

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der präoperativen Lebensqualität auf das postoperative  
Outcome onkogeriatrischer Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Kindler

aus Wiesbaden

Datum der Promotion: 23. Juni 2019

## **Kurzfassung**

Hintergrund: Aufgrund des demografischen Wandels wird die Zahl onkogeriatrischer Patienten steigen. Um diese Patienten kurativ zu behandeln, ist in den meisten Fällen eine chirurgische Resektion des Tumors notwendig. Allerdings werden ältere Patienten in der klinischen Praxis seltener operiert als jüngere Patienten mit derselben Erkrankung, obwohl nachgewiesen wurde, dass das chronologische Alter keinen Einfluss auf das postoperative Outcome hat. Die Herausforderung ist es nun, sinnvolle Kriterien zu finden, die bei der Entscheidung für eine optimale individuelle Therapie bei älteren Krebspatienten herangezogen werden können.

Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer klinischen Pilot-Studie (PERATECS) 126 Patienten mit soliden Tumoren, die älter waren als 65 Jahre, ausgewertet. Es wurde der Einfluss der präoperativ erhobenen Lebensqualität auf das postoperative Outcome untersucht. Die Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

Ergebnisse: Bezüglich der untersuchten Lebensqualität hatte sowohl eine präoperativ eingeschränkte kognitive Funktion (OR: 0,98; 95%-KI: 0,96-0,99;  $p=0,024$ ), als auch eine präoperativ bestehende Appetitlosigkeit (OR: 1,02; 95%-KI: 1,00-1,03;  $p=0,011$ ) einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Mortalitätsrate nach einem Jahr.

Schlussfolgerung: Die präoperativ erhobene Lebensqualität lässt prognostische Aussagen über das postoperative Outcome älterer Krebspatienten zu. Allerdings ist weiterer Forschungsbedarf vorhanden, um diesen Zusammenhang zukünftig in der Klinik zur Therapieentscheidung heranziehen zu können.

Schlagwörter: Operation, Krebs, ältere Patienten, Lebensqualität, HRQoL, EORTC QLQ C30

## **Abstract**

**Background:** The number of oncogeriatric patients will rise due to demographic change. In order to cure these patients, a surgery of the tumor is necessary in most cases. In clinical practice, fewer older patients undergo a surgery compared to younger patients who suffer from the same disease although it has been shown in scientific studies that the chronologic age of the patient does not influence the patient outcome after surgery. Finding sensible criteria that can be used to decide which therapy is optimal for each individual patient is thus the scientific challenge.

**Methods:** The empirical basis of this thesis is a clinical pilot-study (PERATECS). In the course of this study, 126 patients with solid tumors that were more than 65 years old were examined. The correlation between the quality of life that was determined before surgery and the outcome after surgery was examined. The quality of life was determined according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire.

**Results:** It was shown that a limited cognitive function (OR: 0,98; 95%-KI: 0,96-0,99;  $p=0,024$ ) before surgery and an appetite loss (OR: 1,02; 95%-KI: 1,00-1,03;  $p=0,011$ ) before surgery had a significant influence on mortality rate one year after surgery.

**Conclusion:** Determining the quality of life before surgery helps to predict the outcome of older cancer patients after surgery. Further research should be conducted in order to enable the establishment of this result in clinical practice.

**Keywords:** surgery, cancer, elderly patients, quality of life, HRQoL, EORTC QLQ C30

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kurzfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>2</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Hintergrund .....	7
1.2 Welche Therapie ist am effektivsten? .....	7
1.3 Ist eine Operation auch bei geriatrischen Patienten sinnvoll? .....	8
1.4 Warum spiegelt die Praxis die Erkenntnisse nicht wider? .....	9
1.5 Welche Entscheidungshilfen können dem Arzt zur Seite gestellt werden? .....	10
1.6 Das Konzept Lebensqualität .....	11
1.7 Die Lebensqualität kann wichtige Anhaltspunkte liefern .....	12
1.8 Fragestellung .....	13
<b>2 Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Studiendesign .....	15
2.2 Studienpopulation .....	15
2.2.1 Einschlusskriterien .....	15
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	15
2.3 Datenerhebung .....	16
2.3.1 Erhebung der Daten zur Lebensqualität.....	16
2.3.2 Weitere präoperativ erhobene Daten .....	18
2.3.3 Postoperative Datenerhebung .....	18
2.3.4 Erhebung der Daten zum Endpunkt postoperative Mortalität.....	19
2.4 Statistische Auswertung.....	19
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1 Screening.....	21
3.2 Studienteilnehmer .....	21
3.3 Daten der Studienteilnehmer .....	23
3.4 Übersicht über erhobene Lebensqualitätsparameter .....	25
3.5 Mortalität .....	26

3.5.1	Vergleich Basisdaten .....	26
3.5.2	Vergleich der erhobenen Lebensqualitätsparameter .....	27
3.5.3	Univariate Analyse des Einflusses der Basisdaten auf die Einjahresmortalität .....	29
3.5.4	Univariate Analyse des Einflusses der Lebensqualitätsparameter auf die Einjahresmortalität.....	30
3.5.5	Multivariate Analyse mit dem Endpunkt Einjahresmortalität.....	31
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>33</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	33
4.2	Einordnung der Ergebnisse.....	33
4.2.1	Ursachen der Einschränkung der kognitiven Funktion.....	33
4.2.2	Appetitlosigkeit.....	35
4.2.3	Vergleichbare Ergebnisse in der Literaturrecherche .....	35
4.3	Methodenkritik.....	38
4.4	Qualität der Daten und Limitationen.....	39
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>44</b>
	<b>Appendix</b> .....	<b>51</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>53</b>
	<b>Anteilsklärung</b> .....	<b>54</b>
	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>55</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>56</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Pilotstudie Peratecs .....	22
Abbildung 2: EORTC QLQ-C30 deutsch.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs.....	23
Tabelle 2: Gesamtübersicht der Lebensqualitätsparameter .....	25
Tabelle 3: Demographische Basisdaten: Vergleich_Überlebende vs. Verstorbene .....	26
Tabelle 4: Vergleich Lebensqualität_Überlebende vs. Verstorbene.....	28
Tabelle 5: Univariate logistische Regressionsanalyse der Basisdaten mit dem Endpunkt Mortalität.....	29
Tabelle 6: Univariate logistische Regressionsanalyse der Lebensqualität mit dem Endpunkt Mortalität.....	31
Tabelle 7: Multivariate logistische Regressionsanalyse mit dem Endpunkt postoperative Mortalität nach einem Jahr .....	32

## **Abkürzungsverzeichnis**

ASA: American Society of Anaesthesiology

BMI: Body-Mass-Index

CCI: Charlson Komorbiditäts-Index

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GDS: geriatrische Depressionsskala

HRQL: Health related quality of life

IQR: Interquartilen Range

KI: Konfidenzintervall

MMST: Mini-Mental-Status Test

OR: Odds Ratio

PPS: Portsmouth Possum Score

RKI: Robert Koch Institut

SD: Standardabweichung

SF-36: Short Form 36

SPSS: Statistical Package of the Social Science Software

WHO: World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Trotz der Fortschritte in der Krebsforschung zählen bösartige Neoplasien heute zu den verbreitetsten und tödlichsten Erkrankungen überhaupt. Weltweit sterben über sieben Millionen Menschen jährlich an Krebs.<sup>1</sup> In Deutschland erlagen im Jahr 2011 26 Prozent aller Verstorbenen einer Krebserkrankung.<sup>2</sup>

Mit steigendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken. Laut dem Krebsregister des Robert-Koch-Instituts (RKI) steigt das Risiko, in den folgenden zehn Lebensjahren an Krebs zu erkranken von 6,1% bei 50-Jährigen auf 13,5% bei 70-Jährigen Frauen. Bei 70-Jährigen Männern steigt das Risiko sogar auf 25%.<sup>3</sup> Auch Coebergh<sup>4</sup> und Audisio et al.<sup>5</sup> bestätigen diesen Zusammenhang. Sie stellen fest, dass über 65-Jährige ein bis zu 11mal höheres Risiko haben an Krebs zu erkranken als unter 65-Jährige.

Vor dem Hintergrund der anhaltenden Alterung der Gesellschaften gerade in den Industrieländern, ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Krebserkrankungen pro Kopf in Zukunft weiter ansteigen wird. Lag der Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung der EU-27 im Jahre 2002 noch bei 16% waren es 2012 schon 17,8%. In absoluten Zahlen bedeutet dies eine Zunahme der Bevölkerungsgruppe der über 65-Jährigen in der EU um etwa 11,5 Millionen Einwohner in diesem 10-Jahres-Zeitraum. Allein in Deutschland stieg die Bevölkerungszahl der über 65-Jährigen um 2,5 Millionen.<sup>6</sup> In den USA und Kanada wird eine ähnliche demographische Entwicklung beobachtet.<sup>7</sup>

Die absolute Anzahl der Krebspatienten wird also vor diesem Hintergrund zunehmen. Vor allem die Anzahl geriatrischer Krebspatienten steigt und wird weiter steigen.<sup>4,8</sup> Letzteren Trend bestätigen die Zahlen des deutschen Krebsregisters, die das RKI 2012 veröffentlicht hat. Auch Zahlen aus den USA und Kanada, deren Gesellschaften ähnlichen demographischen Entwicklungen unterliegen, bestätigen diesen Trend und lassen eine weitere Zunahme onkogeriatrischer Patienten erwarten.<sup>7,9</sup>

## 1.2 Welche Therapie ist am effektivsten?

Krankenhäuser und Ärzte werden deshalb immer häufiger vor der Frage stehen, wie der wachsenden Anzahl onkogeriatrischer Patienten zu begegnen ist und welche Therapie für welchen Patienten am effektivsten ist. Die steigende Anzahl der Studien zu diesem Themengebiet zeigt, dass das Forschungsfeld zunehmend in den Fokus rückt.<sup>10</sup>

Bezüglich verfügbarer Therapieregime (z.B. Operation, Radiotherapie, Chemotherapie) gilt für alle Patientengruppen unabhängig vom Alter, dass die Heilungschancen immer dann besonders hoch sind, wenn Krebserkrankungen frühzeitig erkannt werden. Um eine Früherkennung zu gewährleisten, sollte generell ein besonderes Augenmerk auf das „Screening“ gelegt werden, da durch eine möglichst frühe Erkennung der Krebserkrankung die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass eine kurative Behandlung möglich ist.<sup>4</sup> Wenn eine Krebserkrankung festgestellt wurde, hat sich bei den meisten soliden Tumoren vor allem im Frühstadium eine Operation (gegenüber der alleinigen Radiochemotherapie) unabhängig vom Alter des Patienten als die effektivste Behandlungsmethode im Hinblick auf die Verlängerung der Überlebensdauer erwiesen.<sup>11</sup> Darüber hinaus tätigen Bolognese und Izzo<sup>11</sup> die konkrete Aussage, dass im Hinblick auf eine kurative Therapie eine Operation die effektivste Behandlungsform gegen Krebs darstellt. Dabei beinhaltet das Therapieregime mit den besten Heilungschancen für eine solide Krebserkrankung stets eine vollständige Resektion des bösartigen Tumors.<sup>12</sup> Diese generelle Aussage zur Effektivität von Operationen als kurative Therapie gilt dabei übergreifend für viele Tumorarten. Bei einigen Entitäten ist die Operation sogar die einzige kurative Therapieoption.<sup>13-15</sup>

### **1.3 Ist eine Operation auch bei geriatrischen Patienten sinnvoll?**

Studien zeigen, dass Patienten, die über 65 Jahre alt sind, ebenso wie Jüngere von einer Operation profitieren. Auch wenn ältere Patienten generell ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufweisen, sinkt nach der Operation sowohl die Morbidität als auch die Mortalität.<sup>16-18</sup> Weiter zeigen Studien, dass bei Beachtung bestimmter Voraussetzungen, wie beispielsweise des Allgemeinzustands und des Tumorstadiums, alte Patienten ein ähnlich gutes postoperatives Outcome wie jüngere Patienten aufweisen.<sup>15,19,20</sup> Auch auf die Hospitalisierungszeit von Krebspatienten hat das Alter keinen erkennbaren Einfluss.<sup>5</sup> Außerdem wurde gezeigt, dass andere Risikofaktoren (beispielsweise der funktionelle Status oder das Rauchen) die postoperative Mortalität signifikanter beeinflussen als das Alter des Patienten.<sup>21</sup>

Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte die Therapieentscheidung nicht alleine vom chronologischen Alter des Patienten abhängig gemacht werden.

Auch wenn man Patientengruppen, die unter einer bestimmten Krebsart leiden, einzeln betrachtet, gilt die Aussage, dass ältere Patienten kein höheres Risiko aufweisen schwerere postoperative Komplikationen zu erleiden oder postoperativ zu versterben.

Beispiele:

- Die Arbeiten von Lee et al.<sup>22</sup>, Oliverius et al.<sup>23</sup> und Khan et al.<sup>24</sup> haben nachgewiesen, dass das Alter keinen Risikofaktor für mehr oder schwere postoperative Komplikationen bei Pankreaskarzinomen darstellt.
- Tan et al.<sup>25</sup> haben gezeigt, dass ein hohes Alter keinen Einfluss auf die postoperative Mortalität bei Kolonkarzinompatienten ausübt. Auch bei dieser Patientengruppe wird die Wahl des Therapieregimes jedoch durch das Alter der Patienten beeinflusst.<sup>26,27</sup>
- Tougeron et al.<sup>28</sup> hat nachgewiesen, dass das Alter bei Ösophaguskarzinomen keinen Einfluss auf das postoperative Überleben hat.
- Pisanu et al.<sup>19</sup> zeigen, dass bei Magenkarzinomen das Alter die Therapieentscheidung zugunsten der Operation nicht beeinflussen sollte.
- Loh et al.<sup>29</sup> zeigen, dass eine individualisierte Therapie anhand des *physiologischen* Alters bei Patienten mit Prostatakarzinomen das Outcome verbessert.

