 29,53 | 88,0              | 22,9 |
| <b>EF</b>                   | 66,67              | 27,00 | 78,7              | 21,0 |
| <b>KF</b>                   | 80,39              | 22,23 | 91,2              | 17,0 |
| <b>SF</b>                   | 66,67              | 32,27 | 91,0              | 19,4 |
| <b>Sypmtomskalen</b>        |                    |       |                   |      |
| <b>FA</b>                   | 40,52              | 31,17 | 17,1              | 22,0 |
| <b>NV</b>                   | 27,45              | 38,61 | 2,8               | 9,9  |
| <b>PA</b>                   | 30,39              | 33,97 | 15,4              | 24,4 |
| <b>DY</b>                   | 21,57              | 28,73 | 8,1               | 20,3 |
| <b>SL</b>                   | 33,33              | 37,27 | 16,4              | 27,2 |
| <b>AP</b>                   | 19,61              | 31,31 | 5,4               | 16,0 |

|           |       |       |     |      |
|-----------|-------|-------|-----|------|
| <b>CO</b> | 1,96  | 8,08  | 3,6 | 13,7 |
| <b>DI</b> | 39,22 | 33,82 | 2,8 | 11,7 |
| <b>FI</b> | 23,53 | 32,84 | 6,0 | 18,2 |

**Tabelle 4.5:** Übersicht der postoperativen Werte im zeitlichen Verlauf (MZP 5, 22-27 Tage postoperativ) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung nach Schwarz und Hinz 2001 (MZP= Messzeitpunkt).

Besonders auffällig sind ebenfalls die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen. Diese, über knapp 2 Jahre postoperativ weiterhin persistierenden Symptome, liegen alle mit ihren Werten mehr als doppelt so hoch als die Werte der Normalbevölkerung. Wie bereits zuvor beschrieben, handelt es sich bei den körperlichen Symptomen um Einschränkungen, welche allgemein sehr spezifisch für Krebspatienten sind (Wagner et al. 2004, Stasi et al. 2003). Auch im Rahmen von adjuvant durchgeführten Chemotherapien treten diese Symptome vermehrt auf. Dementsprechend kann nicht erwartet werden, dass die betroffenen Patienten Werte auf dem gleichen Level einer gesunden Normalbevölkerung angeben. Daher sollte erwähnt werden, dass die beschriebenen persistenten Einschränkungen im Rahmen dieser Studie zum großen Teil der Krankheit und dem Krankheitsverlauf an sich zugeschrieben werden können (Gray et al. 2011) und nicht ausschließlich der ca. 2 Jahre zurückliegende Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes.

Allerdings weisen auch Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit noch deutlich schlechtere Werte als die der Normalbevölkerung auf. Hier kann erneut die Vermutung geäußert werden, dass diesen spezifischen Symptomen auch u.a. eine Depression zugrunde liegen kann (Wagner et al. 2004, Yamamoto et al. 2013). Um solche Einschränkungen der HQL im postoperativen Verlauf maximal verbessern und eventuell sogar vorbeugen zu können, ist es notwendig den Patienten während und auch nach der Therapie dauerhaft eine psychoonkologische Betreuung zur Seite zu stellen (siehe **Abschnitt 4.3.1**).

Insgesamt betrachtet wäre ein Vergleich der Daten mit einer „age-matched“ Kontrollgruppe unter Umständen noch aussagekräftiger gewesen. Dies war jedoch in dem Rahmen dieser Studie nicht möglich und somit die entsprechende Deutsche Normalbevölkerung nach Schwarz und Hinz 2001 als passend und ausreichend für die Erhebung unserer Ziele befunden.

### 4.3.3 Vergleich mit Werten anderer Studien

Wie bereits aus **Tabelle 4.1** hervorgeht, haben sich mittlerweile verschiedene Arbeitsgruppen mit der Erfassung der HQL bei Patienten mit PC und der Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes als Therapie befasst. Genau drei Studien (Schmidt et al. 2005, Jess et al. 2008, Zenasni et al. 2009) haben unter anderem das gleiche Messinstrument zur Erfassung der HQL benutzt, aufgrund dessen hier der direkte Vergleich am sinnvollsten erscheint.

#### 4.3.3.1 Jess et al. 2008

Jess et al. 2008 führten zu vier unterschiedlichen Messzeitpunkten die Erhebung der HQL von 12-14 Patienten durch:

- MZP1: präoperativ (n=13)
- MZP2: 3 Monate postoperativ (n=12)
- MZP3: 6 Monate postoperativ (n=14)
- MZP4: 24 Monate postoperativ (n=13)

Zu Beginn der Studie beinhaltete das Kollektiv insgesamt 23 Patienten, was auf eine Rücklaufquote der Fragebögen von 52-61% schließen lässt. Wie aus **Tabelle 3.8** ersichtlich, betrug die Rücklaufquote der vorliegenden Studie zum MZP1 und MZP2 insgesamt 92% bzw. 61% und fiel dann im Verlauf auf 41% nach 24 Monaten. Somit spiegelt sich ein sogenanntes Phänomen der „Attrition rate“ in beiden Studien wider. Hiermit wird die stetige Abnahme der ausgefüllten Fragebögen über den zeitlichen Verlauf beschrieben. Diese ist auf unterschiedliche Ereignisse zurückzuführen, wie z.B. das Versterben von Patienten oder ein physisches/psychisches Unvermögen aufgrund der Krankheit die Fragebögen auszufüllen und zurückzusenden (McQuellon 2008). **Tabellen 4.6** und **4.7** bietet einen direkten Vergleich der HQL-Werte der beiden Studien. Es werden sowohl der Globale Gesundheitszustand als auch die Funktionalen- und die Symptomskalen dargestellt.

| Globaler Gesundheitszustand | MZP | Vorliegende Studie |       |       | Jess et al. 2008 |      |      |
|-----------------------------|-----|--------------------|-------|-------|------------------|------|------|
|                             |     | n                  | MW    | SD    | n                | MW   | SD   |
| GLQ                         | 1   | 83                 | 69,30 | 24,71 | 13               | 73,6 | 18   |
|                             | 2   | 53                 | 54,87 | 20,31 | 12               | 61,2 | 14,7 |
|                             | 5/4 | 17                 | 70,59 | 22,84 | 13               | 72,5 | 26,6 |
| <b>Funktionale Skalen</b>   |     |                    |       |       |                  |      |      |
| PF                          | 1   | 83                 | 85,50 | 20,74 | 13               | 92,3 | 15,4 |
|                             | 2   | 53                 | 57,86 | 23,85 | 12               | 71,7 | 23,3 |
|                             | 5/4 | 17                 | 75,29 | 23,42 | 13               | 84,6 | 21,8 |
| RF                          | 1   | 83                 | 77,49 | 28,43 | 13               | 75,6 | 33,1 |
|                             | 2   | 53                 | 46,23 | 31,29 | 12               | 65,2 | 14,7 |
|                             | 5/4 | 17                 | 74,51 | 29,53 | 13               | 83,3 | 25,5 |
| EF                          | 1   | 83                 | 63,74 | 26,8  | 13               | 70,9 | 24,1 |
|                             | 2   | 53                 | 54,87 | 21,58 | 12               | 82,0 | 18,1 |
|                             | 5/4 | 17                 | 66,67 | 27,00 | 13               | 78,2 | 31,6 |
| KF                          | 1   | 83                 | 90,64 | 16,37 | 13               | 75,6 | 28,5 |
|                             | 2   | 53                 | 74,53 | 27,66 | 12               | 73,6 | 16,5 |
|                             | 5/4 | 17                 | 80,39 | 22,23 | 13               | 64,2 | 37,4 |
| SF                          | 1   | 83                 | 69,30 | 28,49 | 13               | 89,8 | 24,0 |
|                             | 2   | 53                 | 44,97 | 28,98 | 12               | 83,3 | 25,7 |
|                             | 5/4 | 17                 | 66,67 | 32,27 | 13               | 88,5 | 25,7 |

**Tabelle 4.6:** Vergleich der HQL-Werte (GLQ und Funktionale Skalen) der vorliegenden Studie mit der Studie von Jess et al. 2008 (MZP1= präoperativ, MZP2= 1-3 Monate postoperativ, MZP5/4= 24 Monate postoperativ in der jeweiligen Studie, n= Anzahl der Patienten, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung).