Damit gilt auch für ältere Patienten die folgende Aussage: Wenn eine kurative Behandlung des Krebspatienten angestrebt wird, sollte eine Operation in jedem Fall in Erwägung gezogen werden, da das Alter des Patienten für sich genommen keine hinreichende Begründung sein kann, einem Patienten eine Operation vorzuenthalten.

#### **1.4 Warum spiegelt die Praxis die Erkenntnisse nicht wider?**

Trotz dieser eindeutigen Studienlage ist allerdings festzustellen, dass das Wissen aus den Studien nicht unbedingt in der Praxis angewandt wird. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass in der klinischen Praxis Patienten, die älter sind als 65 Jahre, im Vergleich zu jüngeren Patienten mit der gleichen Krebserkrankung, weniger häufig operiert werden – obwohl diese genauso von einer Operation profitieren könnten.<sup>30-33</sup> Grund für die Verweigerung einer kurativen Operation sind häufig die bestehenden Komorbiditäten.<sup>5</sup> Bisher ist allerdings nicht abschließend nachgewiesen, ob und wie sich Komorbiditäten auf das postoperative Outcome auswirken. Hierzu gibt es eine widersprüchliche Datenlage.<sup>5,28,34-37</sup> Eine Bewertung der verschiedenen Quellen ergibt jedoch, dass Komorbiditäten eher einen geringen bis keinen Einfluss auf das postoperative Outcome haben.<sup>38</sup>

Weitere Ursachen dafür, dass ältere Krebspatienten unzureichende Therapien erhalten, ergründet Wildiers et al.<sup>39</sup> Zum einen wurde festgestellt, dass ältere Patienten weniger häufig gescreent werden und somit die Krankheit erst in späteren Stadien erkannt wird. Da in späteren Stadien weniger Möglichkeiten für einen kurativen Therapieansatz zur Verfügung stehen, werden diese Patienten weniger

häufig operiert. Zum anderen seien viele Therapieansätze nur an Jüngeren erforscht. Da man annimmt, dass Ältere eine andere Tumorbiologie haben, gibt es keine Evidenz für den Therapieerfolg bei Älteren – so dass häufig Ältere nicht kurativ therapiert werden.<sup>39</sup>

Ein weiterer möglicher Grund sind Vorbehalte vor allem in der ambulanten Versorgung, die dazu führen, dass älteren Patienten nicht die gleichen Therapien angeboten werden wie Jüngeren. Aufgrund dieser Beobachtung wurde der Begriff „ageism“ geprägt, der die Diskriminierung von älteren Patienten aufgrund ihres Alters im Gesundheitssystem beschreibt.<sup>16,40</sup> Es wurde gezeigt, dass sich Ärzte häufig anhand des Alters für oder gegen eine bestimmte Therapie entscheiden. Diese Entscheidungen sind häufig nicht evidenzbasiert und führen dazu, dass für Krebspatienten die Wahrscheinlichkeit eine Operation zu erhalten sinkt, je älter ein Krebspatient ist.<sup>41</sup>

## **1.5 Welche Entscheidungshilfen können dem Arzt zur Seite gestellt werden?**

Wenn das Alter somit kein zuverlässiger Indikator für den Arzt sein kann, dem Patienten eine Operation vorzuschlagen, sollten andere Entscheidungshilfen herangezogen werden, um sich für oder gegen eine Operation bei älteren onkologischen Patienten entscheiden zu können.<sup>8,30,42</sup> Ziel sollte es sein, Parameter zu identifizieren, die zu einer möglichst effektiven Therapieentscheidung im Hinblick auf das Outcome für den Patienten führen.

Bei älteren Patienten kommt eine größere Anzahl von Parametern in Frage. Stand der Forschung ist es, in der geriatrischen Onkologie die Beurteilung („assessment“) der Tumorerkrankung und des allgemeinen Gesundheitszustandes zu kombinieren, da es in der Gruppe der älteren Patienten eine hohe Variabilität von sozialer, emotionaler und körperlicher Funktionalität, sowie von Komorbiditäten gibt.<sup>34</sup> Eine solche ganzheitlichere Betrachtung des Patienten ist Grundlage des sogenannten „geriatric assessement“.<sup>28</sup> Das geriatrische Assessment hat das Ziel, den gesundheitlichen Zustand des Patienten anhand von Fragebögen und anderen Instrumenten einzuschätzen. Hierbei wird versucht, unabhängig vom chronologischen Alter aufgrund von körperlicher, emotionaler und sozialer Konstitution des Patienten das perioperative Risiko abzuschätzen.<sup>8,30</sup> Auf Grundlage dieser Informationen wird eine individuelle Planung der Therapie des Patienten ermöglicht.<sup>34,43</sup> Bereits 2005 wurde von der „International Society of Geriatric Oncology (SIOG)“ eine „task force“ gegründet, um die bisherigen Ergebnisse des geriatrischen Assessments zusammenzutragen und Empfehlungen auszusprechen. Zum damaligen Zeitpunkt wurde dieses Assessment empfohlen,

um unbekannte Probleme der älteren Patienten zu entdecken und möglicherweise das Überleben zu verbessern. Allerdings war unklar, welche konkreten Instrumente bzw. Fragebögen, die Teil dieses geriatrischen Assessments sind zu besonders verlässlichen Ergebnissen führen.<sup>44</sup> In den folgenden Jahren wurde vor allem bei älteren Krebspatienten, die eine Chemotherapie bekommen sollten, das geriatrische Assessment im Rahmen von Studien erforscht. Beispielsweise wurden in der Übersichtsarbeit von Aaldriks et al.<sup>45</sup> verschiedene Instrumente des geriatrischen Assessments bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie bekommen haben, hinsichtlich ihrer Nützlichkeit zur Selektion der Patienten untersucht. Vor allem bei Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen wurde gezeigt, dass das geriatrische Assessment sinnvoll ist und zur individuellen Therapie des Patienten herangezogen werden sollte.<sup>46</sup> Chaibi et al.<sup>47</sup> haben dann 2011 gezeigt, dass das geriatrische Assessment die Therapieentscheidung signifikant beeinflussen kann. Nachdem das geriatrische Assessment in der Therapie bösartiger hämatologischer Erkrankungen bei älteren Patienten etabliert wurde, konnte eine signifikante Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu historischen Daten gezeigt werden.<sup>48</sup> Wenn man Ärzten also Instrumente zur Seite stellt, die ihnen eine qualifizierte Einschätzung des perioperativen Risikos für den einzelnen Patienten ermöglichen, werden sie diese auch nutzen und in die Therapieentscheidung miteinbeziehen.

Obwohl es immer mehr Untersuchungen zum geriatrischen Assessment bei älteren Krebspatienten gibt, die sich einer Operation unterziehen, gibt es hier weiterhin Forschungsbedarf, da bisher noch zu wenige Daten für konkrete Empfehlungen für die Praxis vorliegen.<sup>20</sup>

## **1.6 Das Konzept Lebensqualität**

In der medizinischen Literatur existieren viele verschiedene Definitionen des Begriffs Lebensqualität.<sup>49</sup> Historisch gesehen hat sich die medizinische Forschung in den 1990er Jahren stärker mit dem Konzept der Lebensqualität befasst, da die Anzahl der Therapieoptionen zunahm und es nicht mehr ausschließlich darum ging, wie lange eine Erkrankung überlebt wurde, sondern wie - also mit welcher Lebensqualität.<sup>50</sup> Aus der akademischen Diskussion hat sich die Definition der Weltgesundheitsorganisation als anerkannte allgemeine Definition der Lebensqualität herausgebildet. Nach dieser Definition ist die „Lebensqualität die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“.<sup>51</sup> Ausgehend von dieser allgemein formulierten Definition haben sich

mehrere Autoren mit konzeptionellen Erweiterungen sowie mit einer Konkretisierung des Begriffs beschäftigt. Zu den begrifflichen Erweiterungen sind in der Literatur besonders Diskussionen zur Bedeutung der persönlichen Zufriedenheit des Individuums als wichtigem Faktor für die subjektiv wahrgenommene Lebensqualität zu finden, die hier aufgrund der Schwerpunktsetzung der Arbeit nicht weiter diskutiert werden.

Im Kontext der medizinischen Forschung hat sich der Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität („Health related quality of life“, HRQL) durchgesetzt. Im Gegensatz zu den klassischen medizinischen Kriterien wird bei diesem Konzept die körperliche Funktionsfähigkeit und das psychische Wohlergehen der Patienten abgefragt – beides Aspekte, die für die Betroffenen relevant sind. Es ist somit ein wichtiges Instrument zur Beschreibung des Gesundheitszustandes einer Person.<sup>52</sup>

In diesem Konzept wird also die allgemeine WHO-Definition näher in konkrete Fragen zur physischen, psychischen und sozialen Situation einer Person differenziert. Auch hier wird der Patient „als Ganzes“ betrachtet. Wesentliche Orientierung ist die subjektive Wahrnehmung durch die untersuchte Person. Großer Vorteil ist jedoch, dass dieses Konzept als Grundlage für die Hinterlegung messbarer Parameter hinter jede der drei Dimensionen (physisch, psychisch, sozial) dienen kann. Fragebögen, wie der international anerkannte und weit verbreitete EORTC-Fragebogen beruhen auf diesem Konzept der Lebensqualität.<sup>53</sup>

## **1.7 Die Lebensqualität kann wichtige Anhaltspunkte liefern**

Auf der Suche nach verlässlichen Indikatoren für die bestmögliche Therapieentscheidung wurde gezeigt, dass die Lebensqualität des Patienten dabei wichtige Hinweise geben kann. Quinten et al.<sup>54</sup> haben herausgefunden, dass die vor Therapiebeginn erhobene Lebensqualität ein wichtiger prognostischer Faktor ist, um die Überlebensdauer von Krebspatienten vorherzusagen.

Einen Überblick über die Studien von 1982-2008, die einen Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Überleben von Krebspatienten gefunden haben gibt Montazeri<sup>55</sup>. Er kommt zu dem Schluss, dass vor allem die vor Therapiebeginn erhobenen Daten zur Lebensqualität Ärzten bei der Therapieentscheidung helfen können. Außerdem gibt es Lebensqualitätsparameter, die bei verschiedenen Tumorentitäten prognostische Bedeutung haben. Es wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Überlebensdauer von Krebspatienten gefunden.<sup>55</sup> Weiterhin sagt Montazeri<sup>55</sup>, dass zu diesem Thema noch Forschungsbedarf bestehe, um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen.

In einer weiteren Übersichtsarbeit beschäftigt sich Quinten et al.<sup>56</sup> mit dreißig Studien (1986-2004), welche vor Therapiebeginn die Lebensqualität von Krebspatienten anhand des Fragebogens der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) erhoben haben. Die Ergebnisse zeigen, dass einzelne Lebensqualitätsparameter eine besonders gute Aussagekraft hinsichtlich des Überlebens hatten. Teilweise waren die erhobenen Daten zur Lebensqualität sogar ein besserer prognostischer Faktor als klinische Standarddaten, wie Alter, Geschlecht oder Tumorstadium.<sup>56</sup> In neueren Studien wurde ebenfalls der prognostische Wert der Lebensqualitätsdaten gezeigt, allerdings wurden diese teilweise anhand anderer Fragebögen ermittelt.<sup>57-59</sup> Und es wurde ebenfalls gezeigt, dass die Daten zur Lebensqualität ein besserer prognostischer Faktor sind als bisherige zur Therapieentscheidung herangezogene Daten.<sup>60</sup>

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass schon mehrfach ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Überleben von Krebspatienten beobachtet wurde. Allerdings wurde bisher kaum spezifisch die Fragestellung nach dem *postoperativen* Überleben untersucht. Stattdessen wurden bisher eine Vielzahl von Therapieregimen in die Analyse einbezogen (Chemotherapie, Radiotherapie und Operation), statt isoliert das Überleben nach Operationen zu betrachten. Außerdem wurde bisher nicht gezeigt, ob es diesen Zusammenhang in der Gruppe der über 65-jährigen gibt und wie dieser ausgeprägt ist. Auch deswegen besteht hier noch Forschungsbedarf, um zukünftig möglicherweise die vor Therapiebeginn erhobenen Lebensqualitätsdaten in der Klinik sinnvoll als Entscheidungshilfe einsetzen zu können. Mit dieser Doktorarbeit soll zum Schließen dieser Forschungslücke ein Beitrag geleistet werden.

## 1.8 Fragestellung

Bisher zur Therapieentscheidung herangezogene klinische Daten, wie das chronologische Patientenalter, sind keine guten prognostischen Indikatoren für die Mortalität von Krebspatienten.<sup>56,60</sup> Daher sollten andere Entscheidungshilfen identifiziert werden, die eine bessere prognostische Aussagekraft zur Mortalität von Krebspatienten haben und somit zu der Therapieentscheidung beitragen können, welchen Patienten beispielsweise zu einer Operation geraten werden sollte.

Die vor Therapiebeginn erhobenen Daten zur Lebensqualität könnten solch eine Entscheidungshilfe sein.<sup>54</sup> In anderen Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Überlebensdauer von Patienten

beobachtet.<sup>55-59,61,62</sup> Um die Daten zur Lebensqualität zukünftig vielleicht als Entscheidungshilfe in der klinischen Praxis nutzen zu können, muss dieser beobachtete Zusammenhang in weiteren Studien erforscht werden.