Wie erwartet, ist der tendenzielle Verlauf der Werte mit einer Abnahme der HQL-Werte direkt postoperativ („Slope 1“) und einem Wiederanstieg im Verlauf der Zeit („Slope 2“) in beiden Studien gleichermaßen abzuzeichnen. Auffallend ist, dass sowohl bei den Werten des GLQ als auch bei allen Funktionalen Skalen außer der Kognitiven Funktionsfähigkeit Jess et al. bessere Werte präsentieren. Dies kann zum einen an den unterschiedlichen Populationen (Deutsch vs. Dänisch) und deren unterschiedliche Auffassung und Definition von Lebensqualität liegen, zum anderen aber auch daran, dass es sich um unterschiedliche Primärtumoren handelt. Jess et al. behandelten ausschließlich Patienten mit diagnostiziertem PMP, wohingegen in der vorliegenden Studie überwiegend Kolorektal-/Ovarial- oder Appendixkarzinome therapiert wurden (16% der Patienten waren an einem PMP erkrankt). Es ist bekannt, dass das PMP bei multimodaler Therapie eine bessere Prognose und somit geringere Morbidität und Mortalität hat, als dies bei gastro-intestinalen Tumoren der Fall ist. So konnten in aktuellen Studien Ergebnisse mit einer 5-JÜR von bis zu 96% und einer 20-JÜR von bis zu 70% präsentiert werden (Sugarbaker 2006, Yan et al. 2007a). Diese Tatsache könnte ein Grund für die tendenziell besseren Werte und fast gleichbleibende Rücklaufquote über den zeitlichen Verlauf der Studie von Jess et al. 2008 sein.

| Symptomskalen | MZP | Vorliegende Studie |       |       | Jess et al. 2008 |      |      |
|---------------|-----|--------------------|-------|-------|------------------|------|------|
|               |     | n                  | MW    | SD    | n                | MW   | SD   |
| FA            | 1   | 83                 | 26,71 | 27,04 | 13               | 23,0 | 23,0 |
|               | 2   | 53                 | 55,35 | 28,03 | 12               | 30,4 | 19,7 |
|               | 5/5 | 17                 | 40,52 | 31,17 | 13               | 31,5 | 29,4 |
| NV            | 1   | 83                 | 8,19  | 20,92 | 13               | 3,9  | 9,9  |
|               | 2   | 53                 | 19,50 | 27,68 | 12               | 7,0  | 15,1 |
|               | 5/4 | 17                 | 27,45 | 38,61 | 13               | 3,9  | 9,9  |
| PA            | 1   | 83                 | 23,68 | 30,37 | 13               | 6,5  | 10,9 |
|               | 2   | 53                 | 42,77 | 28,96 | 12               | 20,8 | 18,9 |
|               | 5/4 | 17                 | 30,39 | 33,97 | 13               | 26,1 | 34,4 |

|           |     |    |       |       |    |      |      |
|-----------|-----|----|-------|-------|----|------|------|
| <b>DY</b> | 1   | 83 | 12,87 | 27,28 | 13 | 6,3  | 16,0 |
|           | 2   | 53 | 32,70 | 31,68 | 12 | 5,5  | 12,9 |
|           | 5/4 | 17 | 21,57 | 28,73 | 13 | 15,4 | 26,0 |
| <b>SL</b> | 1   | 83 | 32,16 | 33,90 | 13 | 33,2 | 36,0 |
|           | 2   | 53 | 49,06 | 36,16 | 12 | 30,4 | 30,0 |
|           | 5/4 | 17 | 33,33 | 37,27 | 13 | 26,8 | 24,0 |
| <b>AP</b> | 1   | 83 | 16,96 | 32,20 | 13 | 18,3 | 31,3 |
|           | 2   | 53 | 37,74 | 36,42 | 12 | 13,9 | 33,3 |
|           | 5/4 | 17 | 19,61 | 31,31 | 13 | 17,9 | 32,2 |
| <b>CO</b> | 1   | 83 | 17,54 | 28,25 | 13 | 5,1  | 12,4 |
|           | 2   | 53 | 21,38 | 30,73 | 12 | 11,1 | 21,7 |
|           | 5/4 | 17 | 1,96  | 8,08  | 13 | 2,5  | 9,2  |
| <b>DI</b> | 1   | 83 | 13,45 | 25,09 | 13 | 7,7  | 20,0 |
|           | 2   | 53 | 27,67 | 36,24 | 12 | 19,3 | 22,3 |
|           | 5/4 | 17 | 39,22 | 33,82 | 13 | 7,7  | 20,0 |
| <b>FI</b> | 1   | 83 | 22,22 | 30,43 | 13 | 7,7  | 27,7 |
|           | 2   | 53 | 34,59 | 33,31 | 12 | 19,4 | 38,8 |
|           | 5/4 | 17 | 23,53 | 32,84 | 13 | 18,0 | 35,1 |

**Tabelle 4.7:** Vergleich der HQL-Werte (Symptomskalen) der vorliegenden Studie mit der Studie von Jess et al. 2008 (MZP1= präoperativ, MZP2= 1-3 Monate postoperativ, MZP5= 24 Monate postoperativ in der jeweiligen Studie, n= Anzahl der Patienten, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung).

Hinsichtlich der Symptomskalen ist der tendenzielle Verlauf über die Zeit, wie aus **Tabelle 4.7** ersichtlich, weiterhin ähnlich im Sinne der zuvor beschriebenen „Slopes“. Bei der Übersicht der einzelnen Werte lässt sich erneut feststellen, dass in der überwiegenden Anzahl Jess et al. zu besseren Ergebnissen kommen. Einzig bei der Skala der Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit stimmen die Werte beider Studien ansatzweise überein. Deutlich schlechter sind z.B. die Werte dieser Studie bezüglich des Schmerzes und

der Diarrhoe. Hierfür könnte man als Erklärungsversuch die mittlere Operationszeit zum Vergleich heranziehen. Diese liegt bei Jess et al. bei nur 290 min im Vergleich zu 433 min in der vorliegenden Studie. Diese, mehr als ein Drittel längere OP-Zeit spricht für eine evtl. invasivere und aufwendigere Operation, welche nötig war um eine möglichst komplette Cytoreduktion (CCR-0/1) zu erreichen. Leicht nachzuvollziehen ist hierbei die deutlich stärkere Belastung für den Körper und auch das größere Risiko für postoperative Komplikationen. Diese Tatsache könnte ein Hinweis für die Erklärung der deutlich schlechteren Werte vor allem bezüglich Schmerzes sein. Zusätzlich sollte erwähnt werden, dass auch die präoperativen Werte, bis auf wenige Ausnahmen, bereits besser in dem Patientenkollektiv von Jess et al. waren. Dies spiegelt die Tatsache wieder, dass sich das PMP vergleichsweise symptomarm darstellt. Daher kann vermutet werden, dass die Patienten der vorliegenden Studie bereits mit einer schlechteren HQL und einer schlechteren Prognose begonnen haben, was den direkten Vergleich der beiden Studien weiter einschränkt.

Insgesamt betrachtet, könnte auch die relativ niedrige Rücklaufquote (über alle Messzeitpunkte insgesamt ca. 56%) der Fragebögen von Jess et al. bei einer bereits vergleichbar geringen Kollektivgröße (23 vs. 90) als Grund für allgemein bessere Werte in Frage kommen. Aufgrund der vergleichbar niedrigen Rücklaufquote könnte angenommen werden, dass das zuvor beschriebene Phänomen der „Attrition rate“ bei Jess et al. zu einer stärkeren Verbesserung der Werte geführt hat als dies bei der vorliegenden Studie, mit einem deutlich größeren Patientenkollektiv, der Fall war.

#### 4.3.3.2 Schmidt et al. 2005

Des Weiteren haben auch Schmidt et al. 2005 den EORTC-QLQ-C30 als Messinstrument zur Erhebung der HQL benutzt. Hier ist allerdings nur der Vergleich zu einem MZP möglich, da Schmidt et al. im Rahmen einer Querschnittstudie einmalig postoperativ HQL-Werte erhoben haben. Die durchschnittlich vergangene Zeit seit der Operation betrug für die meisten Patienten der Studie 4 Jahre (Reichweite: 1-8 Jahre). Ein direkter Vergleich der beiden Studien zu einem bestimmten MZP erscheint daher nicht sinnvoll. Die folgende **Tabelle 4.8** stellt die Übersicht der Ergebnisse der Studie von Schmidt et al. 2005 dar.

| Globaler Gesundheitszustand | MZP           | Schmidt et al. 2005 |      |
|-----------------------------|---------------|---------------------|------|
|                             |               | n=20                |      |
|                             |               | MW                  | SD   |
| <b>GLQ</b>                  | 4 Jahre (1-8) | 62,6                | 24,5 |
| <b>Funktionale Skalen</b>   |               |                     |      |
| <b>PF</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 72,8                | 34,8 |
| <b>RF</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 56,4                | 34,3 |
| <b>EF</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 69,3                | 32,4 |
| <b>KF</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 74,8                | 29,5 |
| <b>SF</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 53,9                | 37,5 |
| <b>Symptomskalen</b>        |               |                     |      |
| <b>FA</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 48,6                | 32,1 |
| <b>NV</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 10,0                | 7,8  |
| <b>PA</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 35,6                | 34,8 |
| <b>DY</b>                   | 4 Jahr (1-8)  | 24,8                | 24,0 |
| <b>SL</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 38,1                | 37,8 |
| <b>AP</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 9,9                 | 11,0 |
| <b>CO</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 21,6                | 22,0 |
| <b>DI</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 26,5                | 23,5 |
| <b>FI</b>                   | 4 Jahre (1-8) | 11,6                | 27,0 |

**Tabelle 4.8:** Ergebnisse zur HQL von Schmidt et al. 2005 (Range in Klammern).

Da die durchschnittlich verstrichene Zeit seit der Therapie bis zur Befragung der HQL bei Schmidt et al. ca. 4 Jahre beträgt könnte man bestenfalls unsere Werte zum MZP 6 als Vergleich hinzuziehen. Geht man so vor, liegen die Werte der GLQ und aller Funktionalen Skalen deutlich oberhalb der Werte von Schmidt et al.. Einzig bei den Skalen

der Appetitlosigkeit und der Finanziellen Probleme sind die Werte der vorliegenden Studie schlechter. Aufgrund der großen Reichweite des Befragungszeitraumes von 1-8 Jahren postoperativ ist dieser Vergleich der Werte mit der vorliegenden Studie allerdings nur sehr vorsichtig zu betreiben. Nach Schmidt et al. sind Fatigue, Schmerz und Schlaflosigkeit die größten Beschwerden bzw. Einschränkungen bezüglich der HQL. Es wird hier ebenfalls vermutet, dass diese vor allem im Zusammenhang mit Depressionen stehen (McQuellon 2001, Wagner et al. 2004, Yamamoto et al. 2013). Daher sei an dieser Stelle erneut auf die Wichtigkeit der psychoonkologischen Betreuung der Patienten hingewiesen werden, welche die HQL der betroffenen Patienten stark positiv beeinflussen kann und auch nach Schmidt et al. als essentiell erachtet wird.

#### 4.3.3.3 Zenasni et al. 2009

Zenasni et al. 2009 führten eine Querschnittsstudie mit 79 Patienten in Frankreich durch, bei welchen der operative Eingriff mindestens ein Jahr zurückliegen musste. Hier existieren also abermals, wie bei Schmidt et al. 2005, HQL-Werte zu ausschließlich einem Messzeitpunkt. Die Fragebögen (EORTC-QLQ-C30 und –C38) wurden von 68 Patienten (Rücklaufquote: 86%) retourniert und gingen somit in die Berechnungen ein. Insgesamt wurden 21 anstelle von 15 Skalen bewertet, da zusätzlich der EORTC-QLQ-CR38 (Darmkrebsmodul) mit verwendet wurde. Hierdurch wurden weiteren 6 Skalen den Ergebnissen hinzugefügt:

- Körperbild
- Zukunftsaussichten
- Sexuelle Funktionalität
- Miktionsstörungen
- Gastrointestinale Störungen
- Defäkationsprobleme

Zusammenfassend betrug der Medianwert der HQL in diesem Patientenkollektiv 67%, was einem guten Ergebnis und der aktuellen Studienlage entspricht. Ausnahmen dieser guten Bewertung bilden die Skalen der Zukunftsaussichten und der Sexuellen Funktionalität (55% bzw. 23%). Nach Zenasni et al. werden diese zwei Aspekte dem Wissen der Patienten über diese Krankheit an sich zugeschrieben. Um einen Einfluss des OP-Risikos (z.B. bei der anterioren Rektumresektion Nerven oder Strukturen zu verletzen,

welche für die Sexualität essentielle sind) auszuschließen, wurden die HQL-Werte von Patienten mit und ohne einer OP im Beckenbereich verglichen. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Eveno et al. 2008, Zenasni et al. 2009). Ebenso wenig berichteten die Patienten, bei der gezielten Nachfrage, dass der Grund für die sexuelle Dysfunktion Schmerzen oder Angst seien. Die Ursache läge bei der Mehrheit der Patienten an dem fehlenden Interesse. Auch hier spielt also wieder die Psyche der Patienten eine sehr große Rolle. Das Ergebnis lautet daher auch nach Zenasni et al. 2009 erneut, dass der psychoonkologischen Betreuung ein sehr großer Einfluss auf die HQL zukommt.

## 4.4 Bewertung der perioperativen Morbidität und Mortalität

### 4.4.1 Perioperative Morbidität

Die in dieser Studie perioperativ aufgetretenen Komplikationen entsprechen den publizierten Zahlen der aktuellen Studienlage. In vergleichbaren Studien mit ähnlich großen Patientenkollektiven wurde das Auftreten von Grad III/IV Komplikationen mit 12-52% beschrieben (Chua et al. 2009). Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv traten nach der Clavien-Dindo Klassifikation bei 30 Patienten (33,3%) Grad III und bei 11 Patienten (12,2%) Grad IV Komplikationen auf (Dindo et al. 2004, Clavien et al. 2009). Insgesamt mussten 25 Patienten (27,8%) aufgrund von chirurgischen Komplikationen Relaparotomiert werden. Dazu im Vergleich berichteten van Leeuwen et al. in ihrem Patientenkollektiv von 18 (17,5%), Elias et al. von 23 (21,7%) und Schmidt et al. von 22 (32,8%) Relaparotomien im Verlauf (Schmidt et al. 2005, Elias et al. 2007, van Leeuwen et al. 2008).

Das Risiko für das Auftreten von Komplikationen korrelierte in dieser Studie erwartungsgemäß mit der Tumorausdehnung und dem daraus resultierenden Ausmaß der Zytoreduktion bzw. Dauer der Operation. Tuttle et al. 2006 und zahlreiche andere Studien konnten ebenso bestätigen, dass Faktoren wie die Operationszeit, Ausmaß der peritonealen Besiedlung, Anzahl der notwendigen Anastomosen, Menge des Blutverlustes und Anzahl der resezierten Organe mit einer erhöhten Morbidität einhergehen (Verwaal et al. 2004, Younan et al. 2005, Tuttle et al. 2006, Cavaliere et al. 2011). Auch Schmidt et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer ausgeprägten Tumorausdehnung und einer dementsprechend längeren OP-Zeit von über 8 Stunden zum einen eine erhöhte Morbidität und zum anderen eine schlechtere Prognose hinsichtlich der postoperativen Überlebenszeit haben (Schmidt et al. 2004).

Es fällt auf, dass die Anzahl und Schwere der Komplikationen mit der Anzahl der durchgeführten Eingriffe in dieser Studie abnimmt. Diese Entwicklung kann als eine sog. „Lernkurve“ beschrieben werden und wurde ebenfalls in anderen Studien beobachtet (Yan et al. 2007b, Smeenk et al. 2007). Diese Lernkurve macht deutlich, dass gute postoperative Ergebnisse nur in spezialisierten Peritonealkarzinosezentren mit einer entsprechend hohen Anzahl an Patienten und Eingriffen pro Jahr und einem dementsprechend hohem Erfahrungswert erzielt werden können. Denn die multimodale Thera-

pie stellt eine ausgesprochen große Herausforderung für den operierenden Chirurgen dar. Der Chirurg muss nicht nur eine ausreichend große Erfahrung im Bereich der viszeralen Resektionen/Chirurgie haben, sondern muss ebenso mit der genauen Anatomie, Embryologie, Karzinogenese, dem perioperativen Komplikationsmanagement, dem Umgang mit Chemotherapeutika und deren möglichen Effekten vertraut sein. Aus diesen Gründen beschrieb P. H. Sugarbaker Peritonealkarzinose-Patienten auch mit dem Begriff „Mother of Surgery (MOS) Patients“ (Brücher et al. 2012).

Demzufolge ist die Auswahl der Einrichtung bzw. des Chirurgen ebenfalls ein ausschlaggebender prognostischer Faktor für die perioperative Morbidität sowie auch Mortalität des Patienten (Begg et al. 1998, Smeenk et al 2007, Elias et al 2010).

Insgesamt sind die aufgetretenen Komplikationen dieser Studie, ebenso wie jene in vorherigen vergleichbaren Studien, mit beschriebenen Komplikationen anderer größerer abdominaler Eingriffe, z.B. im Sinne einer Kausch-Whipple-Operation vergleichbar (Chua et al. 2009). Es besteht also bei präziser präoperativer Selektion der Patienten kein höheres Risiko für das Auftreten von Komplikationen als bei Eingriffen vergleichbaren Ausmaßes. Dieser Kritikpunkt am multimodalen Therapiekonzept kann daher nach unseren Erfahrungen nicht bestätigt werden.

#### **4.4.2 Perioperative Mortalität**

Mit einer 1-, 2-, und 3-Jahresüberlebensrate (JÜR) von 88%, 78% und 70% entsprechen die Daten des vorliegenden Studienkollektivs den Werten der aktuellen Studienlage. Eine Übersicht der Werte vergleichbarer publizierter Studien bietet **Tabelle 4.9**.

| Studie           | Jahr  | n   | JÜR (%) |      |      |
|------------------|-------|-----|---------|------|------|
|                  |       |     | 1       | 2    | 3    |
| Elias et al.     | 2001  | 64  | ~ 85    | ~ 60 | ~ 45 |
| Verwaal et al.   | 2003  | 54  | ~ 67    | ~ 42 | ~ 38 |
| Glehen et al.    | 2004b | 506 | ~ 72    | ~ 44 | ~ 39 |
| Yang et al.      | 2009  | 21  | ~ 75    | ~ 57 | ~ 40 |
| Elias et al.     | 2010  | 523 | ~ 81    | ~ 57 | ~ 41 |
| Hill et al.      | 2011  | 62  | ~ 71    | ~ 45 | ~ 28 |
| Cavaliere et al. | 2011  | 146 | ~ 75    | ~ 45 | ~ 26 |

**Tabelle 4.9:** Übersicht der 1-, 2-, 3-JÜR (in %) nach CRS und HIPEC in Anlehnung an die aktuellen Studienlage (gerundete Werte).