Fragestellung dieser Arbeit ist die folgende: Hat die präoperativ erhobene Lebensqualität einen Einfluss auf die postoperative Mortalität älterer Krebspatienten?

Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits in einem Artikel veröffentlicht.<sup>63</sup>

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Erhebung der Daten für die vorliegende Dissertation erfolgte im Rahmen einer Pilotstudie für die Hauptstudie „Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen“ (PERATECS)<sup>64</sup>. Die vorliegende Pilotstudie wurde zur Etablierung und Überprüfung der für die Hauptstudie notwendigen Strukturen durchgeführt.

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin genehmigt (Antragsnummer EA1/241/07) und verlief nach den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen, der Deklaration von Helsinki in der aktuellsten Fassung von 2008 aus Seoul (WMA, 2008).

Die Studie wurde beim Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS00005150 registriert.

Vom 6.06.2008 bis 1.09.2010 wurden die Operations-Pläne am Campus Virchow Klinikum und am Campus Charité Mitte von geschulten Studienärzten und Doktoranden hinsichtlich geeigneter Patienten für die Pilotstudie gescreent. Als geeignete Patienten kamen alle in Frage, die 65 Jahre und älter waren und sich einer Operation eines soliden Tumors des Gastrointestinal-, Urogenitaltraktes oder eines pulmonalen Tumors unterzogen.

### **2.2 Studienpopulation**

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien lauteten:

- Patienten  $\geq 65$  Jahre, die sich aufgrund einer malignen Erkrankung einer elektiven Operation unterziehen werden (gastrointestinale, pulmonale oder urogenitale Lokalisation des Tumors)
- Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
- Mini Mental State  $> 23$
- Lebenserwartung  $> 2$  Monate

#### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Die Ausschlusskriterien waren:

- Fehlende schriftliche Einwilligungserklärung

- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Notfalleingriffe
- Ambulante Patienten
- Alter < 65 Jahre
- Teilnahme an einer anderen klinischen (AMG-)Studie
- Zwei oder mehr Karzinome

Der Einschluss in die Pilotstudie erfolgte, wenn alle Einschlusskriterien der PE-RATECS-Studie erfüllt waren und keines der Ausschlusskriterien der Hauptstudie zutraf. Die Erfüllung aller Einschlusskriterien sowie das Fehlen von Ausschlusskriterien wurden während der Aufklärung des Patienten über die Studie überprüft. Postoperativ wurde nach Vorliegen der feingeweblichen Untersuchung des OP-Präparates geprüft, ob der Studienpatient ein Malignom hat und somit dieses Einschlusskriterium erfüllt.

## **2.3 Datenerhebung**

### **2.3.1 Erhebung der Daten zur Lebensqualität**

Die Daten zur Lebensqualität wurden anhand des Fragebogens der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ EORTC QLQ C30 (Version 3.0) erhoben. Der EORTC- Fragebogen ist ein krankheitsspezifischer multidimensionaler Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher neben physischen auch psychologische und soziale Faktoren erfasst. Er wurde von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ 1987 entwickelt und in den letzten Jahren in klinischen Studien getestet und weiterentwickelt. Der EORTC QLQ C30 Fragebogen ist ein valider und reliabler Fragebogen, der in vielen Studien eingesetzt wurde. Er ist interkulturell vergleichbar und das Ergebnis ist unabhängig davon, ob der Fragebogen vom Patienten selbstständig oder mit Unterstützung ausgefüllt wurde.<sup>53</sup> Ein ebenfalls weit verbreitetes Messinstrument in der medizinischen Forschung zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Short Form 36 (SF-36)<sup>65</sup>. Im Gegensatz zum EORTC-Fragebogen ist der SF-36 krankheitsunabhängig. Da es sich in dieser Arbeit um ein an Krebs erkranktes Patientenkollektiv handelt, wurde der krankheitsspezifische EORTC-Fragebogen als Messinstrument der Lebensqualität gewählt. Der EORTC-Fragebogen besteht aus 30 Fragen. Aus diesen 30 Fragen wird ein „global health status“ errechnet sowie fünf „functional scales“ (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), drei „symptom scales“ (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen,

Schmerz) und sechs „single-item-symptoms“ (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) ermittelt. Insgesamt erhält man somit fünfzehn verschiedene Lebensqualitätsparameter. Der „global health status“ beschreibt die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der letzten Wochen, alle anderen Parameter beschreiben die Funktionalität und aufgetretene Symptome der letzten Woche.<sup>66</sup>

Die Berechnung der Parameter erfolgte anhand des dazugehörigen „Scoring Manual“.

Für jeden Parameter erhält man einen Punktwert zwischen 0 und 100. Wenn ein Patient die Fragen nach seinem Wohlbefinden mit der höchsten Punktzahl, also „sehr gut“ beantwortet, erreicht er in der Berechnung den Punktwert 100 im „global health status“. Diejenigen, die ihren Gesundheitszustand in denselben Fragen schlechter bewerten bekommen dementsprechend einen schlechteren Punktwert, wobei der niedrigste erreichbare Wert 0 ist.

Die Interpretation der „symptom scales“ und „single-item-symptoms“ erfolgt analog. Ein Patient, der die Fragen zu aufgetretener Übelkeit und Erbrechen beispielsweise mit „sehr häufig“ beantwortet, bekommt den Punktwert 100. Derjenige, der die gleichen Fragen mit „gar nicht“ beantwortet, bekommt den Punktwert 0.

Bei den „functional scales“ müssen die Patienten ihre Einschränkung bewerten. Das bedeutet, wenn ein Patient beispielsweise die Frage nach Konzentrationschwierigkeiten mit „sehr häufig“ beantwortet, dann erhält er einen niedrigeren Punktwert für den Parameter kognitive Funktion als jemand, der „gar keine“ Konzentrationschwierigkeiten angibt.

Je größer also der erreichte Punktwert eines Patienten im „global health status“ ausfällt, desto höher ist seine subjektive Lebensqualität. Auch bei den „functional scales“ bedeutet ein höherer Punktwert weniger Einschränkungen, also eine bessere Lebensqualität. Im Gegensatz dazu bedeutet ein höherer Punktwert in den „symptom scales“ und „single-item-symptoms“ ein häufigeres Auftreten des gefragten Symptoms, also eine schlechtere Lebensqualität.

Der EORTC- Fragebogen wurde von den Patienten am Tag vor der Operation ausgefüllt.

Auf Wunsch des Patienten halfen die Doktorandinnen und Doktoranden beim Ausfüllen. Die Antworten wurden gemäß den Empfehlungen der EORTC Gesellschaft erhoben.<sup>53,66</sup>

### **2.3.2 Weitere präoperativ erhobene Daten**

Die gescreenten Patienten wurden einen Tag vor ihrer geplanten Operation besucht und über die Studie aufgeklärt. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren und kein Ausschlusskriterium vorlag, wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Nach erfolgreichem Einschluss beantworteten die Studienteilnehmer Fragen zu ihrem sozialen Umfeld (Lebenssituation zu Hause, Versorgung, Familienstand, Kinder), zu ihrer Ausbildung (höchster Schulabschluss) und füllten gemeinsam mit einem Doktoranden Fragebögen aus. Es wurde unter anderem die Lebensqualität mit dem EORTC QLQ C30 (Version 3.0)<sup>53</sup>, die Operationsschwere mit dem Portsmouth Possum Score (PPS)<sup>67</sup>, das perioperative Risiko mittels ASA Klassifikation<sup>68</sup>, Komorbiditäten mit dem Charlson Komorbiditäts-Index (CCI)<sup>69</sup> und die körperliche Funktionalität mittels WHO/ECOG Performance Status (ECOG)<sup>70</sup> erhoben. Auch kognitive Defizite wurden anhand des Mini-Mental-Status Test (MMST)<sup>71</sup>, sowie eine eventuelle Altersdepression oder depressive Verstimmung anhand der geriatrischen Depressionsskala (GDS)<sup>72</sup> erfasst.

Das Ausfüllen aller Fragebögen dauerte 40 bis 60 Minuten. Danach wurden allgemeine Daten und Laborwerte mithilfe der Patientenakte erhoben und vervollständigt, darunter Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Malignom (Art, Staging, Histologie), geplante Operation und das Operationsdatum.

### **2.3.3 Postoperative Datenerhebung**

In den Tagen nach der Operation wurde die Operationsschwere mithilfe des Portsmouth Possum Scores endgültig ermittelt und die aufgetretenen Komplikationen nach der systematischen chirurgischen Klassifikation von Clavien-Dindo<sup>73</sup> dokumentiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde statt der komplexen Klassifikation nach Clavien-Dindo lediglich in die Auswertung aufgenommen, ob bei einem Patienten Komplikationen aufgetreten sind oder nicht (ja/nein).

Sowohl am Operationstag als auch an den ersten fünf postoperativen Tagen, am achten postoperativen Tag sowie am Entlassungstag wurden die Patienten von einem Doktoranden oder einer Doktorandin besucht und ungefähr fünf bis zehn Minuten befragt. Falls ein Patient innerhalb der ersten acht postoperativen Tage entlassen wurde, war der Entlassungstag der letzte Tag, an dem er besucht wurde. Die Patienten wurden im Rahmen dieser Besuche zu ihrer Ernährung, Mobilisation und ihrem Befinden befragt. Außerdem wurde die Selbständigkeit im Hinblick auf Essen und Körperpflege abgefragt und es wurden aktuelle Laborwerte dokumentiert.

Am Entlassungstag wurde ein eventueller Aufenthalt auf der Intensivstation, sowie die Dauer in Tagen und gegebenenfalls die Anzahl der beatmungspflichtigen

Tage dokumentiert. Die Patienten sollten auch die Nützlichkeit der Zusatzinformationen beispielsweise zu Selbsthilfegruppen und des Tagebuchs einschätzen.

Nach Abschluss des Krankenhausaufenthaltes eines Studienpatienten wurden mithilfe der archivierten und der elektronischen Patientenakte fehlende Daten ergänzt, beispielsweise die Krankenhausverweildauer in Tagen.

Ein Jahr nach der Operation wurden die Patienten per Brief kontaktiert und gebeten weitere Krankenhausaufenthalte anzugeben und Fragebögen ausgefüllt zurückzusenden.

#### **2.3.4 Erhebung der Daten zum Endpunkt postoperative Mortalität**

Der Endpunkt dieser Arbeit ist die postoperative Mortalität nach einem Jahr. Die Patienten wurden zunächst per Brief ein Jahr postoperativ kontaktiert. Falls daraufhin keine Rückantwort einging oder der Brief ungeöffnet zurückkam, versuchten Doktoranden und Studienärzte telefonischen Kontakt aufzunehmen. Bei Nicht-Erreichbarkeit wurde versucht, entsprechende Informationen über den Hausarzt zu bekommen.

### **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (Statistical Package of the Social Science Software) Version 22 durchgeführt. Die Ergebnisse sind bei Normalverteilung als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) und bei fehlender Normalverteilung als Median mit Interquartilen (IQR) dargestellt. Häufigkeiten werden in Prozent (%) innerhalb des gültigen Prozentsatzes aufgeführt.

Unterschiede bezüglich demographischer und klinischer Parameter zwischen den betrachteten Gruppen wurden mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney U-Testes getestet, nach Testung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test, ob eine Normalverteilung vorlag oder nicht. Häufigkeiten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes geprüft.

Im Rahmen der Untersuchung wurden fünfzehn verschiedene Lebensqualitätsparameter ermittelt. Bei einer solchen Vielzahl von Parameter, ist es zu empfehlen, einzelne Parameter aus der Untersuchung zu eliminieren, da mit jedem weiteren einbezogenen Parameter das Risiko der inhaltlichen Überschneidung eines Parameters mit einem oder mehreren Parametern steigt.<sup>74,75</sup> Durch diese Überschneidungen kann der Effekt einer gegenseitigen mathematischen Aufhebung der Signifikanzen auftreten. Der „Global Health“ Parameter weist beispielsweise eine solche hohe Überschneidung mit anderen Einzelparametern auf.<sup>56</sup>

Daher wurde zunächst mittels logistischer Regression mit dem Endpunkt Einjahresmortalität analysiert, welche der fünfzehn erhobenen Lebensqualitätsparameter univariat signifikant sind - also alleine einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten.

Diese univariat signifikanten Lebensqualitätsparameter wurden zusammen mit klinisch erhobenen Daten (Alter, Geschlecht, ASA, Mini-Mental-Status Test und Operationsschwere) in einer multivariaten binär logistischen Regression mit dem Endpunkt Mortalität ausgewertet.

Um die binären Regressionsanalysen durchführen zu können wurden die Variablen Operationsschwere (leichtes/mittleres vs. schweres Operationsrisiko), ASA (I/II vs. III), Familienstand (ledig vs. verheiratet), körperliche Funktionalität (ECOG 0 „gut“ vs. ECOG 1-5 „eingeschränkt“) und GDS (0-4 Punkte „nicht depressiv“ vs. >4 Punkte „depressiv“) dichotomisiert.

Die Berechnung der Odds Ratio (OR) erfolgte mit 95% - Konfidenzintervallen und der zugehörigen p-Werte. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet. Es galt die exakte 2-seitige Signifikanz.

Alle numerischen Kalkulationen wurden mit SPSS® Version 22 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois 60606, USA) durchgeführt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Screening**

Es wurden 326 Patienten im Alter  $\geq 65$  gescreent, die im Zeitraum vom 9.06.2008 bis 2.09.2010 aufgrund eines soliden Tumors mit Verdacht auf Malignität an der Charité- Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte oder Campus Virchow Klinikum operiert wurden.