Bei Betrachtung der Zahlen fällt auf, dass sich die Werte in einem gewissen Rahmen sehr ähnlich verhalten. Es existieren jedoch Einflussfaktoren, welche die Mortalität positiv sowie auch negativ verändern können. Wie weiter oben bereits angemerkt, konnten in zahlreichen Studien übereinstimmend Faktoren eruiert werden, welche nicht nur die Morbidität sondern auch die Mortalität signifikant beeinflussen (Elias et al. 2001, Verwaal et al. 2003, Glehen et al. 2004b, Elias et al. 2010, Cavaliere et al. 2011, Sugarbaker et al. 2012). Beispielhaft kamen Elias et al. diesbezüglich in einer 2010 publizierten retrospektiven Analyse einer multizentrischen französischen Studie zu folgendem Ergebnis:

Bei Durchführung einer univariaten Analyse von insgesamt 523 Studienteilnehmern zeigte sich, dass die klinischen Faktoren „Ausmaß der Peritoenalkarzinose - PCI“ ( $p < .001$ ) und „Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen“ ( $p < .02$ ) einen signifikanten Einfluss auf die Prognose des Überlebens haben. Andere getestete klinische Faktoren wie das „Alter“, „Geschlecht“, „Differenzierungsgrad des Tumors“ oder das „Vorhandensein von Lebermetastasen“ zeigten keine Signifikanzen. Folgende therapeutische Faktoren stellten sich in der Studie ebenfalls als signifikant heraus: „CCR-Score“ ( $p < .001$ ), „Erfahrenheit des behandelnden PC-Zentrums“ ( $p < .001$ ) und „Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie“ ( $p < .04$ ). In zwei weiteren hiernach durchgeführten multivariaten Analysen hinsichtlich des „Gesamtüberlebens“ und des „Rezidivfreien

Überlebens“ der Patienten blieben die genannten Faktoren weiterhin signifikant. Bezüglich des „Rezidivfreien Überlebens“ stellte sich der Faktor „Vorhandensein von Lebermetastasen“ erwartungsgemäß zusätzlich als signifikant dar (Elias et al. 2010).

Bezüglich des Faktors „Erfahrenheit des behandelnden PC-Zentrums“ spielt vermutlich erneut die mehrfach beschriebenen „Lernkurve“ (Yan et al. 2007b, Smeenk et al. 2007) eine Rolle. Ebenso kann darauf geschlossen werden, dass Zentren mit höheren Behandlungszahlen von PC-Patienten eigene Standards und Leitlinien zum Therapiekonzept, Behandlung von Komplikationen sowie der Nachbehandlung, etc. entwickelt haben, die einen Vorteil gegenüber Kliniken mit geringeren Erfahrungen darstellen.

Zuvor wurde argumentiert, dass die Morbidität dieses Therapiekonzeptes der Morbidität von vergleichbar großen abdominalen Eingriffen entspricht. Ähnlich verhält es sich mit der Mortalität: In einer aktuellen retrospektiven Studie von Eeson et al. 2012 wurde die postoperative Überlebenszeit von insgesamt 100 Patienten dokumentiert, welche aufgrund eines duktales Adenokarzinoms des Pankreaskopfes in kurativer Intention operiert wurden. Die Prozedur bestand aus der radikalen Resektion des Pankreas im Rahmen einer Pankreatikoduodenektomie. Die mediane Überlebenszeit betrug in diesem Kollektiv 16,5 Monate und die 1-, 2-, und 3-JÜR lag mit ~60%, ~35% und ~20% etwas unter den publizierten Werten hinsichtlich des postoperativen Überlebens bei Peritonealkarzinose (siehe **Tabelle 4.9**) (Eeson et al. 2012).

## **4.5 Kritische Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden, in dem Zeitraum von Februar 2005 bis Juli 2010, insgesamt 112 PC-Patienten prospektiv in die Studie integriert. Bei diesen 112 Patienten wurde in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité, Campus Mitte, das zuvor beschriebene multimodale Therapiekonzept durchgeführt. Hiervon gingen die ausgefüllten Fragebögen bezüglich der HQL von insgesamt 90 Patienten in die statistischen Berechnungen mit ein.

### **4.5.1 Heterogenität des Patientenkollektivs**

Die Peritonealkarzinose ist, wie bereits beschrieben, eine Erkrankung die sehr unterschiedliche Ausprägungen zum Zeitpunkt der Diagnose aufweist. Aufgrund dieser Tatsache ist unter anderem die Beurteilung der erhaltenen LQ-Werte kritisch zu betrachten, da die Patienten hinsichtlich ihres Krankheitsstadiums nicht unterteilt wurden. Der Krankheit entsprechend, stellt somit auch das vorliegende Patientenkollektiv eine sehr heterogene Gruppe dar. Es existieren z.B. PCI's von einem sehr geringem Ausmaß bis hin zu dem Maximalwert von 39. Genauso haben einige Patienten bereits eine bis mehrere neoadjuvante Chemotherapien und/oder zum Teil auch abdominelle Voroperationen erhalten, wohingegen andere Patienten komplett ohne jegliche Art der Vortherapie mit in die Studie eingeschlossen wurden. Auch die zugrunde liegenden Primärtumore der Patienten haben unterschiedliche Ursprünge. Es kommen in dem Kollektiv gleichermaßen gastrointestinale Tumore neben Ovarialkarzinomen oder primären Neoplasien des Peritoneums, wie z.B. dem Pseudomyxoma peritonei vor. Ebenso sind alle Stadien eines Primarius, von gering bis fortgeschritten vorzufinden und auch die Anzahl der zusätzlichen Nebenerkrankungen variiert in dem Kollektiv stark, sodass nach der ASA-Klassifikation Stadium I bis III zugleich vertreten sind. Zuletzt beinhaltet das Patientenkollektiv sowohl sehr junge Patienten als auch deutlich ältere, z.T. multimorbide Patienten.

All diese Tatsachen machen deutlich, weshalb sowohl der Vergleich der individuellen HQL-Werte der Patienten untereinander, als auch der Vergleich mit Patientenkollektiven anderer Studien (welche wiederum sehr unterschiedliche Patientencharakteristika vorweisen) zu dieser Thematik limitiert ist. Eine Ursache hierfür ist, dass noch keine einheitlichen Selektionskriterien für die Auswahl der Patienten existieren.

Zusätzliche limitierende Faktoren sind auch die unterschiedlichen OP-Techniken, inklusive des HIPEC-Verfahrens, welche je nach Präferenz des Operateurs angewendet werden. Auch hierfür konnten noch keine Standardrichtlinien etabliert werden (Elias et al. 2010). Jedoch wurde 2007 ein „Consensus Statement“ zur PC bei metastasierten kolorektalen Karzinom veröffentlicht. In dieser Publikation wurden, nach Zusammenschau der Erfahrungen aus den letzten Veröffentlichungen, Leitlinien beschrieben, welche das Vorgehen bei PC-Patienten (bei Kolonkarzinomen) standardisieren sollen. Zu diesem Zwecke trafen sich im Jahre 2006 zweimal die Repräsentanten der größten PC-Zentren weltweit in den USA (Esquivel et al. 2007). Hiermit wurde ein wichtiger Schritt in Richtung Standardisierung und Etablierung des multimodalen Therapiekonzeptes in den Leitlinien getan.

Da momentan noch keine weitreichenden Standards für diese Erkrankung existieren, sind die Möglichkeiten für eine optimale Durchführung und Vergleichbarkeit von Studien weiterhin limitiert. Es besteht daher weiterhin ein dringender Forschungsbedarf.

#### 4.5.1.1 Studien für eine bessere Vergleichbarkeit

In zukünftigen geplanten Studien, müssten die Patienten stärker selektiert und in Untergruppen eingeteilt werden, um Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit zu verbessern. Diese Untergruppen könnten z.B. nach Art und Ausmaß der bisherigen Therapie, schwere der zusätzlichen Grunderkrankungen (z.B. auch nach Stadium der ASA-Klassifikation) oder postoperativ nach Ausmaß der Peritonealkarzinose/PCI gegliedert sein. Solche Maßnahmen könnten dazu führen, die Vergleichbarkeit zwischen unterschiedliche Studien, sowie zwischen individuellen Werten innerhalb einer Studie zu verbessern. Hierdurch könnte z.B. die Detektion von etwaigen Einflussfaktoren auf die jeweilige HQL erleichtert und durch Verminderung der Heterogenität der Gruppe präziser erfasst werden.

Um den zeitlichen Verlauf der HQL der Patienten mit PC zwischen unterschiedlichen Therapiekonzepten darstellen und vergleichen zu können, müssten prospektive randomisierte Inter-Kohortenstudie durchgeführt werden. Da allerdings die signifikant besseren Überlebensraten des multimodalen Therapiekonzeptes nach Paul H. Sugarbaker gegenüber systemischen Chemotherapien in zahlreichen Studien bereits bewiesen werden konnte (Elias et al. 2001, Verwaal et al. 2003, Yan et al. 2006, Gill et al. 2011, Yang et al. 2011), ist die Durchführung solcher Studien ethisch nur erschwert vertretbar.

Zudem könnten die Patienten bemerken, dass andere Therapieformen weniger aggressiv sind und nicht das maximal mögliche Behandlungspotential ausschöpfen (Elias et al. 2004, Hill et al. 2011). Bisher wurde eine einzige prospektive randomisierte Studie zum Vergleich vom Standardvorgehen bei PC (palliative systemische Chemotherapie + evtl. notwendige palliative Operation im Sinne von einer Bypass-Operation des Darmes oder Anlage eines Enterostomas) und dem multimodalem Therapiekonzept in den Niederlanden von Verwaal et al. durchgeführt (Verwaal et al. 2003/2008). Zwei weitere Studien wurden auch randomisiert, jedoch die Patienten der Kontrollgruppe retrospektiv „gematched“/ausgesucht (Elias et al. 2009, Franko et al. 2009). In allen drei Studien konnte eine signifikante Lebenszeitverlängerung in der Gruppe des multimedalen Therapiekonzeptes beschrieben werden. Jedoch wurde die Entwicklung der HQL über die Zeit nicht mit erfasst um auch diese Werte in beiden Gruppen vergleichen und weitere Aussagen hierzu treffen zu können. Eine zusammenfassende Darstellung dieser drei beschriebenen Studien bietet **Tabelle 4.10**.

| <b>Autor</b>           | <b>Verwaal et al.</b>                           | <b>Elias et al.</b>   | <b>Franko et al.</b>                            |
|------------------------|---|---|---|
| <b>Jahr</b>            | 2003/2008                                       | 2009  | 2010  |
| <b>Studienart</b>      | prospektiv<br>randomisiert                      | retrospektiv<br>„matched-pair“                                      | retrospektiv<br>„matched-pair“                  |
| <b>Patientenzahl</b>   | Gesamt: 105<br>EG: 51<br>KG: 54                 | Gesamt: 96<br>EG: 48<br>KG: 48                                      | Gesamt: 105<br>EG: 67<br>KG: 38                 |
| <b>Mittleres Alter</b> | EG: 53<br>KG: 55                                | EG: 46<br>KG: 51  | EG: 51<br>KG: 59                                |
| <b>Therapie</b>        | EG: CRS +<br>HIPEC (Mitomycin C) + SC<br>KG: SC | EG: CRS +<br>HIPEC (Oxaliplatin) + SC (5-FU + Leucovorin)<br>KG: SC | EG: CRS +<br>HIPEC (Mitomycin C) + SC<br>KG: SC |

|                                     |   |                                       |  |
|-------------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| <b>Primarius</b>                    | Kolon: 75<br>Rektum: 12<br>Appendix: 18 | Kolon: 81<br>Rektum: 15               | Kolon<br>Rektum                        |
| <b>Mittleres Überleben (Monate)</b> | EG: 22,4<br>KG: 12,6<br>p-Wert: 0,032   | EG: 62,7<br>KG: 23,9<br>p-Wert: <0,05 | EG: 34,7<br>KG: 16,8<br>p-Wert: <0,001 |
| <b>2-JÜR</b>                        | -                                       | EG: 81%<br>KG: 65%                    | -                                      |
| <b>5-JÜR</b>                        | EG: 45% (bei R0/R1 Resektion)           | EG: 51%<br>KG: 13%                    | -                                      |
| <b>Evidenzlevel</b>                 | I b                                     | III b                                 | III b                                  |

**Tabelle 4.10:** Vergleich der drei Studien Verwaal et al. 2003/2008, Elias et al. 2009 und Franko et al. 2010 (EG: Experimentielle Gruppe, KG: Kontrollgruppe, SC: Systemische Chemotherapie, 2/5-JÜR: 2/5-Jahres Überlebensrate).

#### 4.5.2 Patientenselektion/Vorselektion

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass generell bei der Erfassung von Daten zur HQL bei Krebspatienten bereits zu Beginn einer Studie Faktoren auftreten, welche die Ergebnisse im Nachhinein beeinflussen können. So ist leicht nachvollziehbar, dass Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand schon vor Beginn der Therapie eher geneigt sind die Teilnahme an einer Studie abzulehnen, als Patienten, welche lediglich einen leicht reduzierten Gesundheitszustand vorweisen. Hierdurch können tendenziell bessere Ergebnisse bezüglich der HQL erwartet werden, als dies eigentlich der Fall wäre. So hatten in der vorliegenden Studie z.B. jene 16 Patienten, welche die Teilnahme abgelehnten, bereits einen tendenziell längeren Krankheitsverlauf und hieraus resultierend zumeist eine schlechtere HQL.

Eine ähnliche Problematik besteht auch für die Erhebung von HQL-Werten über den zeitlichen Verlauf im Sinne der bereits beschriebenen „Attrition rate“ (McQuellon 2008). So kommt es aufgrund von verschiedenen Ursachen zu „Dop-Outs“, welche in aller Regel zu tendenziell besseren HQL-Werten führen:

- 
- Fehlende Daten aufgrund des Versterbens von Studienteilnehmern, welche zu Lebzeiten mit großer Wahrscheinlichkeit niedrige Werte zur HQL angegeben hätten.
  - Studienteilnehmer, welche physisch so stark reduziert sind, dass das Ausfüllen und Zurücksenden der Fragebögen nicht möglich ist.
  - Studienteilnehmer, welche aufgrund von psychischen Symptomen, z.B. Depressionen nicht in der Lage sind die Fragebögen im Verlauf weiter auszufüllen und zurückzusenden.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass die zurückgesendeten Fragebögen tendenziell von Patienten stammen, welche einen besseren Gesundheitszustand erlangt haben. Zur Vorbeugung dieser Bias, ist es besonders im Falle des letzten Punktes wichtig, den betroffenen Patienten psychologische Hilfe anzubieten: vor, während und auch nach der Therapie.

Zudem wurden in dieser Studie auch im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien potentiell „gesündere“ Patienten mit einer dementsprechend wahrscheinlich besseren subjektiven HQL eingeschlossen. Durch die Einhaltung folgender sinnvoller Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurde somit einer Vorselektion der Patienten getroffen:

- Kein Hinweis auf extraperitoneale Metastasierung (Einschluss)
- Karnofsky-Index über 75% oder WHO Score 1-2 (Einschluss)
- ASA-Physical Status von IV (Ausschluss)
- Vorliegen einer Leberzirrhose ab Grad B (Child-Pugh-Klassifikation) (Ausschluss)
- Vorliegen einer Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (Ausschluss)
- Alter des Studienteilnehmers liegt zwischen 18 und 77 Jahren

#### **4.5.3 EORTC-QLQ 30 (Version 3.0)**

Der in dieser Studie verwendete Fragebogen (EORTC-QLQ-C30, Version 3.0) ist der derzeit im europäischen Raum mit am häufigsten verwendete Fragebogen zur Erhebung der HQL bei onkologischen Patienten und gilt demnach als das Standardmessinstrument (Küchler et al., Referenzzentrum Lebensqualität in der Onkologie, Kiel). Er wurde im Rahmen von mehreren Studien auf seiner Validität und Reliabilität getestet und zum

Teil als exzellent bewertet (Aaronson et al. 1993, Kaasa et al. 1995). Somit wurde er auch für die Anliegen und Ziele dieser Studie als passend betrachtet.

#### **4.5.4 Statistischen Methoden**

Die statistischen Berechnungen wurden, wie unter **Abschnitt 2.7** beschrieben, durchgeführt. Bezüglich der Erhebung von LQ-Daten bei Patienten mit PC existieren besondere Herausforderungen. Ein großes Problem stellt auch im Rahmen der Statistik erneut die sogenannte „Attrition-rate“ dar (McQuellon 2008). Hierunter versteht man den stetig steigenden Anteil an fehlenden Daten aufgrund von Drop-outs im zeitlichen Verlauf. Diese Entwicklung ist dadurch begründet, dass Patienten teilweise zu krank und geschwächt sind um im zeitlichen Verlauf weitere Fragebögen auszufüllen, wie bereits unter **Abschnitt 4.3.3.1** und **4.5.2** genauer beschrieben wurde. Einen großen Teil des Datenverlustes macht aber auch die vergleichsweise hohe Mortalitätsrate der Peritonealkarzinose aus. Daher ist es essentiell, dass statistische Verfahren benutzt werden, welche in der Lage sind auch mit diesen fehlenden Daten sinnvolle Berechnungen durchzuführen (McQuellon et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde für den Umgang mit fehlenden Daten den Empfehlungen des eigenen Scoring Manuals des E-ORTC-QLQ-C30 nachgegangen.

Für die Berechnungen der LQ-Daten über die Zeit wurde aus den beschriebenen Gründen eine Regressionsanalyse durchgeführt und mit gemischten Modellen gerechnet, welche in der Lage sind trotz fehlender Daten aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen.

Aus demselben Grund wurde auch der T-Test bei verbundenen Stichproben nur nach 6 Monaten und nicht zu späteren Messzeitpunkten durchgeführt, da hier die geschmälerte Größe des Patientenkollektives keine aussagekräftigen Ergebnisse mehr zugelassen hätte (Fairclough et al. 1998).

## 4.6 Schlussfolgerung

Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass trotz der erhöhten Morbidität und Mortalität des multimodalen Therapiekonzeptes (CRS + HIPEC) die HQL der überlebenden Patienten dem Nutzen und Risiko des Selbigen angemessen ist. Bereits innerhalb des ersten postoperativen Jahres erreichten die HQL-Mittelwerte des Patientenkollektivs beinahe wieder die präoperativ ermittelten Ausgangswerte. Im weiteren zeitlichen Verlauf wurden diese sogar zum großen Teil überschritten.

Aufgrund dieser positiven Entwicklung, sollte eine zeitweilige postoperative Reduktion der HQL der Patienten kein Grund mehr dafür sein, den Patienten von der Durchführung des Therapiekonzeptes abzuraten. Hierbei wird allerdings die ausführliche interdisziplinäre Diagnostik und Selektion der Patienten als selbstverständlich vorausgesetzt. So muss präoperativ genau evaluiert werden, wer in kurativer Absicht behandelt werden und somit von diesem Therapiekonzept profitieren kann.

Aus Besagtem wird ersichtlich, dass die HQL der Patienten zunehmend eine Schlüsselrolle bei der Beurteilung eines Therapiekonzeptes einnimmt. Dies bezieht sich nicht nur auf die Beurteilung der in dieser Studie untersuchten Peritonealkarzinose, sondern kann allgemein auf fortgeschrittene maligne Erkrankungen erweitert werden. Hierbei ist es essentiell, die HQL während des gesamten Therapieverlaufes, sowie im Verlauf der Weiterbehandlung kontinuierlich zu überwachen. Denn nicht allein die reine Verlängerung der Überlebenszeit ist ausschlaggebend, sondern auch die Qualität dieser Zeit ist ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Therapie.