Die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten und die Ursache des Ausschlusses sowie die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und der Ablauf der Studie sind in einem Flussdiagramm dargestellt (siehe Abbildung 1).

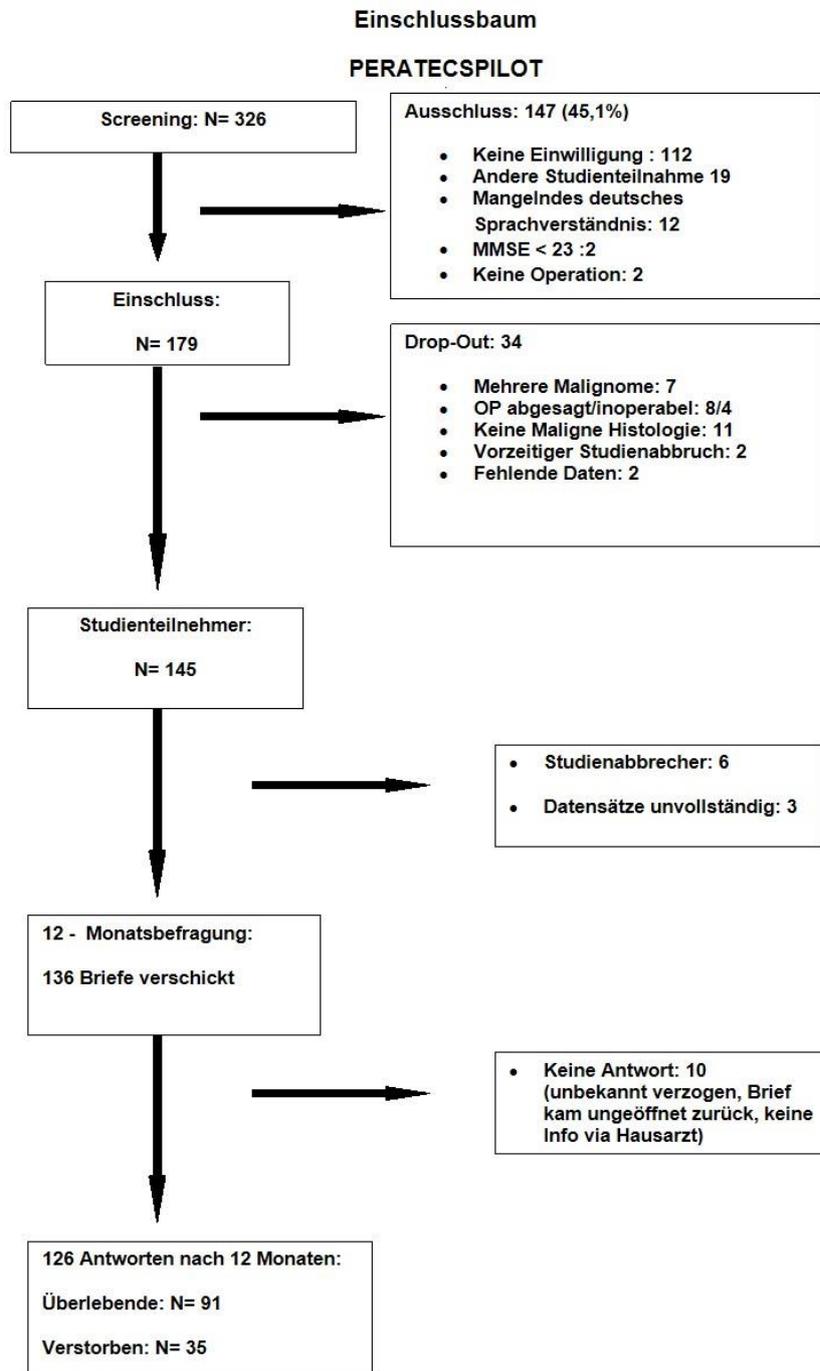
### **3.2 Studienteilnehmer**

Von den 326 gescreenten Patienten erfüllten 179 Patienten die Einschlusskriterien und konnten eingeschlossen werden. Nach Einschluss in die Studie waren 34 (1%) Patienten Drop-outs, da sie im Nachhinein ein Ausschlusskriterium erfüllten.

Somit haben wir insgesamt 145 Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien aber kein Ausschlusskriterium erfüllen.

Sechs Studienteilnehmer brachen die Studie vorzeitig ab und wurden deswegen ein Jahr postoperativ nicht mehr kontaktiert. Zehn Patienten konnten weder per Brief, telefonisch noch anderweitig erreicht werden und bei drei weiteren waren die präoperativ erhobenen Daten nicht vollständig. Somit waren bezüglich dem Endpunkt Einjahresmortalität 126 Datensätze vollständig und konnten statistisch ausgewertet werden (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Flussdiagramm Pilotstudie Peratecs



### 3.3 Daten der Studienteilnehmer

Von den 126 Patienten waren 56 (44,4%) männlich und 70 (55,6%) waren weiblich. Der jüngste Patient war 65 Jahre alt, der älteste 91 Jahre. Der Mittelwert lag bei 72 Jahren.

Fasst man die ASA Gruppen I und II als gesunde oder Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung zusammen und stellt diese den Patienten in ASA Gruppe III mit schwerer Allgemeinerkrankung gegenüber, dann ergeben sich 72 (57,1%) Patienten in gesünderem Allgemeinzustand gegenüber 55 (42,9%) Patienten in kränkerem Allgemeinzustand. 39 Patienten (31,0%) hatten eine Operation mit niedrigem oder mittlerem Risiko, demgegenüber stehen 87 (69,0%) Patienten, die sich einer Operation mit hohem Risiko unterzogen.

Die meisten der Studienteilnehmer (66,7%) hatten einen malignen Tumor des Gastrointestinaltraktes. Weitere 36 (28,6%) Patienten hatten ein gynäkologisches Malignom und wenige Patienten (4,8%) hatten ein Malignom des Urogenitaltraktes. 70 Patienten (55,6%) hatten zum Zeitpunkt der Studie ein Malignom, welches bereits Metastasen gebildet hat. Die Lebenssituation, sowie die körperliche und kognitive Funktionalität werden in Tabelle 1 beschrieben.

Bei über der Hälfte der Patienten (66,7%) kam es postoperativ zu einer oder mehreren Komplikationen und der Median der postoperativen Krankenhausverweildauer lag bei 13 Tagen. (siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs

N= 126	
Basisdaten	Gesamtpopulation
<b>Alter</b> in Jahren Mittelwert (SD) min-max	72 (5,6) 65-91
<b>Geschlecht</b> N (%) männlich weiblich	56 (44,4) 70 (55,6)
<b>BMI</b> Mittelwert (SD)	26,7 (4,9)
<b>Familienstand</b> N (%) ledig verheiratet geschieden/verwitwet	12 (9,5) 76 (60,3) 3/35 (30,2)

<b>Lebenssituation N (%)</b> allein lebend Familienhaushalt	34 (27) 92 (73)
<b>Ausbildungsstand N (%)</b> < 10 Jahre Schulausbildung ≥ 10 Jahre Schulausbildung fehlend	48 (38,1) 61 (48,4) 17 (13,5)
<b>ASA N (%)</b> ASA I ASA II ASA III	10 (7,9) 62 (49,2) 55 (42,9)
<b>OP-Schwere N (%)</b> niedrig mittel hoch	6 (4,8) 33 (26,2) 87 (69,0)
<b>Komorbiditäten (CCI)</b> Median (IQR) min-max	4 (2;6) 2-10
<b>Funktionalität N (%)</b> Uneingeschränkt (ECOG 0) Eingeschränkt (ECOG 1-5)	72 (57,1) 54 (42,9)
<b>Kognition (MMST)</b> Median (IQR)	29 (28;29)
<b>Depression (GDS) N (%)</b> Keine (0-5 Punkte) Moderat (6-10 Punkte) Schwer (11-15 Punkte)	116 (92,1) 8 (6,3) 2 (1,6)
<b>Malignom N (%)</b> Oberer GI-trakt Kolonrektal Gynäkologisch Urogenitaltrakt	51 (40,5) 33 (26,2) 36 (28,6) 6 (4,8)
<b>Metastasen N (%)</b>	70 (55,6)
<b>Komplikationen N (%)</b>	84 (66,7)
<b>Krankenhausverweildauer</b> In Tagen Median (IQR) min-max	13 (9;19) 2-144

Legende: SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilenabstand, BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Society of Anaesthesiologists, Op-Schwere: ermittelt mit dem Portsmouth Possum Score, CCI: Charlson Komorbiditäts-Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, MMST: Mini-Mental-Status Test, GDS: geriatrische Depressionsskala, Komplikationen: nach Clavien-Dindo

### 3.4 Übersicht über erhobene Lebensqualitätsparameter

Der Median des präoperativ erhobenen „global health status“ liegt bei 58 (50;75). Bei den fünf Lebensqualitätsparametern, welche die Funktionalität der Patienten abbilden liegt der Median ebenfalls immer über 50. Somit schätzen die Patienten ihre aktuelle Funktionalität und die Gesamtlebensqualität eher positiv ein.

Bei den abgefragten Symptomen sieht man, dass diese nicht häufig genannt wurden, da der Median überwiegend bei 0 liegt oder niedrige Werte hat. (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Gesamtübersicht der Lebensqualitätsparameter

N= 126		
Lebensqualitätsparameter	Median (IQR)	min-max
Global health status	58 (50; 75)	0-100
Physical function	87 (73; 100)	13-100
Role function	92 (46; 100)	0-100
Emotional function	75 (50; 92)	0-100
Cognitive function	100 (83; 100)	0-100
Social function	100 (67; 100)	0-100
Fatigue	22 (0; 56)	0-100
Nausea and Vomiting	0 (0; 0)	0-100
Pain	17 (0; 38)	0-100
Dyspnoe	0 (0; 33)	0-100
Insomnia	0 (0; 67)	0-100
Appetiteloss	0 (0; 33)	0-100
Constipation	0 (0; 0)	0-100
Diarrhoe	0 (0; 0)	0-100
Financial difficulties	0 (0; 0)	0-100

Legende: IQR: Interquartilenabstand, Lebensqualitätsparameter: ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen

### 3.5 Mortalität

Insgesamt sind 35 (27,8%) Patienten innerhalb eines Jahres nach ihrer Operation gestorben und 91 (72,2%) haben überlebt. (siehe Abbildung 1)

#### 3.5.1 Vergleich Basisdaten

In der Gruppe der verstorbenen Patienten wurde signifikant häufiger eine Operation mit hohem Risiko (82,9% vs. 63,7%) durchgeführt ( $p=0,026$ ). Auch in der körperlichen Funktionalität ermittelt mit dem WHO/ECOG Performance Status gab es einen signifikanten Unterschied ( $p=0,019$ ) zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Außerdem war die postoperative Krankenhausverweildauer in der Gruppe der Verstorbenen signifikant länger (im Median 17 (11;24) Tage vs. 12 (9;16) Tage,  $p=0,005$ ). (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3: Demographische Basisdaten: Vergleich\_Überlebende vs. Verstorbene

<b>N= 126</b>			
<b>Basisdaten</b>	<b>Nach einem Jahr überlebt N= 91</b>	<b>Innerhalb eines Jahres verstorben N= 35</b>	<b>p</b>
<b>Alter</b> in Jahren Mittelwert (SD) min-max	72 (5,4) 65-88	73 (6,1) 65-91	0,302*
<b>Geschlecht</b> N (%) männlich weiblich	39 (42,9) 52 (57,1)	17 (48,6) 18 (51,4)	0,563**
<b>BMI</b> Mittelwert (SD)	27 (5,2)	26 (4,0)	0,444*
<b>Familienstand</b> N (%) ledig verheiratet geschieden/verwitwet	8 (8,8) 53 (58,2) 3/27 (33)	4 (11,4) 23 (65,7) 0/8 (22,9)	0,573**
<b>Lebenssituation</b> N (%) Allein lebend Familienhaushalt	26 (28,6) 65 (71,5)	8 (22,9) 27 (77,2)	0,784**
<b>Ausbildungsstand</b> N (%) < 10 Jahre Schulausbildung ≥ 10 Jahre Schulausbildung Fehlend	35 (38,5) 45 (49,5) 11 (12,1)	13 (37,1) 16 (45,7) 6 (17,1)	0,107**

<b>ASA N (%)</b> ASA I/ II ASA III	52 (57,2) 39 (42,9)	20(57,1) 15 (42,9)	0,760**
<b>OP-Schwere N (%)</b> Niedrig/ Mittel Hoch	33 (36,3) 58 (63,7)	6 (17,1) 29 (82,9)	0,026**
<b>Komorbiditäten (CCI)</b> Median (IQR) min-max	4 (2;6) 2-10	4 (3;7) 2-9	0,248*
<b>Funktionalität N (%)</b> Uneingeschränkt (ECOG 0) Eingeschränkt (ECOG 1-5)	56 (61,5) 35 (38,5)	16 (45,7) 19 (54,3)	0,019**
<b>Kognition (MMST)</b> Median (IQR)	29 (28; 30)	28,5 (27; 29)	0,079*
<b>Depression (GDS) N (%)</b> Keine (0-5 Punkte) Moderat (6-10 Punkte) Schwer (11-15 Punkte)	84 (92,3) 7 (7,7) 0 (0,0)	32 (91,4) 1 (2,9) 2 (5,7)	0,071**
<b>Malignom N (%)</b> Oberer GI-tract Kolorektal Gynäkologisch Urogenitaltract	33 (36,3) 27 (29,7) 26 (28,6) 5 (5,5)	18 (51,4) 6 (17,1) 10 (28,6) 1 (2,9)	0,345**
<b>Metastasen N (%)</b>	46 (50,5)	24 (68,6)	0,068**
<b>Komplikationen N (%)</b>	57 (63,3)	27 (77,1)	0,140**
<b>Krankenhausverweildauer</b> In Tagen Median (IQR) min-max	12 (9; 16) 2-66	17 (11; 24) 2-144	0,005*

Legende: p: Signifikanzwert: \*Mann-Whitney-U-test; \*\*X<sup>2</sup> test, SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilenabstand, BMI: Body-Maß-Index, ASA: American Society of Anaesthesiologists, Op-Schwere: ermittelt mit dem Portsmouth Possum Score, CCI: Charlson Komorbiditäts-Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, MMST: Mini-Mental-Status Test, GDS: geriatrische Depressionsskala, Komplikationen: ermittelt nach Clavien-Dindo

### 3.5.2 Vergleich der erhobenen Lebensqualitätsparameter

Signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenden und den postoperativ Verstorbenen gibt es bei der kognitiven Funktion (p=0,019) und bei der sozialen Funktion (p=0,013). Das bedeutet, dass die postoperativ Verstorbenen bereits vor der Operation deutlich mehr Einschränkungen in ihrer Konzentrationsfähigkeit bemerkt haben, vergesslicher waren und sowohl im Familienleben als auch bei Unternehmungen mit Bekannten und Freunden subjektiv eingeschränkt waren.

Außerdem gibt es Unterschiede bei den angegebenen Symptomen Müdigkeit, Schmerzen und Appetitlosigkeit. Bei der präoperativen Befragung gaben diejenigen, die innerhalb eines Jahres nach der Operation verstorben sind häufiger an in der zurückliegenden Woche an Müdigkeit und Schmerzen zu leiden als diejenigen, die zwölf Monate nach der Operation überlebt haben. Das Symptom Appetitlosigkeit war signifikant ( $p=0,008$ ) häufiger von den Patienten genannt worden, die postoperativ verstorben sind. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Vergleich Lebensqualität\_Überlebende vs. Verstorbene

<b>N= 126</b>			
<b>Lebensqualitäts-Parameter</b>	<b>Nach einem Jahr überlebt N= 91</b>	<b>Innerhalb eines Jahres verstorben N= 35</b>	<b>p</b>
<b>Global health status</b> Median (IQR) min-max	58 (50; 75) 0-100	50 (42; 75) 8-100	0,440
<b>Physical function</b> Median (IQR) min-max	87 (73; 100) 13-100	87 (53; 100) 27-100	0,414
<b>Role function</b> Median (IQR) min-max	100 (50; 100) 0-100	83 (33; 100) 0-100	0,169
<b>Emotional function</b> Median (IQR) min-max	75 (50; 83) 0-100	75 (50; 92) 8-100	0,988
<b>Cognitive function</b> Median (IQR) min-max	100 (83; 100) 17-100	100 (67; 100) 0-100	0,019
<b>Social function</b> Median (IQR) min-max	100 (83; 100) 0-100	100 (50; 100) 0-100	0,013
<b>Fatigue</b> Median (IQR) min-max	22 (0; 44) 0-100	33 (0; 78) 0-100	0,100
<b>Nausea and Vomiting</b> Median (IQR) min-max	0 (0; 0) 0-100	0 (0; 17) 0-100	0,101

<b>Pain</b> Median (IQR) min-max	0 (0; 33) 0-100	17 (0; 67) 0-100	0,076
<b>Dyspnoe</b> Median (IQR) min-max	0 (0; 33) 0-100	0 (0; 33) 0-100	0,812
<b>Insomnia</b> Median (IQR) min-max	0 (0; 67) 0-100	0 (0; 67) 0-100	0,656
<b>Appetiteloss</b> Median (IQR) min-max	0 (0; 33) 0-100	33 (0; 67) 0-100	0,008
<b>Constipation</b> Median (IQR) min-max	0 (0; 0) 0-100	0 (0; 33) 0-100	0,624
<b>Diarrhoe</b> Median (IQR) min-max	0 (0; 0) 0-100	0 (0; 0) 0-100	0,719
<b>Financial difficulties</b> Median (IQR) min-max	0 (0; 0) 0-100	0 (0; 0) 0-100	0,781

Legende: p: Signifikanzwert ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-test, IQR: Interquartilenabstand, Lebensqualitätsparameter: ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen

### 3.5.3 Univariate Analyse des Einflusses der Basisdaten auf die Einjahresmortalität

Bei der univariaten Analyse der Basisdaten hat sowohl das Operationsrisiko (OR: 0,36; 95%-KI: 0,13-0,96; p= 0,043) einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität gezeigt, als auch der Mini-Mental-Status Test (OR: 0,69; 95%-KI: 0,53-0,93; p= 0,013). (siehe Tabelle 5)

Tabelle 5: Univariate logistische Regressionsanalyse der Basisdaten mit dem Endpunkt Mortalität

<b>N= 126</b>			
<b>Basisdaten</b>	<b>OR</b>	<b>KI (95%)</b>	<b>p</b>
<b>Alter</b> in Jahren	1,04	0,97-1,11	0,239
<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	0,79	0,36-1,74	0,563

<b>BMI</b>	0,96	0,89-1,05	0,377
<b>Familienstand</b> (ledig vs. verheiratet)	0,73	0,32-1,60	0,443
<b>ASA</b> (I/ II vs. III)	1,62	0,63-4,16	0,314
<b>OP-Schwere</b> (leicht/ mittel vs. schwer)	0,36	0,13-0,96	0,043
<b>Komorbiditäten (CCI)</b>	1,08	0,91-1,29	0,373
<b>Funktionalität (ECOG)</b> (eingeschränkt vs. uneingeschränkt)	1,90	0,86-4,18	0,110
<b>Kognition (MMST)</b>	0,69	0,53-0,93	0,013
<b>Depression (GDS)</b> (keine vs. Depression)	0,89	0,22-3,65	0,870
<b>Malignom</b> (abdominal vs. gynäkologisch/urologisch)	1,13	0,49-2,60	0,779
<b>Metastasen</b> (nein vs. ja)	0,46	0,20-1,07	0,071
<b>Komplikationen</b> (nein vs. ja)	1,95	0,79-4,80	0,144

Legende: OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, p: Signifikanzwert, BMI: Body-Maß-Index, ASA: American Society of Anaesthesiologists, Op-Schwere: ermittelt mit dem Portsmouth Possum Score, CCI: Charlson Komorbiditäts-Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, MMST: Mini-Mental-Status Test, GDS: geriatrische Depressionsskala, Komplikationen: ermittelt nach Clavien-Dindo

### 3.5.4 Univariate Analyse des Einflusses der Lebensqualitätsparameter auf die Einjahresmortalität

Zur Vorauswahl der einzubeziehenden Lebensqualitätsparameter wurden zunächst in einer univariaten Analyse die fünfzehn erhobenen Lebensqualitätsparameter hinsichtlich ihres Einflusses auf den Endpunkt Einjahresmortalität untersucht.

Die kognitive Funktion (OR: 0,98; 95%-KI: 0,96-0,99; p= 0,020) und soziale Funktion (OR: 0,99; 95%-KI: 0,97-0,99; p= 0,031) haben univariat einen signifikanten Einfluss auf die Einjahresmortalität nach Auswertung mittels logistischer Regression. Ebenso die drei Symptome: Müdigkeit (OR: 1,01; 95%-KI: 1,00-1,03; p= 0,043), Schmerz (OR: 1,01; 95%-KI: 1,00-1,03; p= 0,042) und Appetitlosigkeit (OR: 1,01; 95%-KI: 1,00-1,02; p= 0,033). (siehe Tabelle 6)

Tabelle 6: Univariate logistische Regressionsanalyse der Lebensqualität mit dem Endpunkt Mortalität

<b>N= 126</b>			
<b>Lebensqualitätsparameter</b>	<b>OR</b>	<b>KI (95%)</b>	<b>p</b>
<b>Global health status</b>	0,99	0,98-1,01	0,681
<b>Physical functioning</b>	0,99	0,97-1,01	0,160
<b>Role functioning</b>	0,99	0,98-1,00	0,175
<b>Emotional functioning</b>	0,99	0,98-1,01	0,803
<b>Cognitive functioning</b>	0,98	0,96-0,99	0,020
<b>Social functioning</b>	0,99	0,97-0,99	0,031
<b>Fatigue</b>	1,01	1,00-1,03	0,043
<b>Nausea and Vomiting</b>	1,02	0,99-1,04	0,081
<b>Pain</b>	1,01	1,00-1,03	0,042
<b>Dyspnoe</b>	1,01	0,99-1,02	0,362
<b>Insomnia</b>	0,99	0,99-1,01	0,527
<b>Appetiteloss</b>	1,01	1,00-1,02	0,033
<b>Constipation</b>	1,00	0,99-1,01	0,873
<b>Diarrhoe</b>	1,00	0,98-1,03	0,768
<b>Financiell difficulties</b>	0,99	0,98-1,02	0,739

Legende: OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, p: Signifikanzwert, Lebensqualitätsparameter: ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen

### 3.5.5 Multivariate Analyse mit dem Endpunkt Einjahresmortalität

Es wurde eine binär logistische Regression mit dem Endpunkt Einjahresmortalität durchgeführt. In dieser multivariaten Analyse wurden neben Alter, Geschlecht, ASA-Klassifikation, Mini Mental State und Operationsschwere die fünf Lebensqualitätsparameter analysiert, die zuvor univariat einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität gezeigt hatten.

Die kognitive Funktion (OR: 0,98; 95%-KI: 0,96-0,99; p= 0,024), sowie Appetitlosigkeit (OR: 1,02; 95%-KI: 1,00-1,03; p= 0,011) zeigen auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Einjahresmortalität. Je schlechter die

kognitive Funktion präoperativ war, desto höher war die Mortalität ein Jahr postoperativ und je mehr das Symptom Appetitlosigkeit vor der Operation ausgeprägt war, desto höher war die postoperative Mortalität. Ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hat der Mini Mental State (OR: 0,69; 95%-KI: 0,51-0,96;  $p= 0,026$ ). Je mehr kognitive Defizite die Patienten vor einer Operation hatten, desto höher war die Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach der Operation. Auch die Operationsschwere hat einen signifikanten Einfluss (OR: 0,31; 95%-KI: 0,11-0,93;  $p= 0,036$ ) auf die Einjahresmortalität. Je höher das Operationsrisiko, desto höher war die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu versterben. (siehe Tabelle 6)

Tabelle 7: Multivariate logistische Regressionsanalyse mit dem Endpunkt postoperative Mortalität nach einem Jahr

<b>N= 126</b>			
<b>Variablen</b>	<b>OR</b>	<b>KI 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cognitive function</b>	0,98	0,96-0,99	<i>0,024</i>
<b>Appetite loss</b>	1,02	1,00-1,03	<i>0,011</i>
<b>Geschlecht</b> männlich vs. weiblich	0,46	0,18-1,17	0,102
<b>OP-Schwere</b> leicht/ mittel vs. schwer	0,31	0,11-0,93	<i>0,036</i>
<b>Kognition (MMST)</b>	0,69	0,51-0,96	<i>0,026</i>

Legende: OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, p: Signifikanzwert, ASA: American Society of Anaesthesiologists, Op-Schwere: ermittelt mit dem Portsmouth Possum Score, Lebensqualitätsparameter: ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen, MMST: Mini-Mental-Status Test

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse lassen die Aussage zu, dass eine subjektiv und objektiv eingeschränkte kognitive Funktion vor der Operation eine höhere Wahrscheinlichkeit nahelegt, innerhalb eines Jahres zu versterben. Weiterhin kann aus den Ergebnissen die Aussage abgeleitet werden, dass mit zunehmender Ausprägung des Symptoms der Appetitlosigkeit vor dem Eingriff eine höhere Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres besteht.

### **4.2 Einordnung der Ergebnisse**

#### **4.2.1 Ursachen der Einschränkung der kognitiven Funktion**

Grundsätzlich haben Magnuson et al.<sup>76</sup> herausgearbeitet, dass ein negativer Einfluss von Krebserkrankungen auf die kognitive Funktion vor allem bei älteren Patienten besteht. Im Einzelnen ist eine eingeschränkte kognitive Funktion auf verschiedene Ursachen zurückzuführen.

Zunächst sind körperliche Determinanten zu nennen. So könnte eine eingeschränkte körperliche Funktion aufgrund einer Krebserkrankung mit verminderter körperlicher Aktivität einhergehen und damit zu einer Reduktion der kognitiven Funktion führen. Diese These bestätigen Rathore und Lom<sup>77</sup>. Sie haben in einer Übersichtsarbeit den Effekt von körperlicher Aktivität auf das Arbeitsgedächtnis untersucht und zeigen, dass eine regelmäßige körperliche Aktivität das Gedächtnis signifikant positiv beeinflusst.<sup>77</sup>

Im Falle von Krebserkrankungen könnten sich im fortgeschrittenen Stadium auch z.B. bereits Hirnmetastasen gebildet haben, die direkte Auswirkungen auf die kognitive Funktion haben könnten, da sie bestimmte Regionen im Gehirn mit ihrem infiltrativen Wachstum schädigen können. Im Rahmen von Studien wurde bereits nachgewiesen, dass bei Patienten mit primären Hirntumoren die kognitive Funktion ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben ist.<sup>78,79</sup>

Zudem beobachtet man bei Krebspatienten eine Umstellung des Stoffwechsels im Zuge der Krebserkrankung- sowohl auf molekularer Ebene, als auch klinisch.<sup>80,81</sup> Auch dies kann im Zusammenhang mit einer Einschränkung der kognitiven Funktion stehen.