Die Bewertung des Therapieerfolges anhand der subjektiv ermittelten Werte durch den Patienten selbst, im Gegensatz zu objektiv ermittelten Werte durch die behandelnden Ärzte (Fremdbeurteilung) bedeutet eine sehr fortschrittliche Entwicklung und wird auch in Zukunft eine immer größere Rolle spielen. So sollte den Patienten bereits bei dem Prozess der Entscheidungsfindung zugehörige HQL-Daten präsentiert werden, um die Entscheidungsfindung zu erleichtern und sie darauf vorzubereiten welche Einschränkungen der HQL eventuell zu erwarten sind.

Um eine bestmögliche Entwicklung der HQL für die Patienten zu erlangen, ist es zudem essentiell den Patienten zu jedem Zeitpunkt des gesamten, teilweise über Jahre andauernden Prozesses eine psychoonkologische Betreuung bereitzustellen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Einführung eines multimodalen Therapiekonzeptes im Jahre 1989 von Paul H. Sugarbaker (Sugarbaker et al. 1989) bedeutete einen regelrechten Paradigmenwechsel hinsichtlich der Therapie der Peritonealkarzinose (PC). Das Therapiekonzept, bestehend aus einer radikalen multiviszeralen Zytoreduktion (CRS) zur Entfernung aller makroskopischen Tumoranteile, gefolgt von einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) um jegliche mikroskopischen Anteile zu eliminieren, stellt den ersten potentiell kurativen Therapieansatz dar.

In zahlreichen Studien konnte mit Hilfe des neuen Therapieregimes eine signifikante Lebenszeitverlängerung im Sinne einer 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 40 bis 45% beschrieben werden (Gill et al. 2011, Yang et al. 2011, Verwaal et al. 2003, Elias et al. 2001). Zuvor lag die mittlere Überlebenszeit der Patienten nach Diagnosestellung und alleiniger palliativer Chemotherapie bei ca. 6 Monaten (Chu et al. 1989, Jayne et al. 2002). Jedoch hat sich das multimodale Therapiekonzept bis heute nicht in den allgemeinen Leitlinien als Standardtherapie vollständig etablieren können. Die erhöhte Morbidität und Mortalität sowie eine vermeintliche Reduktion der Lebensqualität stehen weiterhin in der Diskussion (Shen et al. 2004, McQuellon et al. 2008).

Die vorliegende Arbeit soll daher Aufschluss darüber geben, ob die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HQL) der Patienten nach Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes dem Nutzen und Risiko des Selbigen angemessen ist. Zu diesem Zweck wurden alle Patienten, welche in dem Zeitraum von Februar 2005 bis Juli 2010 in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité Campus Mitte mit dem multimodalen Therapiekonzept behandelt wurde in die Studie integriert. Es handelt sich um eine prospektive, unizentrische, nicht-randomisierte Kohortenstudie.

Die HQL der Patienten (n=90) wurde mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0) erfasst. Zu jeweils 6 verschiedenen Messzeitpunkten (MZP) wurde der Fragebogen von den Studienteilnehmern ausgefüllt (präoperativ, direkt-, 6-, 12-, 24-, 36-Monate postoperativ) und in einer Datenbank des Statistikprogrammes SPSS ® Version 18.0 (Statistical Package for Social Sciences, © Copyright IBM Corporation 2010, Somers, NY) dokumentiert und ausgewertet. Zusätzlich wurden die ermittelten Werte des Studienkollektivs mit Werten einer deutschen Normalbevölke-

rung als Referenz (Schwarz et al. 2001) verglichen. Folgende wesentliche Ergebnisse konnten erbracht werden:

Beispielhaft für die Entwicklung der HQL-Werte über die Zeit soll die Skala des Globalen Gesundheitszustandes (GLQ) betrachtet werden. In ihrem Verlauf ist eine deutliche Reduktion des Wertes direkt postoperativ (Slope 1) zu erkennen, welcher sich nach 6 Monaten wieder deutlich dem Ausgangswert annähert um Selbigen nach 24 Monaten zu übersteigen (Slope 2). Nach 36 Monaten liegt der Wert der GLQ über dem Referenzwert der deutschen Normalbevölkerung. Diese beschriebene Tendenz, im Sinne von Slope 1 und 2, kann bei den meisten Skalen des EORTC's beobachtet werden. Abweichungen dieses Verlaufes zeigen sich ebenfalls: Die Skalen der Rollen- und Kognitiven Funktionsfähigkeit steigen postoperativ verzögert wieder an, erreichen zu keinem MZP ihren Ausgangswert und liegen unter dem Referenzwert der deutschen Normalbevölkerung. Ferner existieren innerhalb der Symptomskalen leichte Abweichungen: Die Skalen Fatigue, Schlaf- und Appetitlosigkeit haben einen deutlich abgeflachten Verlauf und erreichen ihren Ausgangswert insgesamt nicht. Dies sind Symptome, welche zum einen durch psychische Komorbiditäten (z.B. Depression) begründet sein könnten, zum anderen aber auch allgemein spezifisch für Krebserkrankungen sind. Die nach Kaplan-Meier ermittelte 1-, 2- und 3-JÜR liegt bei diesem Patientenkollektiv bei 88, 78% und 70%.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die HQL der Patienten, trotz einer zeitweiligen Reduktion dem Nutzen und Risiko des multimodalen Therapiekonzeptes angemessen ist. Somit kann und sollte dieses Therapiekonzept hochselektierten Patienten hinsichtlich der signifikant höheren Überlebenszeit empfohlen werden. Hierbei ist besonders auf eine ausführliche präoperative Diagnostik (Verwaal et al. 2003) und interdisziplinäre Einbindung des Patienten, sowie auf die Durchführung der Therapie in einem etablierten PC-Center (Begg et al. 1998) mit erfahrenen Operateuren (Yan et al. 2007b, Smeenk et al. 2007) zu achten. Um eine bestmögliche Entwicklung der HQL für die Patienten zu erlangen, ist eine kontinuierliche psychoonkologische Betreuung erforderlich. Auch die Einführung von Selbsthilfegruppen sollte initiiert werden.

Um die aktuelle Studienlage zu ergänzen und dem weiterhin bestehenden Forschungsbedarf gerecht zu werden, sind zukünftig weitere Untersuchungen notwendig. Empfehlenswert, sofern ethisch vertretbar, sind randomisierte Inter-Kohortenstudien. Die HQL sollte bei allen Patienten kontinuierlich erfasst und mit Referenzwerten verglichen werden um zusätzliche Einflussfaktoren eruieren und optimieren zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aaronson N** (1990): *Quality of Life Assessment in Cancer Clinical Trials*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al.** (1993): *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85:365-76.
- Alexander R, Mavroukakis S, Libutti S, et al.** (2004): *Impact of tumor resection (Rxn) and intraperitoneal (IP) chemotherapy (CHRx) on health related quality of life (HRQL) in patients (Pts) with peritoneal surface malignancies (PSM)*. Annals of Surgical Oncology 11:S109.
- Augustin M, Amon U, Bullinger M, et al.** (2000): *Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie*. Dermatologie Psychosomatik 1:76-82.
- Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, et al.** (2000): *Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis*. American Cancer Society 88:2512–9.
- Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, et al.** (1998): *Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery*. JAMA 280:1747-51.
- Bengel J, Beutel M, Broda M, et al.** (2003): *Chronische Erkrankungen, psychische Belastungen und Krankheitsbewältigung. Herausforderungen für eine psychosoziale Versorgung in der Medizin*. Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie 53: 83-93, Thieme Verlag 2003.
- Beutel M** (1988): *Bewältigungsprozesse bei chronischen Erkrankungen*. Weinheim: Verlag Chemie, ISBN: 9783527153480.
- Brücher B, Pompiliu P, Verwaal V, et al.** (2012): *Carcinomatosis: Cytoreductive Surgery and HIPEC—Overview and Basics*. Cancer Investigation 30:209–24.
- Bullinger M, Kirchberger I, v. Steinbüchel N, et al.** (1993): *Der Fragebogen Alltagsleben- ein Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*. Zeitschrift für Medizinische Psychologie 3:121-131.
- Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, et al.** (1967): *Selective heat sensitivity of cancer cells: Biochemical and clinical studies*. Cancer 20:1351-81.
- Cavaliere F, Di Filippo F, Cosimelli M, et al.** (2000): *Peritonectomy and hyperthermic antineoplastic perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis*. European Journal of Surgical Oncology 26:486–91.

- Cavaliere R, De Simone N, Virzì S, et al.** (2011): *Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O.* European Journal of Surgical Oncology 37:148-54.
- Ceelen WP, Bracke ME** (2009): *Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment.* The Lancet Oncology 10:72–9.
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al.** (1993): *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.* Journal of Clinical Oncology 11:570-9.
- Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al.** (1989): *Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors.* Cancer 63:364-7.
- Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al.** (2009): *Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a high morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality.* Annals of Surgery 249:900-7.
- Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al.** (2012): *Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* Journal of Clinical Oncology 30:2449-56.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al.** (2009): *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: a five-year experience.* Annals of Surgery 250:187-96.
- Courneya KS, Friedenreich CM** (2007): *Physical activity and cancer control.* Seminars in Oncology Nursing 23:242-52.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA** (2004): *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey.* Annals of Surgery 240:205-13.
- Duckworth KE, McQuellon RP, Russel GB et al.** (2012): *Patient rated outcomes and survivorship following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CS + HIPEC).* Journal of Surgical Oncology 106:376-80.
- Eson G, Chang N, McGahan CE, et al.** (2012): *Determination of factors predictive of outcome for patients undergoing a pancreaticoduodenectomy of pancreatic head ductal adenocarcinomas.* HPB (Oxford) 14:310-6.
- Elias D, Blot F, El Otmany A, et al.** (2001): *Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy.* Cancer 92:71-6.