Magnuson et al.<sup>76</sup> haben zu dem postuliert, dass eine kognitive Funktionseinschränkung auf zuvor bereits durchlaufene Therapien (bspw. Chemotherapie)

zurückzuführen sein können. Allerdings haben sie auch festgestellt, dass auch krebserkrankte Patienten ohne vorherige Therapie kognitive Einschränkungen entwickeln.<sup>76</sup>

Weiterhin sind psychische Gründe für die Einschränkung der kognitiven Funktion zu nennen.

Krebspatienten sind nachdem sie von ihrer Erkrankung erfahren haben häufig psychisch belastet. In einer Metaanalyse zeigen Swartzman et al.<sup>82</sup>, dass Patienten mit einer Krebsdiagnose häufiger unter einer posttraumatischen Belastungsstörung leiden als die Normalbevölkerung ohne Krebserkrankung. Ein Drittel der Krebspatienten entwickeln oder haben eine psychische Begleiterkrankung, wie Depression, Angst usw.<sup>83</sup> Im Zusammenhang mit solchen psychischen Erkrankungen werden häufig auch Einschränkungen der kognitiven Funktion beobachtet. Bei einer Depression beispielsweise kommt es zu strukturellen Umbauvorgängen im Gehirn, die mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen werden können. Goveas et al.<sup>84</sup> haben bereits neuronale Korrelate nachweisen können, die einen Zusammenhang von Depression und eingeschränkter kognitiver Funktion erkennen lassen.

Psychische Erkrankungen können jedoch kaum plausibel erklären, warum Patienten, wenn sie sich einer krebsbezogenen Operation unterziehen, innerhalb eines Jahres sterben. Zwar stehen psychische Erkrankungen generell in Zusammenhang mit einer Verkürzung der Lebenserwartung - eine solch starke Verkürzung ist jedoch nicht zu erwarten. Wenn die Einschränkung der kognitiven Funktion jedoch auf körperliche Ursachen - etwa als Hinweis auf eine fortgeschrittene Krebserkrankung - zurückzuführen ist, erscheint der Zusammenhang plausibel. Wenn der physische Gesundheitszustand vor der OP schlechter war und der kognitive Zustand als ein signifikanter Indikator dafür gelten kann, kann man schlussfolgern, dass die Einjahresmortalität erhöht sein sollte.

Prinzipiell könnte auch eine dementielle Vorerkrankung als Ursache für eine kognitive Funktionseinschränkung genannt werden. Im Kontext dieser Studie kann eine demenzielle Erkrankung als Ursache jedoch ausgeschlossen werden, da Patienten mit einem Mini Mental State von unter 24 nicht in diese Studie eingeschlossen worden sind.<sup>71</sup>

Dass ein Zusammenhang zwischen der Einschränkung der kognitiven Funktion vor der Operation und einer niedrigeren Einjahresmortalität bei Krebspatienten bestehen kann, wird also in der Literatur untermauert.

## **4.2.2 Appetitlosigkeit**

Auch der Zusammenhang zwischen Appetitlosigkeit und der Mortalität kann als untermauert gelten. Dazu wurden bereits intensiv Studien erstellt. So wurde der Zusammenhang von Lebensqualität und Überleben von Patienten mit gastrointestinalem Krebs in Studien untersucht, in denen gezeigt wurde, dass Appetitlosigkeit ein signifikanter Einflussfaktor ist.<sup>62,85</sup> Eine Erklärung dieses Ergebnisses könnte sein, dass das Symptom Appetitlosigkeit mit fortschreitendem Krankheitsstadium zunimmt und vor allem bei Patienten mit Metastasen vorkommt.<sup>54</sup> Eine weitere Erklärung ist ein möglicher Zusammenhang zwischen Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Dass Gewichtsverlust ein prognostischer Faktor für eine höhere Mortalität vor allem bei Magenkrebs ist, wurde bereits 1980 gezeigt.<sup>86</sup> Damit ist auch der Zusammenhang zwischen präoperativ festgestellter Appetitlosigkeit und erhöhter postoperativer Einjahresmortalität als solider Zusammenhang zu sehen.

## **4.2.3 Vergleichbare Ergebnisse in der Literaturrecherche**

Bei der Recherche fällt zunächst auf, dass in der Literatur bisher keine vergleichbaren Studien mit der hier vorgestellten Population zu identifizieren sind. Die Einschlusskriterien bei vergleichbaren Studien unterscheiden sich hinsichtlich Alter und Tumorarten, so dass sich ebenfalls die untersuchten Patientenkollektive voneinander unterscheiden. Insbesondere werden bei anderen Studien häufig nur einzelne Krebsarten untersucht; weiterhin findet häufig keine Fokussierung auf Operationen als Bestandteil eines kurativen Therapieregimes statt. Stattdessen werden oftmals alle Patientengruppen, bei denen ein maligner Tumor festgestellt wurde, in die Studien eingeschlossen, und das Überleben der Patienten unabhängig von der angewandten Therapie untersucht. Im Gegensatz zu dieser Studie wurde zudem häufig der Faktor Alter nicht miteinbezogen. Zudem werden Patienten in anderen Studien nicht über so lange Zeiträume beobachtet wie im Rahmen dieser Studie.

Trotzdem kommen auch andere Studien zu dem Ergebnis, dass verschiedene Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen Einfluss auf das Überleben von Krebspatienten haben. Eine Übersichtsarbeit von Quinten et al.<sup>56</sup> hat für unterschiedliche Krebserkrankungen verschiedene Lebensqualitätsparameter als unabhängig prognostische Faktoren für das Überleben identifiziert. Beispielsweise war eine eingeschränkte kognitive Funktion bei Patienten mit Hirntumoren ein prognostischer Faktor für das Überleben. Das Symptom Appetitlosigkeit zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Patienten mit Darmkrebs und Prostatakrebs. Besonders häufig war ein signifikanter Zusam-

menhang zwischen Übelkeit und Erbrechen auf das Überleben von Krebspatienten gezeigt worden. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass Übelkeit und Erbrechen ein Indiz dafür sein kann, dass die Patienten sich noch nicht vollständig von der vorherigen Therapie erholt haben könnten und fordern dies bei der weiteren Therapieplanung zu bedenken.<sup>56</sup>

Allerdings gilt sowohl für die Übersichtsarbeit von Quinten et al.<sup>56</sup> als auch für andere Studien, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Einflussfaktor auf das Überleben untersucht haben, dass sie Patienten eingeschlossen haben unabhängig davon, ob eine Operation geplant war. Eine der wenigen Studien, die den Einfluss von Lebensqualitätsparametern (erhoben anhand des EORTC QLQ C30) auf das *postoperative* Überleben innerhalb eines Jahres untersucht ist von Cammilleri-Brennan und Steele<sup>62</sup>. Sie haben in ihrer Studie für die Parameter körperliche Funktionalität, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit vor der Operation einen analogen Zusammenhang mit der postoperativen Mortalität bei Darmkrebspatienten gezeigt, welcher auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt wurde. Methodisch unterscheidet sich die Studie allerdings darin, dass eine multivariate Analyse ohne Vorauswahl der Lebensqualitätsparameter durchgeführt wurde. Dies erklärt möglicherweise auch, warum Cammilleri-Brennan und Steele<sup>62</sup> entgegen der Ergebnisse dieser Arbeit unter anderem keinen Zusammenhang zwischen kognitiver Funktion und postoperativer Mortalität festgestellt haben. In einer aktuelleren klinischen Studie wurde ein Zusammenhang der präoperativen Lebensqualität auf das krankheitsfreie Überleben nach einer Operation bei Lungenkrebspatienten untersucht. Auch hier wurde gezeigt, dass einzelne erhobene Lebensqualitätsparameter- hier unter anderem die körperliche Funktionalität und Dyspnoe- unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben des untersuchten Patientenkollektivs waren. Allerdings wurde bei dieser Studie, da es sich ausschließlich um Lungenkrebspatienten handelt, ein erweiterter EORTC- Fragebogen verwendet und auch der untersuchte Zeitraum war ein anderer, was zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann.<sup>61</sup>

Somit ist ein zusätzlicher Beitrag der vorliegenden Arbeit, dass die Zusammenhänge für ein Patientenkollektiv festgestellt wurden, welches sich einer elektiven Operation aufgrund der vorliegenden Krebserkrankung unterzog. Außerdem wurden Lebensqualitätsparameter identifiziert, die für verschiedene Tumorentitäten prognostische Aussagekraft haben und eine weitere Besonderheit ist, dass nur Patienten, die 65 Jahre oder älter waren eingeschlossen wurden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse als gut argumentativ zu untermauern gelten können. Dass auch andere

Studien zu vergleichbaren Ergebnissen gekommen sind - auch wenn sich die Methoden, Patientenkollektive und Untersuchungsziele unterscheiden - untermauert dies das Ergebnis weiter. Grundsätzlich kann man damit die Aussage tätigen, dass sowohl die kognitive Funktion, als auch Appetitlosigkeit unabhängig vom Alter zumindest ein erster Anhaltspunkt sein können, um die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Operation einzuschätzen. Dagegen spricht, dass je nach Untersuchungsmethode und Patientenkollektiv auch andere Lebensqualitätsparameter als signifikante Indikatoren identifiziert wurden. Außerdem kann das Vorliegen von Übelkeit und Erbrechen ein Hinweis darauf sein, dass es häufiger zu Komplikationen und damit einem längeren Krankenhausaufenthalt kommen kann. Ursache könnten vorangegangene Therapien sein, von denen sich die Patienten noch nicht ausreichend erholt haben.

Besonders interessant könnten die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen einer präoperativ eingeschränkten kognitiven Funktion und einer gesteigerten Einjahresmortalität sein. Man könnte dieses Ergebnis nämlich mit der Erkenntnis von Witlox et al.<sup>87</sup> kombinieren, welche in einer Metaanalyse gezeigt haben, dass das Auftreten eines postoperativen Delirs ein unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor für eine höhere Mortalität ist. Damit besteht die Möglichkeit, dass zwischen einer präoperativ eingeschränkten kognitiven Funktion und dem Auftreten eines postoperativen Delirs ein Zusammenhang besteht, da beide Merkmale das gleiche Organsystem betreffen, gemeinsame Risikofaktoren haben und zu einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit führen. Außerdem wurde bereits in Studien gezeigt, dass der MMST prognostisch für das Auftreten eines postoperativen Delirs bei älteren Krebspatienten sein kann. Das bedeutet, dass ein niedriger Punktwert im MMST, also eine eingeschränkte kognitive Funktion, signifikant häufiger ein postoperatives Delir nach sich zog.<sup>88,89</sup>

Wenn dieser Zusammenhang nachgewiesen werden könnte, wäre daher eine durchgehende Ursache-Wirkungs-Kette zwischen einer präoperativ eingeschränkten kognitiven Funktion und einer erhöhten postoperativen Einjahresmortalität hergestellt. Wenn weitere wissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Frage zu dem Ergebnis führen sollten, dass dieser Zusammenhang tatsächlich besteht, wäre das im Rahmen dieser Arbeit ermittelte Ergebnis zum Lebensqualitätsparameter kognitive Funktion untermauert. Außerdem wäre damit der präoperativ erhobene Lebensqualitätsparameter kognitive Funktion möglicherweise ein solides Kriterium, um herauszufinden welchen Patienten unabhängig vom chronologischen Alter eine Operation anzubieten ist. Zudem könnten Kliniker dieses Wissen auch nutzen, um präoperativ zu intervenieren und die kognitive Funktion beispielsweise durch gezielte körperliche Aktivität zu verbessern, um dann möglicherweise ein besseres postoperatives Outcome zu erzielen.

Es besteht hier also sowohl bezüglich der Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit als auch darüber hinaus (z.B. bezüglich des Zusammenhangs mit einem postoperativ auftretenden Delir) weiterer Forschungsbedarf, um zu genaueren Aussagen zu kommen, die später in der Klinik zur Therapieentscheidung herangezogen werden können. Dabei sollten zukünftige Studien eine möglichst einheitliche Methode zur Erhebung der Lebensqualität und Auswertung dieser im Hinblick auf die Endpunkte anwenden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich zu machen.

### **4.3 Methodenkritik**

Bevor eine multivariate logistische Regression durchgeführt wurde, wurde zunächst untersucht, welche Parameter univariat einen signifikanten Einfluss auf die Einjahresmortalität haben. Nur univariat signifikante Parameter sind in die multivariate Analyse eingegangen.

Studien mit ähnlichen Fragestellungen zeigen, dass eine solche Vorauswahl der zu untersuchenden Parameter häufig vorgenommen wird, um verlässlichere Ergebnisse zu erzielen. Bei der anschließenden multivariaten Analyse sind in der Literatur verschiedene Vorgehensweisen zu unterscheiden. Eine Auswertungsmethode bezieht in die multivariate Analyse immer nur einen der vorausgewählten Parameter ein und untersucht diesen mit weiteren klinisch erhobenen Daten, wie beispielsweise in der Arbeit von Lis et al.<sup>90</sup>. Die zweite Auswertungsmethode führt eine multivariate Analyse mit allen vorausgewählten Lebensqualitätsparametern und den klinisch erhobenen Daten auf einmal durch, wie in dieser Arbeit geschehen.

In einer dritten Auswertungsmethode wird keine Vorauswahl vorgenommen; stattdessen werden zunächst die klinischen Daten ausgewertet, in einem zweiten Schritt alle Lebensqualitätsparameter und in einem dritten Schritt alle verfügbaren Daten in einer Analyse, wie beispielsweise in der Studie von Camilleri-Brennan und Steele.<sup>62</sup>

Vorteil der Einzelanalyse mit Vorauswahl (Auswertungsmethode 1) ist, dass einzelne Zusammenhänge zwischen dem jeweiligen Lebensqualitätsparameter und dem untersuchten Endpunkt sehr genau beschrieben werden können. Durch die Vorauswahl werden zudem nur wirklich signifikante Parameter in die Untersuchung einbezogen. Nachteil ist allerdings, dass keine genauen Aussagen dazu getroffen werden können, welcher Lebensqualitätsparameter im Vergleich zu den anderen einen höheren oder niedrigeren Einfluss auf den Endpunkt hat. Weiter-

hin werden möglicherweise auftretende Wechselwirkungen der einzelnen untersuchten Lebensqualitätsparameter außer Acht gelassen, so dass die erzielten Ergebnisse möglicherweise unzulässige Vereinfachungen enthalten können.

Vorteil der Mehrfahranalyse mit Vorauswahl (Auswertungsmethode 2) ist, dass sowohl Aussagen zu den Einzelbeziehungen der Parameter mit dem Endpunkt als auch zu Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Parametern ermöglicht werden. Da auch hier eine Vorauswahl der Parameter vorgenommen wurde, ist davon auszugehen, dass die angezeigten Zusammenhänge und Signifikanzen eine hohe Aussagekraft aufweisen. Aussagen zu Einzelzusammenhängen zwischen einzelnen Parametern und den Endpunkten sind nur unter Vorbehalt möglich, da andere Parameter die Ergebnisse zu den Einzelzusammenhängen mit beeinflussen. Aussagen zu den Einzelzusammenhängen aus Auswertungsmethode 2 können jedoch als realitätsnäher als Aussagen aus Auswertungsmethode 1 betrachtet werden, da meist Symptome nicht singulär, sondern in Kombination mit anderen Symptomen auftreten.

In Auswertungsmethode 3 wird keine Vorauswahl vorgenommen. Die Ergebnisse sind damit nur sehr eingeschränkt bezüglich der einzelnen Parameter verwertbar (es besteht ein hohes Risiko, dass die einzelnen Parameter sich wie zuvor beschrieben gegenseitig auslöschen). Stattdessen können Aussagen zu möglichen Zusammenhängen zwischen allen Parametern zusammengenommen und dem Endpunkt getroffen werden.

Die Wahl der Auswertungsmethode hängt damit davon ab, welche Aussagen von den Ergebnissen erwartet werden (Einzelzusammenhänge, Berücksichtigung von Wechselwirkungen, Gesamtaussagen). Da im Rahmen dieser Studie keine unnötige Vereinfachung der Realität vorgenommen werden sollte, jedoch gleichzeitig möglichst gute Aussagen (Signifikanzen, Zusammenhänge) zu den einzelnen Parametern möglich bleiben sollten, wurde dieser Arbeit Auswertungsmethode 2 zu Grunde gelegt. Aufgrund der beschriebenen Vorteile wird in der Literatur diese Auswertungsmethode sehr häufig beschrieben und verwandt. Damit ist eine relativ hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit vielen bereits veröffentlichten Studien gegeben.

#### **4.4 Qualität der Daten und Limitationen**

Um die Qualität der Daten zu ermitteln, werden die Daten daraufhin getestet, ob logische Zusammenhänge, die in der klinischen Praxis anerkannt sind, auch in den Daten festgestellt werden können. So sollte – wie in der klinischen Praxis zu

beobachten zwischen dem Operationsrisiko und der Einjahresmortalität ein signifikanter Zusammenhang anhand der Daten festzustellen sein.<sup>67</sup>

Tatsächlich zeigt sich in den Daten, dass Patienten, die sich einer Operation mit hohem Risiko unterzogen, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, innerhalb eines Jahres zu versterben, als Patienten, die sich einer Operation mit mittlerem oder niedrigem Risiko unterzogen. Dieses Ergebnis ist in diesem Zusammenhang plausibel, da der PPS entwickelt wurde, um das Operationsrisiko hinsichtlich der postoperativen Mortalität besser einschätzen und Operationen vergleichen zu können.<sup>67</sup> Deshalb kann dies ein Hinweis auf die Qualität der Datengrundlage sein.

Weiterhin wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Einjahresmortalität festgestellt. Auch diese Aussage ist logisch zu erklären, so dass auch dieses Ergebnis auf eine hohe Datenqualität hinweist.

Insgesamt ist somit festzuhalten, dass die Datengrundlage dieser Untersuchung eine hohe Qualität aufweist und somit eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse zu erwarten ist. Auch die Ausprägung der festgestellten Korrelationen sind plausibel und weisen vor dem Hintergrund der hohen Signifikanzniveaus auf solide Aussagen bezüglich der erzielten Ergebnisse hin.

In Bezug auf die Datenqualität sind allerdings auch einige einschränkende Aspekte zu berücksichtigen.

Zunächst ist diesbezüglich die relativ kleine Patientenzahl zu nennen, aus der sich die Grundgesamtheit für die erzielten Ergebnisse zusammensetzt. Die geringe Anzahl ist darin begründet, dass die Daten im Rahmen einer Pilotstudie erhoben wurden, die aufgrund ihrer Natur als solche im Vergleich zur Hauptstudie eine geringere Patientenzahl berücksichtigt. Die Pilotstudie wurde durchgeführt, um die methodische Herangehensweise zu erproben, die Patientenakzeptanz zu testen sowie die praktische Einbindung in den Klinikalltag sicherzustellen.

Ein zweiter einschränkender Aspekt ist die hohe qualitative Heterogenität des Patientenkollektivs. Die Einschlusskriterien sind so definiert, dass alle Patienten mit soliden urogenitalen, gastrointestinalen und thorakalen Krebserkrankungen eingeschlossen wurden. Jede dieser Entitäten ist unterschiedlich in ihrer Tumorbilogie und wird deshalb mit verschiedenen Therapieregimen adressiert, die auch unterschiedliche Operationen erfordern. Sowohl die ursprüngliche Schwere der Krebserkrankung, das Stadium der Erkrankung, als auch die Schwere der Operation könnten als Einflussfaktoren auf die Lebenserwartung und somit auch auf die Einjahresmortalität identifiziert werden. Für die Validität der Ergebnisse spricht in diesem Zusammenhang allerdings, dass als Variable in die logistische Regression das Operationsrisiko mit aufgenommen wurde. Darüber hinaus

wurde der ASA-Status in die multivariate logistische Regression mit aufgenommen, um das perioperative Mortalitätsrisiko zu berücksichtigen. Zusätzlich wurden lediglich Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine Mindestlebenserwartung vor der Operation von mindestens zwei Monaten zu erwarten war. Aufgrund dieser Vorauswahl ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass ein Versterben aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums im relevanten Zeitfenster der Untersuchung auftritt. Mit der Aufnahme des Operationsrisikos, sowie des ASA-Status als Faktoren in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse sowie die erläuterte Vorauswahl der Patienten, werden die genannten Einschränkungen weitestgehend berücksichtigt. Damit kann die Aussage getätigt werden, dass diese Faktoren nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Ob diese Faktoren trotzdem einen Einfluss auf die Ergebnisse haben, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Eine dritte anzuführende Limitation betrifft die Patientenvorselektion durch die ambulante Krankenversorgung. Wie in der Einleitung dargestellt, wird alten Patienten weniger häufig eine Operation angeboten. Einige Autoren sprechen sogar von einer Diskriminierung der alten Patienten, also „ageism“.<sup>40,91,92</sup> Über die mögliche Diskriminierung von Patienten hinaus, weisen die Daten dieser Studie darauf hin, dass eine Vorselektion der Patienten aufgrund ihres Gesundheitszustands vorgenommen wurde: Sowohl der ASA-Status als auch die Lebensqualitätsparameter vor der Operation zeigen, dass vor allem gesündere, in ihrer Lebensqualität wenig eingeschränkte Patienten operiert wurden. Dadurch ist für diese Studie nicht gesichert, ob tatsächlich eine repräsentative Patientenauswahl im onkogeriatrischen Bereich vorliegt. Genau in diesem Punkt liegt jedoch auch eine Stärke des Patientenkollektivs: die festgestellten Zusammenhänge wurden auch für Patienten mit einer hohen Lebensqualität festgestellt. Da - wie oben gezeigt - auch Studien, die Patienten mit eher niedrigerer oder normalverteilter Lebensqualität zu vergleichbaren Ergebnissen gekommen sind, spricht dies für die Aussagekraft der Ergebnisse.

Ein weiterer einschränkender Faktor für die Aussagekraft der Studienergebnisse kann der Einfluss der Durchführung der Studie auf das postoperative Outcome sein. Das Studiendesign sah unter anderem mehrmalige Besuche der Patienten sowohl vor als auch nach der Operation vor. Es wurde schon gezeigt, dass eine höhere Frequenz von Patientenbesuchen durch medizinisches Personal zu einer Verbesserung der Lebensqualität und des Überlebens führt.<sup>34</sup> Diese Besuche können somit einen nicht messbaren positiven Effekt auf das Patientenoutcome haben. Da aber alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, möglichst gleichermaßen befragt wurden, wurden sie damit auch genauso häufig be-

sucht. Wenn ein positiver Einfluss auf das Patientenoutcome stattgefunden haben sollte, gab es diesen Effekt wahrscheinlich bei allen Patienten gleichermaßen. Tatsächlich ist das Auftreten dieses Effekts nicht validierbar, weil es im Rahmen dieser Studie keine Kontrollgruppe gab. Auf die festgestellten Zusammenhänge sind daher wenig bis keine Einflüsse zu erwarten, sodass dieser Faktor vernachlässigt werden kann.

## 5 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die präoperativ erhobene Lebensqualität einen Einfluss auf das postoperative Outcome onkogeriatrischer Patienten hat. Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels hat die Anzahl onkogeriatrischer Patienten bereits zugenommen und wird weiter zunehmen – daher gewinnt die Fragestellung, welche Merkmale onkogeriatrische Patienten aufweisen sollten, um von einer Operation zu profitieren, an Relevanz. Älteren Krebspatienten wird weiterhin aufgrund ihres Alters eine Operation vorenthalten, obwohl das chronologische Alter nicht der entscheidende Einflussfaktor auf die postoperative Sterblichkeit ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben gezeigt, dass die präoperativ ermittelte Lebensqualität der Patienten einen Einfluss auf das postoperative Outcome hat. Sowohl die präoperativ eingeschränkte kognitive Funktion der Patienten als auch eine zuvor bestehende Appetitlosigkeit haben einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf die postoperative Mortalität. Da auch in der Literatur mehrfach nachgewiesen wurde, dass die Lebensqualität prognostische Aussagen zur Mortalität von Krebspatienten zulässt, sollten diese Zusammenhänge weiter erforscht werden. Zum einen könnte das Heranziehen der Lebensqualität als Kriterium in Zukunft Aussagen darüber zulassen, welche älteren Krebspatienten von einer Operation profitieren. Zum anderen könnte man die erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dazu nutzen, um Patienten durch gezielte Interventionen auf eine Operation vorzubereiten und damit das Überleben nach einer Operation zu verbessern.

## 6 Literaturverzeichnis

1. UICC. World Cancer Fact Sheet. 2012; <http://gicr.iarc.fr/public/docs/20120906-WorldCancerFactSheet.pdf>. Accessed 5.10.2017.
2. statistisches Bundesamt. Krebs immer häufiger Todesursache. 2013; [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/02/PD13\\_042\\_232.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/02/PD13_042_232.html). Accessed 28.09.2017.
3. RKI. Krebs in Deutschland. 2012; [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html). Accessed 28.09.2017.
4. Coebergh JW. Epidemiology in Europe. *Eur J Cancer*. 2001;37 Suppl 7:S217-227.
5. Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen B, West C, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Bozzetti F, Colledan M, Wildiers H, Stotter A, Capewell A, Marshall E. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):156-163.
6. Eurostat. Proportion of population aged 65 and over. 2014; <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>. Accessed 5.10.2017.
7. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann Surg*. 2003;238(2):170-177.
8. Garman KS, Cohen HJ. Functional status and the elderly cancer patient. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;43(3):191-208.
9. Mastracci TM, Hendren S, O'Connor B, McLeod RS. The impact of surgery for colorectal cancer on quality of life and functional status in the elderly. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(12):1878-1884.
10. Extermann M. Geriatric oncology: an overview of progresses and challenges. *Cancer Res Treat*. 2010;42(2):61-68.
11. Bolognese A, Izzo L. *Surgery in Multimodal Management of Solid Tumors*. Milano: Springer-Verlag Italia; 2009.
12. Pignata S, Vermorken JB. Ovarian cancer in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49(1):77-86.
13. Holland CM. The role of radical surgery in carcinoma of the endometrium. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(6):448-456.
14. Saif MW, Makrilia N, Zalonis A, Merikas M, Syrigos K. Gastric cancer in the elderly: an overview. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(8):709-717.
15. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R, Prieto I, Koren L, Feliu J. Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):764-775.