- Elias D, Delperro JR, Sideris L, et al.** (2004): *Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials.* Annals of Surgical Oncology 11:518-21.
- Elias D, Goere D, Blot F, et al.** (2007): *Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients.* Annals of Surgical Oncology 14:1818 -24.
- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al.** (2009): *Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* Journal of Clinical Oncology 27:681-5.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al.** (2010): *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study.* Journal of Clinical Oncology 28:63-8.
- EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd Edition 2001** (Zugriff: 12/2012): Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. ISBN 2-9300 64-22-6. Unter: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
- Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al.** (2007): *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement.* Society of Surgical Oncology. Annals of Surgical Oncology 14: 128-33.
- Eveno C., Zenasni F., et al.** (2008): *Morbidity, mortality and quality of life related to HIPEC: review of the literature concerning short and long term risks.* In: Elias D, Glehen O, Gilly F (eds) Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal origin and primitive. Rueil-Malmaison, Arnette 61–68.
- Fairclough DL, Peterson HF, Cella D, et al.** (1998): *Comparison of several model-based methods for analysing incomplete quality of life data in cancer clinical trials.* Statistics in Medicine 17:781-96.
- Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, et al.** (2001): *Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer.* British Journal of Cancer 84:1011-5.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al.** on behalf of the EORTC Quality of Life Group (2001): *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition).* European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001
- Fernandez-Trigo V, Stuart OA, Stephens AD, et al.** (1996): *Surgically directed chemotherapy: heated intraperitoneal lavage with mitomycin C.* Cancer Treatment and Research 81:51-61.
- Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al.** (2010): *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis.* Cancer 116:3756-62.

- Frost MH, Sloan JA** (2002): *Quality of life measurements: a soft outcome--or is it?* American Journal of Managed Care 8:S574-9.
- Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al.** (2011): *Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity.* Journal of Surgical Oncology 104:692-8.
- Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al.** (1994): *Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis.* Hepatogastroenterology 41:124-9.
- Glehen O, Mohammed F, Gilly FN** (2004a): *Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy.* The Lancet Oncology 5:219-28.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. (2004b):** *Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study.* Journal of Clinical Oncology 22:3284-92.
- Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P** (2009): *Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* World Journal of Surgical Oncology 7:5.
- Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P** (2010): *Peritonealkarzinose.* Aus: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V: Onkologische Chirurgie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010:904-12.
- González-Moreno S, Ortega-Pérez G, González-Bayón L** (2009): *Indications and patient selection for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy.* Journal of Surgical Oncology 100:287-92.
- Gray NM, Hall SJ, Browne S, et al.** (2011): *Modifiable and fixed factors predicting quality of life in people with colorectal cancer.* British Journal of Cancer 104:1697-703.
- Hill AR, McQuellon RP, Russel GB, et al** (2011): *Survival and quality of life following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colonic origin.* Annals of Surgical Oncology 18:3673-9.
- Hox J** (2010): *Multilevel analysis. Techniques and applications.* 2nd Edition. Routledge, New York, ISBN: 9781848728455.
- Isacoff WH, Borud K** (1997): *Chemotherapy for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview.* World Journal of Surgery 21:748-62.
- Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al.** (2005): *Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal*

*mesothelioma: outcomes of an expanded access program.* Clinical Lung Cancer 7:40-6.

**Jayne DG, Fook S, Loi C, et al.** (2002): *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.* British Journal of Surgery 89:1545-50.

**Jess P, Iversen LH, Nielsen MB, et al.** (2008): *Quality of life after cytoreductive surgery plus early intraperitoneal postoperative chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a prospective study.* Disease of the Colon & Rectum 51:868-74.

**Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N, et al.** (1995): *The EORTC core quality of life questionnaire, (QLQ- C30): validity and reliability when analyzed with patients treated with palliative radiotherapy.* European Journal of Cancer 31A: 2260-3.

**Kamangar F, Dores GM, Anderson WF** (2006): *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world.* Journal of Clinical Oncology 24:2137-50.

**Kaplan GL, Meier P** (1958): *Nonparametric estimation from incomplete observations.* Journal of the American Statistical Association 53:457-81.

**Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al.** (1948): *The Use of the Nitrogen Mustards in the palliative Treatment of Carcinoma.* Cancer (Nov)1:634-56.

**Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, et al.** (2005): *Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy.* European Journal of Surgical Oncology 31:147-52.

**Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, et al.** (2005): *Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials.* Journal of Clinical Oncology 23:3830-42.

**Kramm M** (2003): *Veränderungen von Indikatoren der „Lebensqualität“ nach Hochdosis-Chemotherapie.* Med. Diss. Göttingen, Sozialwissenschaftlichen Fakultät, Universität Göttingen.

**Küchler T** (2003): *Aspekte der Lebensqualität.* Aus: Henne-Brunns D, Dürig M, Kremer B: Duale Reihe - Chirurgie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003:259-65.

**Küchler T, Flechtner H, Herschbach P** (Zugriff: 09/2012): *Zum Stand Lebensqualitätsmessung in der Onkologie.* Referenzzentrum Lebensqualität, Kiel. Unter: [http://www.uni-kiel.de/qol-center/Homepage%20RZLQ/Grundl\\_LQmess.php](http://www.uni-kiel.de/qol-center/Homepage%20RZLQ/Grundl_LQmess.php).

**Leeuwen van BL, Graf W, Pahlmann L, et al.** (2008): *Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis.* Annals of Surgical Oncology 15:745-53.

- Lim C, Tordjmann D, Gornet JM, et al.** (2010): *Prospective study of quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis*. *Bulletin du Cancer* 97:1053-60.
- Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al.** (2011): *Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study*. *International Journal of Cancer* 128:2717-25.
- Markman M, Kelsen D** (1992): *Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma*. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 118:547-50.
- McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, et al.** (2001): *Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis*. *European Journal of Surgical Oncology* 27:65–73.
- McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, et al.** (2003): *Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis*. *Annals of Surgical Oncology* 10:155-62.
- McQuellon RP, Danhauer SC, Russel GB, et al.** (2007): *Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis*. *Annals of Surgical Oncology* 14:1105-13.
- McQuellon R, Gavazzi C, Piso P, et al.** (2008): *Quality of life and nutritional assessment in peritoneal surface malignancy (PSM): recommendations for care*. *Journal of Surgical Oncology* 98:300-5.
- Mohamed F, Moran BJ** (2009): *Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve*. *Cancer Journal* 15:196-9.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al.** (2007): *Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys*. *The Lancet* 370:851-8.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al.** (1982): *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *American Journal of Clinical Oncology* 5:649-55.
- Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, et al.** (2002): *Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Annals of Internal Medicine* 136:765–76.
- Piso P, Arnold D** (2011): *Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer*. *Deutsches Arzteblatt International* 108:802–8.
- Pöllmann W, Busch C, Voltz R** (2005): *Lebensqualität bei Multipler Sklerose. Messinstrumente, Bedeutung, Probleme und Perspektiven*. *Nervenarzt* 76:154-69.

- Priestman T, Baum M, Jones V, et al.** (1978): *Treatment and survival on advanced breast cancer*. British Medical Journal 2:1673-4.
- Pukrop R.** (1997): *Theoretische Explikation und empirische Validierung des Konstruktes Lebensqualität unter besonderer Berücksichtigung psychopathologischer Subgruppen und facettentheoretischer Methodik*. Universität Bielefeld.
- Raue W, Tsilimparis N, Bloch A, et al.** (2009): *Volume therapy and cardiocirculatory function during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. European Surgical Research 43:365-72.
- Robert Koch Institut 2012** (Zugriff 11/2012): *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Ausgabe, Zentrum für Krebsregisterdaten. Unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile).
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al.** (2000): *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study*. American Cancer Society 88:358-63.
- Sanders C, Egger M, Donovan J, et al.** (1998). *Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study*. British Medical Journal 317:1191-4.
- Sampson JA** (1931): *Implantation Peritoneal Carcinomatosis Of Ovarian Origin*. American Journal of Pathology 7:423-444.39.
- Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Glehen O, et al.** (1999): *Intraperitoneal chemotherapy hyperthermia with mitomycin C for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis*. Anticancer Research 19:1375-82.
- Schipper H, Clinch J, McMurray A, et al.** (1984): *Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation*. Journal of Clinical Oncology 2:472-83.
- Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, et al.** (2005): *Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. European Journal of Surgical Oncology 31:53–8.
- Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, et al.** (2010): *S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII)*. Zeitschrift Fur Gastroenterologie 48:65-136.
- Schwarz R, Hinz A** (2001): *Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population*. European Journal of Cancer 37:1345-51.
- Sharpe M, Strong V, Allen K, et al.** (2004): *Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs*. British Journal of Cancer 90:314-20.

- Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al.** (2004): *Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma*. *Annals of Surgical Oncology* 11:178-86.
- Siassi M, Weiss M, Hohenberger W, et al.** (2009): *Personality rather than clinical variables determines quality of life after major colorectal surgery*. *Diseases of the Colon & Rectum* 52:662-8.
- Sloan JA, Frost MH, Berzon R, et al.** (2006): *The clinical significance of quality of life assessments in oncology: A summary for clinicians*. *Supportive Care in Cancer* 14:988-98.
- Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA** (2007): *Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease*. *British Journal of Surgery* 94:1408-14.
- Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, et al.** (2003): *Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment*. *Cancer* 98:1786-801.
- Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2012** (Zugriff 12/2012): *Anzahl der Gestorbenen nach ausgewählten Todesursachen 2011*. Unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>.
- Strong V, Waters R, Hibberd C, et al.** (2008): *Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial*. *The Lancet* 372: 40–8.
- Stuart OA, Stephens AD, Welch L, et al.** (2002): *Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C*. *Annals of Surgical Oncology* 9:186-91.
- Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al.** (1989): *Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer*. *Seminars in Oncology* 16:83-97.
- Sugarbaker PH** (1995): *Peritonectomy procedures*. *Annals of Surgery* 221:29-42.
- Sugarbaker PH, Jablonski KA** (1995): *Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy*. *Annals of Surgery* 221:124-32.
- Sugarbaker PH** (1998): *Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis*. *Seminars in Surgical Oncology* 14:254-61.
- Sugarbaker PH** (1999a): *Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role*. *Langenbecks Archives of Surgery* 384:576-87.
- Sugarbaker PH, Chang D** (1999b): *Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy*. *Annals of Surgical Oncology* 6:727-31.

- Sugarbaker PH** (2006): *New Standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei*. *The Lancet Oncology* 7:69-76.
- Sugarbaker PH, Ryan DP** (2012): *Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach?* *The Lancet Oncology* 13:e362-9.
- Sugarbaker PH** (Zugriff: 09/2012): *Basisprotokoll für ein multimodales chirurgisches Therapiekonzept zur Behandlung von Patienten mit Peritonealcarcinose mittels Peritonektomie/Multiviszeralresektion und hyperthermerintrapitonealer Chemotherapie*. Washington Cancer Institut. Unter: <http://www.uniklinik-freiburg.de/chirurgie/live/schwerpunkte/peritoneum/weiteres/basisprotokoll.pdf>.
- Tarlov AR, Ware JE Jr, Greenfield S, et al.** (1989): *The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care*. *Journal of the American Medical Association* 262:925-30.
- Trask PC, Paterson AG, Hayasaka S, et al.** (2001): *Psychological characteristics of individuals with non-stage IV melanoma*. *Journal of Clinical Oncology* 19:2844-50.
- Trask PC, Paterson AG, Griffith KA, et al.** (2003): *Cognitive-behavioral intervention for distress in patients with melanoma: comparison with standard medical care and impact on quality of life*. *Cancer* 98:854-64.
- Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E, et al.** (2006): *Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. *Annals of Surgical Oncology* 13:1627-32.
- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al.** (2003): *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. *Journal of Clinical Oncology* 21:3737-43.
- Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, et al.** (2004): *Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy*. *Journal of Surgical Oncology* 85:61-7.
- Verwaal VJ, Bruin S, van Slooten G, et al.** (2008): *8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. *Annals of Surgical Oncology* 15:2426-32.
- Wagner LI, Cella D** (2004): *Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches*. *British Journal of Cancer* 91:822-8.
- Walker J, Sharpe M** (2009): *Depression care for people with cancer: a collaborative care intervention*. *General Hospital Psychiatry* 31:436-41.

- World Health Organisation 1947** (Zugriff: 11/2012): *Chronicle of the World Health Organisation*. Volume 1:29. Unter: [http://whqlibdoc.who.int/hist/chronicles/chronicle\\_1947.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hist/chronicles/chronicle_1947.pdf).
- Wirsching M.** (1990): *Krebs - Bewältigung und Verlauf*. Berlin: Springer Verlag, ISBN-13: 9783540519201.
- Witkamp AJ, van Coevorden F, Kaag MM, et al.** (1998): *Dose finding study of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C in patients with carcinosis of colorectal origin*. *European Journal of Surgical Oncology* 24:214 (abstr F74).
- WMA Declaration of Helsinki 2008** (Zugriff: 12/2012): *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Unter: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.
- Yamamoto K, Shiota S, Ohno S, et al.** (2013): *A diagnosis of depression should be considered in patients with multiple physical symptoms in primary care clinics*. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 229:279-85.
- Yan TD, Black D, Savady R, et al.** (2006): *Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology* 24:4011-9.
- Yan TD, Black D, Savady R, et al.** (2007a): *A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei*. *Annals of Surgical Oncology* 4:484-92.
- Yan TD, Links M, Fransi S, et al.** (2007b): *Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy—a journey to becoming a nationally funded peritonectomy center*. *Annals of Surgical Oncology* 14:2270-80.
- Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al.** (2009): *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience*. *Journal of Clinical Oncology* 27:6237-42.
- Yang XJ, Li Y, al-shammaa Hassan AH, et al.** (2009): *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases*. *Annals of Surgical Oncology* 16:345-51.
- Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al.** (2011): *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial*. *Annals of Surgical Oncology* 18:1575-81.
- Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al.** (2005): *Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed technique intraperitoneal hyperthermic perfusion*. *Annals of Surgical Oncology* 12:910-8.

**Zenasni F, Botella M, Elias D, et al.** (2009): *The long-term impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on survivors treated for peritoneal carcinomatosis: a cross-sectional study.* Support Care in Cancer 17:1255-61.

## **7 Anhang**

## 7.1 EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0) Fragebogen

Fortlaufende Patientenummer

\_\_\_\_\_

*Charité*

UNIVERSITÄTSKLINIKUM · MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU  
BERLIN

KLINIK FÜR ALLGEMEIN-, VISCERAL-, GEFÄSS- UND THORAXCHIRURGIE  
DIREKTOR: UNIVERSITÄTSPROFESSOR DR. MED. J. M. MÜLLER

**Fragebogen zur allgemeinen Befindlichkeit von  
Patienten mit Erkrankungen des Mastdarmes**

**EORTC QLQ-C 30**

(Version 3.0)

1

Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

---

**Fortlaufende Patientenummer**


---

**EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Version 3.0)**

Bitte beantworten Sie diese Fragen indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Ihre Angaben werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt.

|  | <b>überhaupt<br/>nicht</b> | <b>wenig</b> | <b>mäßig</b> | <b>sehr</b> |
|--|----------------------------|--------------|--------------|-------------|
| 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 den 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           |
| <b>Während der <u>letzten</u> Woche:</b>   |                            |              |              |             |
|  | <b>überhaupt<br/>nicht</b> | <b>wenig</b> | <b>mäßig</b> | <b>sehr</b> |
| 6. Waren Sie bei der 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           |

---

 2

Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Fortlaufende Patientennummer

-----

| <u>Während der letzten Woche:</u>   | <b>überhaupt nicht</b> | <b>wenig</b> | <b>mäßig</b> | <b>sehr</b> |
|---|------------------------|--------------|--------------|-------------|
| 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. Fühlen 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           |
| 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 Zeitung lesen oder das Fernsehen? | 1                      | 2            | 3            | 4           |
| 21. Fühlten Sie sich abgespannt?  | 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           |

3

Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

**Fortlaufende Patientennummer**

-----

| <u>Während der letzten Woche:</u>   | <b>überhaupt nicht</b> | <b>wenig</b> | <b>mäßig</b> | <b>sehr</b> |
|---|------------------------|--------------|--------------|-------------|
| 25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?  | 1                      | 2            | 3            | 4           |
| 26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?  | 1                      | 2            | 3            | 4           |
| 27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt? | 1                      | 2            | 3            | 4           |
| 28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?                                     | 1                      | 2            | 3            | 4           |

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft.

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

1      2      3      4      5      6      7

sehr schlecht ausgezeichnet

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

1      2      3      4      5      6      7

sehr schlecht ausgezeichnet

---

4

Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

## 7.2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christina Bockelmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prospektive Evaluation der Lebensqualität von Patienten nach Peritonektomie, zytoreduktiver Resektion und HIPEC-Behandlung bei Peritonealkarzinose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### **7.3 Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 7.4 Publikationsliste

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christina Bockelmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Nikolaos Tsilimparis, Christina Bockelmann, Wieland Raue, Charalambos Menenakos, Sebastian Perez, Beate Rau, Jens Hartmann, *Quality of Life in Patients after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is It Worth the Risk?*, Annals of Surgical Oncology, 2013

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Führung und Pflege der Datenbank, Führung der Patienteninterviews, Unterstützung der statistischen Auswertung, Verfassung von Textabschnitten.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 8 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei einigen sehr wichtigen Personen bedanken, ohne die die Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Zu allererst möchte ich meinem Doktorvater, PD Dr. med. Jens Hartmann, für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas an mich sowie für die ausführliche, sehr hilfreiche und mühevollen Korrektur dieser Arbeit meinen großen Dank aussprechen.

Desweiteren danke ich meinem Betreuer, Dr. med. Nikolaos Tsilimparis, für seine unerschöpfliche Geduld und Hilfe während der gesamten Zeit sowie für sein Engagement bei der Bearbeitung dieses Themenkomplexes und Fertigstellung der Publikation.

Für die Unterstützung und Hilfe bei der statistischen Datenauswertung möchte ich mich bei Herrn Dr. Martin Holzhausen ganz herzlich bedanken.

Ich danke ebenfalls meiner Familie von ganzem Herzen, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben, mir zu jedem Zeitpunkt mit Rat und Tat zur Seite standen und mich immer wieder motiviert und aufgemuntert haben. Ein besonderer Dank gilt auch meiner lieben Großmutter, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich seitdem ich denken kann in allem was ich tue voller Stolz unterstützt.

Weiterhin danken möchte ich meinem lieben Freund für sein geduldiges Zuhören und die emotionale Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.