16. Amemiya T, Oda K, Ando M, Kawamura T, Okawa Y, Yasui A, Ike H, Shimada H, Kuroiwa K, Nimura Y, Fukata S. Activities of daily living and quality of life of elderly patients after elective surgery for gastric and colorectal cancers. *Ann Surg.* 2007;246(2):222-228.
17. Hoerske C, Weber K, Goehl J, Hohenberger W, Merkel S. Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery. *Br J Surg.* 2010;97(8):1295-1303.
18. van Leeuwen BL, Kristjansson SR, Audisio RA. Should specialized oncogeriatric surgeons operate older unfit cancer patients? *Eur J Surg Oncol.* 2010;36 Suppl 1:S18-22.
19. Pisanu A, Montisci A, Piu S, Uccheddu A. Curative surgery for gastric cancer in the elderly: treatment decisions, surgical morbidity, mortality, prognosis and quality of life. *Tumori.* 2007;93(5):478-484.
20. Rostoft S, Audisio RA. Recent advances in cancer surgery in older patients. *F1000Res.* 2017;6:1242.
21. Al-Refaie WB, Parsons HM, Henderson WG, Jensen EH Tuttle TM, Vickers SM, Rothenberger DA, Virnig BA. Major cancer surgery in the elderly: results from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg.* 2010;251(2):311-318.
22. Lee MK, Dinorcía J, Reavey PL, Holden MM, Genkinger JM, Lee JA, Schrope BA, Chabot JA, Allendorf JD. Pancreaticoduodenectomy can be performed safely in patients aged 80 years and older. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1838-1846.
23. Oliverius M, Kala Z, Varga M, Gürlich R, Lanska V, Kubesova H. Radical surgery for pancreatic malignancy in the elderly. *Pancreatology.* 2010;10(4):499-502.
24. Khan S, Sclabas G, Lombardo KR, Sarr MG, Nagorney D, Kendrick ML, Donohue JH, Que FG, Farnell MB. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1826-1831.
25. Tan KY, Konishi F, Kawamura YJ, Maeda T, Sasaki J, Tsujinaka S, Horie H. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a case-control study of 15 years of experience. *Am J Surg.* 2011;201(4):531-536.
26. Jung B, Pålman L, Johansson R, Nilsson E. Rectal cancer treatment and outcome in the elderly: an audit based on the Swedish Rectal Cancer Registry 1995-2004. *BMC Cancer.* 2009;9:68.
27. Biondi A, Vacante M, Ambrosino I, Cristaldi E, Pietrapertosa G, Basile F. Role of surgery for colorectal cancer in the elderly. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(9):606-613.
28. Tougeron D, Hamidou H, Scotté M, Di Fiore F, Antonietti M, Paillot B, Michel P. Esophageal cancer in the elderly: an analysis of the factors associated with treatment decisions and outcomes. *BMC Cancer.* 2010;10:510.
29. Loh KP, Mohile SG, Kessler E, Fung C. Treatment of Metastatic Prostate Cancer in Older Adults. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(10):63.

30. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, Parodi S, Dal Lago D, Gioia F, Monfardini S, Aapro MS, Serraino D, Zagonel V. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):494-502.
31. Zeber JE, Copeland LA, Hosek BJ, Karnad AB, Lawrence VA, Sanchez-Reilly SE. Cancer rates, medical comorbidities, and treatment modalities in the oldest patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(3):237-242.
32. Lavelle K, Moran A, Howell A, Bundred N, Campbell M, Todd C. Older women with operable breast cancer are less likely to have surgery. *Br J Surg*. 2007;94(10):1209-1215.
33. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(19):1580-1584.
34. Terret C. How and why to perform a geriatric assessment in clinical practice. *Ann Oncol*. 2008;19 Suppl 7:vii300-303.
35. Gironés R, Torregrosa D, Díaz-Beveridge R. Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(3):236-245.
36. Faiz O, Haji A, Bottle A, Clark SK, Darzi AW, Aylin P. Elective colonic surgery for cancer in the elderly: an investigation into postoperative mortality in English NHS hospitals between 1996 and 2007. *Colorectal Dis*. 2011;13(7):779-785.
37. Faiz O, Haji A, Burns E, Bottle A, Kennedy R, Aylin P. Hospital stay amongst patients undergoing major elective colorectal surgery: predicting prolonged stay and readmissions in NHS hospitals. *Colorectal Dis*. 2011;13(7):816-822.
38. Gironés R, Torregrosa D, Gómez-Codina J, Maestu I, Tenias JM, Rosell R. Prognostic impact of comorbidity in elderly lung cancer patients: use and comparison of two scores. *Lung Cancer*. 2011;72(1):108-113.
39. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, Hurria A, Exetermann M, Girre V, Brain E, Audisio RA, Bartelink H, Barton M, Giordano SH, Muss H, Aapro M. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2007;8(12):1101-1115.
40. Derby SE. Ageism in cancer care of the elderly. *Oncol Nurs Forum*. 1991;18(5):921-926.
41. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2038-2045.
42. Pope D, Ramesh H, Gennari R, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Sunouchi K, Stotter A, West C, Audisio RA. Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior to elective surgery. *Surg Oncol*. 2006;15(4):189-197.

43. Huisman MG, Kok M, de Bock GH, van Leeuwen BL. Delivering tailored surgery to older cancer patients: Preoperative geriatric assessment domains and screening tools - A systematic review of systematic reviews. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):1-14.
44. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sorbye L, Topinkova E. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241-252.
45. Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, Giltay EJ, Verlaan HA, van der Geest LG, Kloosterman-Boele WM, Peters-Dijkshoorn MT, Blansjaar BA, van Schaick HW, Nortier JW. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(2):205-212.
46. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review. *Leuk Res*. 2014;38(3):275-283.
47. Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron JJ, Hannoun L, Lefranc JP, Piette F, Menegaux F, Spano JP. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(3):302-307.
48. Fattoum J, Cannas G, Elhamri M, Tigaud I, Plesa A, Heiblig M, Plesa C, Wattel E, Thomas X. Effect of Age on Treatment Decision-Making in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(8):477-483.
49. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995;16(1):51-74.
50. Violi V, Detullio P, Zinicola R, Costi R, Oneda P, Iusco D, Sarli L, Roncoroni L. Quality of life assessment in geriatric surgery. *Acta Biomed*. 2005;76 Suppl 1:59-63.
51. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993;2(2):153-159.
52. Ellert U, Kurth BM. [Health related quality of life in adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):643-649.
53. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376.
54. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, Osoba D, Bjordal K, Bottomley A. Baseline quality of life as a prognostic

- indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):865-871.
55. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:102.
  56. Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MA, Ringash J, Gotay C, Bjordal K, Greimel E, Reeve BB, Maringwa J, Ediebah DE, Zikos E, King MT, Osoba D, Taphoorn MJ, Flechtner H, Schmucker-Von Koch J, Weis J, Bottomley A. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer.* 2014;120(2):302-311.
  57. Pinheiro LC, Zagar TM, Reeve BB. The prognostic value of pre-diagnosis health-related quality of life on survival: a prospective cohort study of older Americans with lung cancer. *Qual Life Res.* 2017;26(7):1703-1712.
  58. Li L, Mo FK, Chan SL, Hui EP, Tang NS, Koh J, Leung LK, Poon AN, Hui J, Chu CM, Lee KF, Ma BB, Lai PB, Chan AT, Yu SC, Yeo W. Prognostic values of EORTC QLQ-C30 and QLQ-HCC18 index-scores in patients with hepatocellular carcinoma - clinical application of health-related quality-of-life data. *BMC Cancer.* 2017;17(1):8.
  59. Vickers MM, Lee C, Tu D, Wheatley-Price P, Parulekar W, Brundage MD, Moore MJ, Au H, O'Callaghan CJ, Jonker DJ, Ringash J, Goldstein D. Significance of baseline and change in quality of life scores in predicting clinical outcomes in an international phase III trial of advanced pancreatic cancer: NCIC CTG PA.3. *Pancreatology.* 2016;16(6):1106-1112.
  60. Movsas B, Moughan J, Sarna L, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, Machtay M, Wassermann T, Bruner DW. Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5816-5822.
  61. Yun YH, Kim YA, Sim JA, Shin AS, Chang YJ, Lee J, Kim MS, Shim YM, Zo JL. Prognostic value of quality of life score in disease-free survivors of surgically-treated lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:505.
  62. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2001;88(12):1617-1622.
  63. Schmidt M, Neuner B, Kindler A, Scholtz K, Eckardt R, Neuhaus P, Spies CD. Prediction of long-term mortality by preoperative health-related quality-of-life in elderly onco-surgical patients. *PLoS One.* 2014;9(1):e85456.
  64. Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged  $\geq$  65 Years - A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137824.
  65. Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA.* 1989;262(7):925-930.

66. Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer*. 2001;37(11):1331-1334.
67. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg*. 1998;85(9):1217-1220.
68. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth*. 2011;55(2):111-115.
69. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
70. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer*. 1990;65(8):1864-1866.
71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
72. Lyons JS, Strain JJ, Hammer JS, Ackerman AD, Fulop G. Reliability, validity, and temporal stability of the geriatric depression scale in hospitalized elderly. *Int J Psychiatry Med*. 1989;19(2):203-209.
73. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213.
74. Van Steen K, Curran D, Kramer J, Molenberghs G, Van Vreckem A, Bottomley A, Sylvester R. Multicollinearity in prognostic factor analyses using the EORTC QLQ-C30: identification and impact on model selection. *Stat Med*. 2002;21(24):3865-3884.
75. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-1363.
76. Magnuson A, Mohile S, Janelins M. Cognition and Cognitive Impairment in Older Adults with Cancer. *Curr Geriatr Rep*. 2016;5(3):213-219.
77. Rathore A, Lom B. The effects of chronic and acute physical activity on working memory performance in healthy participants: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev*. 2017;6(1):124.
78. Mauer M, Stupp R, Taphoorn MJ, Coens C, Osaba D, Marosi C, Wong R, de Witte O, Cairncross JG, Efficace F, Mirimanoff RO, Forsyth P, van den Bent MJ, Weller M, Bottomley A. The prognostic value of health-related quality-of-life data in predicting survival in glioblastoma cancer patients: results from an international randomised phase III EORTC Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, and NCIC Clinical Trials Group study. *Br J Cancer*. 2007;97(3):302-307.
79. Klein M, Postma TJ, Taphoorn MJ, Aaronson NK, Vandertop WP, Muller M, van der Ploeg HM, Heimans JJ. The prognostic value of cognitive functioning in the survival of patients with high-grade glioma. *Neurology*. 2003;61(12):1796-1798.

80. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab.* 2016;23(1):27-47.
81. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(2):90-99.
82. Swartzman S, Booth JN, Munro A, Sani F. Posttraumatic stress disorder after cancer diagnosis in adults: A meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2017;34(4):327-339.
83. Singer S. Psychosocial Impact of Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2018;210:1-11.
84. Goveas J, Xie C, Wu Z, Douglas Ward B, Li W, Franczak MB, Jones JL, Antuono PG, Yang Z, Li SJ. Neural correlates of the interactive relationship between memory deficits and depressive symptoms in nondemented elderly: resting fMRI study. *Behav Brain Res.* 2011;219(2):205-212.
85. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2008;98(5):888-893.
86. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* 1980;69(4):491-497.
87. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(4):443-451.
88. Mokutani Y, Mizushima T, Yamasaki M, Rakugi H, Doki Y, Mori M. Prediction of Postoperative Complications Following Elective Surgery in Elderly Patients with Colorectal Cancer Using the Comprehensive Geriatric Assessment. *Dig Surg.* 2016;33(6):470-477.
89. Yamamoto M, Yamasaki M, Sugimoto K, Maekawa Y, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Rakugi H, Mori M, Doki Y. Risk Evaluation of Postoperative Delirium Using Comprehensive Geriatric Assessment in Elderly Patients with Esophageal Cancer. *World J Surg.* 2016;40(11):2705-2712.
90. Lis CG, Gupta D, Granick J, Grutsch JF. Can patient satisfaction with quality of life predict survival in advanced colorectal cancer? *Support Care Cancer.* 2006;14(11):1104-1110.
91. Austin D, Russell EM. Is there ageism in oncology? *Scott Med J.* 2003;48(1):17-20.
92. Holmes HM. Quality of life and ethical concerns in the elderly thoracic surgery patient. *Thorac Surg Clin.* 2009;19(3):401-407.





## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Andrea Kindler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der präoperativen Lebensqualität auf das postoperative Outcome onkogeriatrischer Patienten“ 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 gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, 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

## Anteilerklärung

Andrea Kindler hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Schmidt M, Neuner B, Kindler A, Scholtz K, Eckardt R, Neuhaus P, Spies CD. Prediction of long-term mortality by preoperative health-related quality-of-life in elderly onco-surgical patients. PLoS One. 2014;9(1):e85456.

Beitrag im Einzelnen:

Frau Kindler hat nach selbstständiger Literaturrecherche gemeinsam mit Frau Dr. Maren Schmidt die Fragestellung erarbeitet.

Außerdem war Frau Kindler maßgeblich an der Datenerhebung- und Auswertung beteiligt.

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich Frau Prof. Dr. C. Spies herzlich danken für die Überlassung des interessanten und aufschlussreichen Dissertationsthemas, die Organisation und Betreuung der klinischen Studie, sowie die Doktorandenbesprechungen mit Diskussionen und inhaltlichen Impulsen. Außerdem möchte ich ihr für die finale Korrektur meiner Arbeit danken.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. rer. Nat. habil. K.-D. Wernecke für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Maren Schmidt für die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit und die zahlreichen konstruktiven Anregungen bei der Ausarbeitung und Niederschrift, sowie ihre Geduld und Ermutigungen.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei den Kollegen und Doktoranden, insbesondere Kathrin Scholz, die gemeinsam mit mir an der Studie und der Datenerhebung beteiligt waren.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinem Mann, Holger Kindler, der mich motivierte und in jeder Situation unterstützte. Insbesondere danke ich meinem Mann und meinen Kindern, dass sie mich nie vergessen ließen, welche Werte im Leben wichtig sind.